

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

**Fundação Oswaldo Cruz**

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas



**Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu*  
Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas**

**Sandra Wagner Cardoso**

**AVALIAÇÃO DAS RAZÕES PARA MODIFICAÇÃO E  
INTERRUPÇÃO DA TERAPIA ANTI-RETROVIRAL  
ALTAMENTE POTENTE (HAART) EM PACIENTES  
COM INFECÇÃO PELO HIV TRATADOS EM UM  
CENTRO DE REFERÊNCIA**

**Rio de Janeiro  
2007**

**AVALIAÇÃO DAS RAZÕES PARA MODIFICAÇÃO E  
INTERRUPÇÃO DA TERAPIA ANTI-RETROVIRAL  
ALTAMENTE POTENTE (HAART) EM PACIENTES  
COM INFECÇÃO PELO HIV TRATADOS EM UM  
CENTRO DE REFERÊNCIA**

**Sandra Wagner Cardoso**

**Dissertação apresentada ao Programa de  
Pós-Graduação Stricto sensu do Instituto de  
Pesquisa Clínica Evandro Chagas, para  
obtenção do grau de Mestre em Pesquisa  
Clínica em Doenças Infecciosas.**

**Orientadora: Prof. Dra. Beatriz Grinsztejn**

**Rio de Janeiro  
2007**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Cardoso, Sandra Wagner

Avaliação das razões para modificação e interrupção da terapia anti-retroviral altamente potente (HAART) em pacientes com infecção pelo HIV tratados em um centro de referência. / Sandra Wagner Cardoso. Rio de Janeiro: FIOCRUZ / IPEC, 2007.

xvi, 144 p.: il.

Dissertação (Mestrado) – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – IPEC-FIOCRUZ, Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2007.

Bibliografia: f. 126-137

1. HAART; 2. Razões de modificação; 3. Fatores de risco; 4. HIV/AIDS; 5. coorte; 6. sobrevida. – Dissertação. I. Dissertação (Mestrado) – Instituto Oswaldo Cruz. II. Título.

Sandra Wagner Cardoso

**AVALIAÇÃO DAS RAZÕES PARA MODIFICAÇÃO E  
INTERRUPÇÃO DA TERAPIA ANTI-RETROVIRAL  
ALTAMENTE POTENTE (HAART) EM PACIENTES  
COM INFECÇÃO PELO HIV TRATADOS EM UM  
CENTRO DE REFERÊNCIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto sensu do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, para obtenção do grau de Mestre em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas.

Orientadora: Prof. Dra. Beatriz Grinsztejn

Aprovada em: \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2007

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof. Dra. Mônica Bastos de Lima Barros** (Presidente)

---

**Prof. Dra. Valéria Saraceni**

---

**Prof. Dr. Luiz Antônio Alves de Lima**

---

**Prof. Dra. Ruth Khalili Friedman** (Suplente)

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais por tudo o que representam para mim.

Ao meu irmão Sérgio Luis que pacientemente leu meu texto e contribuiu com suas sugestões

À Valdiléa Veloso diretora do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas que sempre presente muito carinhosamente colaborou para a execução desse trabalho

Ao amigo José Henrique Pilotto, grande incentivador de meu ingresso na pós-graduação ajudando a suplantar as dificuldades e por rezar por mim.

Ao curso de Pós-Graduação em pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do IPEC e seus professores, pela oportunidade de completar mais uma etapa da minha formação acadêmica

Ao Professor Iuri Leite pela ajuda inicial com a definição do modelo estatístico utilizado nesse trabalho

A Carlos Augusto, Michelle Sampaio, Carla Vorsatz e Marília Santini todos por serem meus amigos e pela minuciosa ajuda com os textos, tabelas, referências bibliográficas e organização do trabalho. Todos são muito especiais.

A toda a equipe do Serviço de documentação e estatística (SED) do IPEC pela prestativa ajuda com o banco de dados e com a disponibilização dos prontuários em especial a Dayse Campos por sua competência.

Ao Maurício Saheki, Rebeca Grisztejn e Katia Valente pela ajuda com o levantamento dos prontuários.

À Luciane Velasque pela ajuda com as análises estatísticas e pela paixão pgressiva que demonstrou pelo tema desse trabalho.

À Juçara Árabe por ser minha amiga e sempre oferecer ajuda

A todos os meus colegas do IPEC que de alguma forma colaboraram comigo nessa etapa, com os quais gosto muitíssimo de trabalhar, especialmente àqueles que cuidaram de meus pacientes no período de minha ausência.

A todos os pacientes, razão maior do meu trabalho.

Ao Marco, que com sua presença, carinho, confiança e colaboração em todos os momentos, contribuiu para realização de mais essa etapa da minha vida.

Aos meus filhos Nathália e Leonardo que iluminam constantemente meus caminhos.

À Beatriz Grinsztejn, que orientou esse trabalho com empenho, competência, incentivo e interesse capazes de suplantar a mais exigente das expectativas e por sua presença amiga em minha vida, um encontro que o acaso transformou na mais profunda admiração e respeito.

*“De todos os caminhos que conduzem à riqueza,  
os mais seguros são a perseverança e o trabalho”  
(Luis Reybaud)*

Cardoso, SW. *Avaliação das razões para modificação e interrupção da terapia anti-retroviral altamente potente (HAART) em pacientes com infecção pelo HIV tratados em um centro de referência*. Rio de Janeiro; 2007. Dissertação (Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas) – Instituto Oswaldo Cruz.

## RESUMO

**Introdução:** O Brasil foi o primeiro país em desenvolvimento a implementar um programa de acesso universal aos anti-retrovirais. A efetividade desta política de saúde pública foi evidenciada pelo aumento da sobrevivência dos pacientes. Dados sobre a duração do primeiro esquema terapêutico, bem como das razões de sua modificação ou interrupção são fundamentais para o planejamento da aquisição e distribuição dos medicamentos no país. Entretanto, esses dados ainda permanecem bastante escassos no nosso meio.

**Objetivo:** Estudar as razões de modificação da primeira terapia anti-retroviral altamente potente (HAART) na coorte de pacientes com HIV/AIDS do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – IPEC, que iniciaram HAART entre janeiro de 1996 a dezembro de 2005 e foram acompanhados até janeiro de 2007.

**Métodos:** Estudo de coorte, retrospectivo, avaliando dados demográficos, clínico-laboratoriais e categoria de exposição relacionados às razões de modificação, seu tempo de ocorrência e suas associações de risco através de análise de sobrevivência.

**Resultados:** A probabilidade de modificar o primeiro esquema HAART por quaisquer motivos foi de 44% e o tempo mediano para sua ocorrência de 25 meses. As razões mais frequentes foram: toxicidades de curto prazo, falha terapêutica, decisão do paciente, toxicidades de longo prazo, e baixa adesão. Decisão do paciente teve maior probabilidade de ocorrência no primeiro ano de HAART (48%). As toxicidades de longo prazo aconteceram no tempo mediano de 32 meses. Fatores de risco variaram conforme a razão, destacando-se maior risco de toxicidades (curto prazo) entre mulheres, (longo prazo) para uso de d4T e esquemas com IP vs ITRNN, ser não-branco e mais velho. De um modo geral, foi identificado menor risco para pacientes utilizando AZT + 3TC + EFV.

**Conclusão:** Apesar da evolução da terapia anti-retroviral, modificações ao longo do tempo, por diferentes razões, continuam ocorrendo para um número significativo de pacientes. Os dois primeiros anos de HAART mostraram-se críticos nesse estudo, tendo a maioria das modificações ocorrido nesse período. Dessa forma, nessa fase do tratamento todos os esforços precisam ser concentrados para minimizar as razões de troca ou interrupção de HAART.

**Palavras-chave:** HAART; razões de modificação; fatores de risco; HIV/AIDS; coorte; sobrevivência.



Cardoso, SW. *Avaliação das razões para modificação e interrupção da terapia anti-retroviral altamente potente (HAART) em pacientes com infecção pelo HIV tratados em um centro de referência*. Rio de Janeiro; 2007. Dissertação (Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas) – Instituto Oswaldo Cruz.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Brazil was the first developing country to implement a program of universal access to antiretrovirals. Effectiveness of this health public policy was evidenced by increase in patients' survival. Data on duration of the first therapeutic regimen, as well the reasons for its modification or interruption are fundamental to planning of acquisition and distribution of medications in the country. Nonetheless, those data still remain rather scarce in our environment.

**Aim:** To study the reasons of modification of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) in the cohort of patients with HIV/AIDS of Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – IPEC who initiated HAART between January 1996 and December 2005 and were followed until January 2007.

**Methods:** A retrospective cohort study that assesses demographic, clinical-laboratorial data and category of exposition related to reasons of modification, their time of occurrence and their risk associations through survival analysis.

**Results:** The probability of modifying the first HAART regimen due to any reasons was 44% and median time for its occurrence was 25 months. The most frequent reasons were: short term toxicities, therapeutic failure, patient decision, long term toxicities, and low adherence. Patient decision had more probability of occurrence in the first year of HAART (48%). Long term toxicities occurred in median time of 32 months. Risk factors varied according to reason, and the highest risk of toxicities (short term) occurred mostly in the following cases: among women, (long term) use of d4T and regimens with IP vs. ITRNN, to be non-white, and older. Globally, the lowest risk was identified for patients using AZT+3TC+EFV.

**Conclusion:** Despite the evolution of antiretroviral therapy, modifications along time, for different reasons, continue to occur for a significant number of patients. The two first years of HAART were critical to this study as most of the modifications took place in this period. Thus, in this phase of therapy all efforts must be concentrated in order to minimize the reasons of modification or interruption of HAART.

**Keywords:** HAART; reasons of modification; risk factors; HIV/AIDS; cohort; survival.

## SIGLAS E ABREVIATURAS

3TC	lamivudina
d4T	estavudina
AIDS	( <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> ) síndrome da imunodeficiência adquirida
AR	anti-retroviral(is)
AZT	zidovudina
CMV	citomegalovírus
ddI	didanosina
ddC	zalcitabina
EFV	efavirenz
EUA	Estados Unidos da América
HAART	( <i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i> ) terapia anti-retroviral altamente potente
HIV	( <i>Human Immunodeficiency Virus</i> ) vírus da imunodeficiência humana
HSH	homens que fazem sexo com homens
IDV	indinavir
IP	inibidor(es) da protease
ITRN	inibidor(es) da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos
ITRNN	inibidor(es) da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos
NFV	nelfinavir
NVP	nevirapina
OMS	Organização Mundial de Saúde
RTV	ritonavir
SUS	Sistema Único de Saúde
SQV	saquinavir
TAR	terapia anti-retroviral
UDI	usuário(s) de droga(s) injetável(is)
UNAIDS	<i>Joint United Nations Programme on HIV/AIDS</i> – Programa Conjunto das Nações Unidas em HIV/AIDS

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	Pág.
<b>Figura 1:</b> Percentual das doenças definidoras de AIDS mais freqüentes apresentadas no início de HAART na coorte de pacientes com HIV/AIDS do IPEC (n=209).	63
<b>Figura 2:</b> Distribuição das morbidades associadas e co-infecções apresentadas antes do início de HAART na coorte de pacientes com HIV/AIDS do IPEC (n=234).	63
<b>Figura 3:</b> Número absoluto das toxicidades mais freqüentes apresentadas pelos pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC (n=160).	68
<b>Figura 4:</b> Funções de sobrevivência (A) e de risco (B) estimadas pelo método de Kaplan-Meier para o tempo até a primeira modificação/interrupção por qualquer razão entre os pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC.	73
<b>Figura 5:</b> Curvas de sobrevivência estimadas pelo método de Kaplan-Meier, estratificado por razões de modificação/interrupção do primeiro esquema HAART dos pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC.	73

## LISTA DE TABELAS

		Pág.
<b>Tabela 1:</b>	Medicamentos anti-retrovirais aprovados para comercialização até agosto de 2007, considerando mecanismo de ação e data de aprovação nos EUA.	9
<b>Tabela 2:</b>	Dados demográficos e categorias de exposição da coorte de pacientes com HIV/AIDS do IPEC.	60
<b>Tabela 3:</b>	Características clínico-laboratoriais e esquemas HAART utilizados na coorte de pacientes com HIV/AIDS do IPEC.	61
<b>Tabela 4:</b>	Razões de modificação/interrupção do primeiro esquema HAART entre os pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC.	66
<b>Tabela 5:</b>	Incidência de modificação/interrupção e parâmetros estimados pelo método de Kaplan-Meier para o tempo até modificação/interrupção do primeiro esquema HAART de acordo com as diferentes razões entre os pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC.	71
<b>Tabela 6:</b>	Razões de hazard (RH) estimadas pelo modelo univariado de risco proporcionais de Cox para modificação/interrupção para todas as razões de modificação/interrupção por características demográficas, clínicas e categoria de exposição entre os pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC.	75
<b>Tabela 7:</b>	Razões de hazard (RH) estimadas pelo modelo univariado de risco proporcionais de Cox para modificação/interrupção para todas as razões de modificação/interrupção por anti-retrovirais utilizados pelos pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC.	77
<b>Tabela 8:</b>	Razões de hazard (RH) estimadas pelo modelo multivariado de risco proporcionais de Cox para modificação/interrupção por falha terapêutica entre os pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC.	82
<b>Tabela 9:</b>	Razões de hazard (RH) estimadas pelo modelo multivariado de risco proporcionais de Cox para modificação/interrupção por falha terapêutica, estratificado por classe do esquema HAART entre os pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC.	83
<b>Tabela 10:</b>	Resultado do teste de correlação para verificar a proporcionalidade das variáveis nos modelos de Cox para o desfecho falha terapêutica entre os pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC.	84
<b>Tabela 11:</b>	Razões de hazard (RH) estimadas pelo modelo multivariado de risco proporcionais de Cox para modificação/interrupção por toxicidade de curto prazo entre os pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC.	86
<b>Tabela 12:</b>	Resultado do teste de correlação para verificar a proporcionalidade das variáveis nos modelos de Cox para o desfecho toxicidade de curto prazo entre os pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC.	86
<b>Tabela 13:</b>	Razões de hazard (RH) estimadas pelo modelo multivariado de risco proporcionais de Cox para modificação/interrupção por toxicidade de longo prazo entre os pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC.	88

<b>Tabela 14:</b>	Resultado do teste de correlação para verificar a proporcionalidade das variáveis nos modelos de Cox para o desfecho toxicidade de longo prazo entre os pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC.	89
<b>Tabela 15:</b>	Razões de hazard (RH) estimadas pelo modelo multivariado de risco proporcionais de Cox para modificação/interrupção por decisão do paciente entre os pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC.	91
<b>Tabela 16:</b>	Resultado do teste de correlação para verificar a proporcionalidade das variáveis nos modelos de Cox para o desfecho decisão do paciente entre os pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC.	91
<b>Tabela 17:</b>	Razões de hazard (RH) estimadas pelo modelo multivariado de risco proporcionais de Cox para modificação/interrupção por baixa adesão entre os pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC.	93
<b>Tabela 18:</b>	Resultado do teste de correlação para verificar a proporcionalidade das variáveis nos modelos de Cox para o desfecho baixa adesão entre os pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC.	95

## LISTA DE ANEXOS

<b>Anexo 1:</b>	Ficha de coleta de dados	Pág. 138
<b>Anexo 2:</b>	Termo de compromisso e responsabilidade	143
<b>Anexo 3:</b>	Eventos históricos da AIDS	144

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	5
2.1 Dados epidemiológicos.....	5
2.2 Histórico da terapia anti-retroviral.....	7
2.3 Sobrevida e desfechos clínicos .....	12
2.4 Efetividade da terapia anti-retroviral .....	17
2.5 Duração dos esquemas HAART.....	21
2.6 Razões de modificação e interrupção da terapia anti-retroviral .....	22
2.7 Toxicidade da terapia anti-retroviral .....	28
2.8 Adesão ao tratamento anti-retroviral .....	36
2.9 Adesão ao tratamento e resistência viral.....	38
2.10 “Switch” e interrupção estruturada da TAR .....	41
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	44
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	45
4.1 Desenho do estudo.....	45
4.2 Informações sobre o Banco de Dados e a Coorte de pacientes com infecção pelo HIV do IPEC.....	45
4.3 População do estudo .....	45
4.4 Critérios de inclusão .....	46
4.5 Critérios de exclusão .....	46
4.6 Período de avaliação dos dados do estudo.....	46
4.7 Banco de dados para esse estudo .....	46
4.8 Definições utilizadas no estudo .....	47
4.9 Análise estatística.....	52
4.9.1 Análise de sobrevida .....	52
4.9.2 Análise dos desfechos modificação/interrupção.....	54
4.9.3 Descrição das variáveis utilizadas nos modelos uni e multivariados: .....	55
4.9.4 Modelos univariados.....	56
4.9.5 Modelos multivariados .....	56
4.10 Pesquisa bibliográfica.....	57
4.11 Considerações éticas .....	57
<b>5. RESULTADOS</b> .....	58
5.1 Dados sócio-demográficos .....	58
5.2 Categoria de exposição.....	59
5.3 Características clínico-laboratoriais.....	59
5.4 Doenças definidoras, co-infecções e outras doenças associadas .....	62
5.5 Caracterização dos esquemas HAART .....	62
5.5.1 Período-calendário .....	62
5.5.2 Anti-retrovirais (AR) e combinações de AR utilizadas .....	64
5.5.3 Inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos (ITRN).....	64
5.5.4 Inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos (ITRNN).....	64
5.5.5 Inibidores da Protease (IP).....	65
5.5.6 Combinações triplas de anti-retrovirais .....	65
5.6 Razões de modificação/interrupção .....	65
5.6.1 Toxicidades.....	67

5.6.2 Dados de acompanhamento dos pacientes e análise de Kaplan-Meier.....	69
5.6.3 Probabilidade de modificar/interrromper HAART .....	72
5.7 Modelo de Cox.....	74
5.7.1 Análise univariada .....	74
5.7.1.1 Modificações/Interrupções por Falha Terapêutica.....	78
5.7.1.2 Toxicidade de curto prazo .....	79
5.7.1.3 Modificações/Interrupções por toxicidades de longo prazo.....	79
5.7.1.4 Modificação/interrupção decisão do paciente.....	80
5.7.1.5 Modificação/interrupção por baixa adesão .....	80
5.7.2 Análise multivariada.....	81
5.7.2.1 Modificação/interrupção por falha terapêutica.....	81
5.7.2.2 Modificação/interrupção por toxicidade de curto prazo .....	85
5.7.2.3 Modificação/interrupção por toxicidade de longo prazo .....	87
5.7.2.4 Modificação/interrupção por decisão do paciente .....	90
5.7.2.5 Modificação/interrupção por Baixa adesão.....	92
5.8 Caracterização das combinações utilizadas pelos pacientes no segundo esquema terapêutico .....	96
<b>6. DISCUSSÃO .....</b>	<b>98</b>
6.1 Modificações por falha terapêutica .....	103
6.2 Modificações por toxicidade .....	107
6.3 Fatores de risco para modificações por toxicidade de curto prazo .....	109
6.4 Fatores de risco para modificações por toxicidade de longo prazo.....	111
6.5 Interrupção por decisão do paciente .....	115
6.6 Modificações devidas à baixa adesão .....	118
6.7 Limitações do estudo.....	122
<b>7 CONCLUSÕES .....</b>	<b>124</b>
<b>8 BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>126</b>



## 1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (*Acquired Immunodeficiency Syndrome - AIDS*) foi descrita em 1981, com a publicação dos primeiros casos no semanário médico americano *Morbidity and Mortality Weekly Report* (CDC, 1981). Naquele momento nem o mais pessimista dos leitores poderia imaginar ou antecipar o caráter e a dimensão que a epidemia assumiria. Ao final de duas décadas, 21,8 milhões de pessoas em todo o mundo haviam morrido por causa da AIDS. Nos Estados Unidos da América (EUA), o número de mortes pela doença neste período foi maior que a soma do número de mortes ocorridas nas duas grandes guerras mundiais (Sepkowitz, 2001). De acordo com estimativas da UNAIDS (*Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*) até dezembro de 2006 39,5 milhões de adultos e crianças estariam vivendo com HIV (UNAIDS, 2006).

Mundialmente, menos de uma em cada cinco pessoas em risco de adquirir a infecção pelo HIV tem acesso aos serviços básicos de prevenção e apenas uma em cada oito pessoas que desejam testar-se teria condições de fazê-lo. Nos países desenvolvidos, estima-se que 50 a 75% da população conheçam sua condição sorológica para o HIV (UNAIDS, 2006).

Quanto ao acesso ao tratamento, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou em novembro de 2002 que apenas 5% do total de pacientes necessitando de terapia anti-retroviral (TAR) nos países em desenvolvimento recebiam o tratamento. Em 2003 a cobertura estimada atingiu 7%. Atualmente, o número de pessoas recebendo terapia anti-retroviral combinada nos países em desenvolvimento vem aumentando significativamente, passando de 400.000 indivíduos em dezembro de 2003 para aproximadamente um milhão em junho de 2005. Apesar disso, seu progresso não foi suficientemente rápido para alcançar o objetivo de três milhões de pessoas em tratamento até o final de 2005 conforme o pretendido pela OMS/UNAIDS, conhecido como “3 by 5”. De acordo com seu último boletim, cerca de 1,3 milhão de pessoas vivendo com HIV estão recebendo terapia anti-retroviral, representando 20% da estimativa inicialmente feita. Contribuem para esse progresso os

esforços concentrados de muitos países, as instituições doadoras de recursos, incluindo algumas Fundações Internacionais, o suporte técnico dado pela OMS/UNAIDS e outros parceiros (WHO, 2006).

Muito se tem feito no Brasil para combater a epidemia de AIDS. Atualmente, 1.145 unidades básicas de saúde e 208 centros de testagem e aconselhamento fazem o diagnóstico do HIV no Sistema Público de Saúde. Em 2001, o Sistema Único de Saúde (SUS), financiou a testagem anti-HIV de cerca de 1,6 milhão de pessoas. Em 2003 lançou a campanha “fique sabendo”, na tentativa de estimular o interesse das pessoas em se testar, pois somente um terço da população brasileira conhece seu estado sorológico (Brasil, 2005).

No Brasil, a distribuição dos anti-retrovirais na rede pública de saúde é universal e gratuita, constituindo um dos aspectos mais relevantes da política nacional referente à AIDS. Neste contexto destaca-se a distribuição gratuita do AZT desde 1991 e a incorporação progressiva de novos medicamentos, com a disponibilização de terapia anti-retroviral potente (HAART) a partir de 1996. Desde então, houve redução de 50% da mortalidade por AIDS no país e de 80% da necessidade de internação hospitalar por esta causa na rede pública de saúde – SUS. A economia de recursos gerada é de aproximadamente um bilhão de dólares e, em conjunto, esses resultados justificam a política de acesso universal ao tratamento (Brasil, 2003b).

A instituição da distribuição universal de AR no país foi seguida pela criação da rede nacional de laboratórios que permite o acompanhamento do tratamento através das avaliações de CD4 a partir de 1997 e carga viral a partir de 1998. Em 2002, estabeleceu-se a rede de laboratórios de genotipagem; naquela época cerca de 115.000 pacientes estavam recebendo tratamento anti-retroviral. Até 2003 havia 125.000 pacientes em tratamento anti-retroviral (Brasil, 2003b) e o Programa Nacional de AIDS enfrentou o desafio estimado de elevar esse total para 160.000 em 2005 e 175.000 em 2006 (Brasil, 2003b; Brasil, 2006a).

Com a progressiva disponibilização e implementação da terapia anti-retroviral potente, as manifestações clínicas decorrentes da infecção pelo HIV tornaram-se menos

freqüentes, com melhora substancial do prognóstico e da qualidade de vida das pessoas infectadas e o risco estimado de morte passou a ser 85% menor que no período que antecede a HAART (Mocroft *et al.*, 2000; Mocroft *et al.*, 2002).

Todavia, apesar dos benefícios da terapia, a resistência viral, a toxicidade dos medicamentos e a necessidade de alto índice de adesão ao tratamento permanecem sendo barreiras ao sucesso prolongado da terapia. Desta forma, a avaliação rigorosa dos seus riscos e benefícios no momento de sua indicação é crucial. A alta complexidade da terapia anti-retroviral exige do médico assistente, além de atualização contínua, especial atenção para o cotidiano do paciente, buscando formas de engajá-lo no processo de tornar esse tratamento o mais duradouro possível (Brasil, 2004).

No Brasil um grande investimento de recursos é feito para que o acesso universal à terapia anti-retroviral seja disponibilizado para todos os pacientes com indicação de tratamento, de acordo com as diretrizes terapêuticas nacionais. No entanto, dados acerca da eficácia do tratamento são escassos, especialmente em relação ao tempo de permanência do paciente no primeiro esquema terapêutico e aos motivos mais freqüentes de modificações da terapia.

Com o advento da epidemia de AIDS, o Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), passou a prestar assistência aos portadores da infecção pelo HIV. A partir de então, desenvolveu-se a infra-estrutura necessária para o atendimento adequado destes pacientes, tendo sido o Evandro Chagas pioneiro no Rio de Janeiro na prestação de assistência domiciliar ao paciente vivendo com HIV/AIDS e uma das primeiras instituições a estabelecer um hospital-dia no país, adotando assim, uma estratégia que privilegia o tratamento ambulatorial. Paralelamente à organização da assistência, foi estruturada a pesquisa em HIV/AIDS, sendo esta atualmente uma das principais linhas de pesquisa desta instituição.

A equipe clínica do IPEC segue as recomendações de terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV do Ministério da Saúde, que são periodicamente revisadas por um grupo de especialistas. De um modo geral essas recomendações são criteriosamente obedecidas (Loo *et al.*, 2004).

O Instituto Evandro Chagas mantém desde 1986 uma coorte de pacientes com HIV/AIDS em acompanhamento ambulatorial regular; tendo sido posteriormente criado um banco de dados eletrônico com informações sobre estes pacientes. A população desse estudo foi selecionada a partir desses dados, com o objetivo de avaliar as razões mais freqüentes de modificação e interrupção do primeiro esquema de terapia anti-retroviral altamente potente prescrita para os portadores de HIV/AIDS dessa coorte, no período de janeiro de 1996 a dezembro de 2005.

Com a realização deste estudo esperamos identificar as razões mais freqüentes de modificação da terapia anti-retroviral em nosso meio e os fatores associados. Esta informação poderá contribuir para o estabelecimento de condutas terapêuticas que permitam minimizar ou evitar sua ocorrência, bem como para o melhor planejamento da aquisição e distribuição de medicamentos.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Dados epidemiológicos

De acordo com estimativas da UNAIDS (*Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*), até dezembro de 2006, haveria 39,5 milhões de adultos e crianças vivendo com HIV. Durante o ano de 2006, 4,3 milhões de pessoas foram infectadas e 2,9 milhões morreram. O número acumulado de pessoas que morreram por causa da AIDS no mundo atinge hoje a faixa dos 25 milhões (UNAIDS, 2006). Em todo o mundo continua aumentando o número de pessoas vivendo com HIV, apesar dos programas de prevenção e do aumento progressivo do acesso ao tratamento. A África Sub-Saariana permanece a região mais afetada do mundo, com dois terços de todas as pessoas vivendo com HIV. A epidemia também cresceu no leste europeu, estando a Federação Russa e a Ucrânia contribuindo com 90% das infecções naquela região. Este crescimento foi também observado nas regiões central e leste da Ásia. Foi observado decréscimo na prevalência da infecção pelo HIV em algumas regiões, tais como Quênia, Zimbábue, regiões urbanas do Haiti e Burquina Fasso, além de quatro estados indianos. A prevalência na América Latina se manteve estável em torno de 0,5%. No Brasil, país mais populoso da América Latina, estima-se haver cerca de 620.000 pessoas vivendo com HIV, um terço de todas as pessoas vivendo com o vírus nesta região (UNAIDS, 2006).

O Brasil está entre os primeiros países intensamente atingidos pela epidemia do HIV/AIDS. O primeiro relato de caso data de 1982 e mais de 10.000 novos casos ocorreram até o início de 1990. As estimativas iniciais do Banco Mundial eram de 1.200.000 casos até o ano 2000, sugerindo que a epidemia ficaria fora de controle. Uma estimativa ulterior do Ministério da Saúde reduziu o valor inicialmente estimado pelo Banco Mundial para 600.000 casos até 2000 (Levi e Vitoria, 2002).

Dados mais recentes mostram que dos 433.067 casos de AIDS notificados até junho de 2006, a maior parte (62,3%) concentra-se na região Sudeste, seguida pela região Sul

(17,9%), Nordeste (11%), Centro-Oeste (5,6%) e Norte (3,2%). Atualmente existem casos notificados em mais de 50% dos municípios brasileiros. Do total de casos notificados, 67,2% foram do sexo masculino e 32,8% do feminino e, em 2003, a taxa de incidência foi de 25,4 por 100.000 habitantes entre homens e 16,1 por 100.000 habitantes entre mulheres. A razão entre os sexos vem diminuindo, passando de 15,1 casos de AIDS entre homens para cada caso de AIDS em mulher em 1986, para 1,5 casos de AIDS entre homens para cada caso de AIDS em mulher em 2005. O maior número de casos encontra-se na faixa etária dos 20 aos 49 anos. As maiores taxas de incidência ainda estão na região Sul, porém, com uma provável desaceleração do crescimento nos anos mais recentes. A região Sudeste se mantém num processo de estabilização. As taxas de incidência continuam crescendo persistentemente entre indivíduos acima de 35 anos e de modo mais evidente entre as mulheres de 40 a 49 anos, passando de 17,9 por 100.000 habitantes em 1998 para 27,9 por 100.000 habitantes em 2003. Quanto à categoria de exposição, observa-se redução proporcional dos casos devido à transmissão vertical em menores de 13 anos e a redução do percentual de crianças notificadas por transmissão vertical em menores de um ano. Em ambos os sexos, observam-se a redução importante dos casos por uso de drogas injetáveis e a persistência do aumento proporcional da transmissão heterossexual (Brasil, 2006c).

De 1980 a 2005, ocorreram 183.074 óbitos por AIDS no Brasil, sendo cerca de 70% na região Sudeste. No ano de 2005, foi registrado no Sistema de Informações sobre Mortalidade um total de 11.026 óbitos por AIDS, representando uma taxa de mortalidade de 6,0/100.000 habitantes (Brasil, 2006c).

O número crescente de casos entre as mulheres e entre as camadas mais pobres da população, além do aumento da incidência em cidades pequenas e no interior do país são as atuais tendências da epidemia (UNAIDS, 2006).

No Estado do Rio de Janeiro foram notificados 52.839 casos confirmados de AIDS de 1982 até 31 de julho de 2006. A maioria dos casos se concentra nas regiões metropolitanas, mas a contribuição das demais regiões vem aumentando progressivamente (Brasil, 2006c).

## 2.2 Histórico da terapia anti-retroviral

A infecção pelo HIV, tal como outras infecções virais que acometem seres humanos – vírus *Herpes simplex*, Epstein-Barr, citomegalovírus e *Varicella zoster*, entre outros – não pode ser erradicada. Entretanto, diferentemente das demais, a infecção pelo HIV causa doença progressiva na grande maioria das pessoas infectadas e não tratadas. Apesar disso, alguns indivíduos exibem uma aparente imunidade protetora, podendo permanecer assintomáticos por muitos anos a partir do início da infecção. Em contraste, outros apresentam progressão para AIDS em menos de 12 meses após a infecção aguda pelo HIV. Ainda não se tem uma explicação definitiva para esses diferentes desfechos, mas evidências sugerem que eventos precoces no momento da infecção aguda, envolvendo tanto fatores relacionados ao vírus quanto fatores genéticos do hospedeiro, desempenham papéis decisivos na história natural desta infecção (Walker, 2006).

O melhor conhecimento do ciclo de vida do HIV, consolidado em meados dos anos 80, contribuiu para a identificação de potenciais alvos de intervenção terapêutica. Atualmente encontram-se disponíveis medicamentos de quatro classes de anti-retrovirais (AR) (Matthews *et al.*, 2004). A busca começou por substâncias que pudessem interferir na função da transcriptase reversa, enzima necessária para a transcrição do RNA do HIV em DNA. Entre 1987 e 1994 apenas esta classe de medicamentos estava aprovada para uso clínico. Os medicamentos dessa classe (inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos – ITRN) atuam competindo com os nucleosídeos essenciais para a incorporação da cadeia de DNA proviral, inibindo a proliferação do vírus.

A zidovudina, (azidotimidina ou AZT) foi uma das primeiras substâncias testadas em seres humanos e, em 1987, foi a primeira aprovada para o tratamento da AIDS (Sepkowitz, 2001). Esta substância teve sua segurança demonstrada nos estudos de Fischl e colaboradores (1990), destacando-se os benefícios em longo prazo e a melhora da sobrevida. Apesar disso, a medicação não era bem tolerada, os benefícios do tratamento eram transitórios e não se conseguia impedir o avanço da doença. Outro inconveniente foi o

surgimento de resistência viral relacionada à monoterapia e definido inicialmente como a capacidade do vírus crescer *in vitro* na presença do anti-retroviral. A zidovudina foi utilizada em monoterapia como única opção terapêutica até 1990. A seguir, outras medicações da classe dos inibidores da transcriptase reversa foram aprovadas, totalizando quatro medicamentos até 1994: AZT, ddl (didanosina), ddC (zalcitabina) e d4T (estavudina) (Gulick, 1997). Os anti-retrovirais registrados para o tratamento de seres humanos estão especificados na Tabela 1, que também mostra a classe a que pertencem e o ano de registro de cada um pelo FDA, nos EUA.



TABELA 1 - Anti-retrovirais aprovados para comercialização até agosto de 2007, considerando mecanismo de ação e data de aprovação nos EUA.

Nome comercial	Nome genérico	Fabricante	Data da aprovação	Mecanismo de ação
<u>Retrovir</u>	Zidovudina, azidotimidina, AZT, ZDV <sup>1</sup>	GlaxoSmithKline	19-Mar-87	ITRN <sup>2</sup>
<u>Videx</u>	Didanosina, dideoxinosina, ddl <sup>1</sup>	Bristol Myers-Squibb	9-out-91	ITRN <sup>2</sup>
<u>Hivid</u>	Zalcitabina, dideoxicitidina, ddC	Hoffmann-La Roche	19-jun-92	ITRN <sup>2</sup>
<u>Zeritavir</u>	Estavudina, d4T <sup>1</sup>	Bristol Myers-Squibb	24-Jun-94	ITRN <sup>2</sup>
<u>Epivir</u>	Lamivudina, 3TC <sup>1</sup>	GlaxoSmithKline	17-nov-95	ITRN <sup>2</sup>
<u>Invirase</u>	Mesilato de saquinavir, SQV	Hoffmann-La Roche	6-Dez-95	IP <sup>3</sup>
<u>Norvir</u>	Ritonavir, RTV <sup>1</sup>	Abbott Laboratories	1-Mar-96	IP <sup>3</sup>
<u>Crixivan</u>	Indinavir, IDV <sup>1</sup>	Merck	13-Mar-96	IP <sup>3</sup>
<u>Viramune</u>	Nevirapina, NVP <sup>1</sup>	Boehringer Ingelheim	21-Jun-96	ITRNN <sup>4</sup>
<u>Viracept</u>	Mesilato de nelfinavir, NFV <sup>1</sup>	Agouron Pharmaceuticals	14-Mar-97	IP <sup>3</sup>
<u>Rescriptor</u>	Delavirdina, DLV	Pfizer	4-abr-97	ITRNN <sup>4</sup>
<u>Combivir</u>	Lamivudina e zidovudina <sup>1</sup>	GlaxoSmithKline	27-Set-97	ITRN <sup>2</sup>
<u>Fortovase</u>	saquinavir <sup>1</sup>	Hoffmann-La Roche	7-Nov-97	IP <sup>3</sup>
<u>Stocrin / Sustiva</u>	Efavirenz, EFV <sup>1</sup>	Bristol Myers-Squibb	17-Set-98	ITRNN <sup>4</sup>
<u>Ziagen</u>	Sulfato de abacavir, ABC <sup>1</sup>	GlaxoSmithKline	17-Dez-98	ITRN <sup>2</sup>
<u>Agenerase</u>	Amprenavir, APV <sup>1</sup>	GlaxoSmithKline	15-Abr-99	IP <sup>3</sup>
<u>Kaletra</u>	Lopinavir e ritonavir, LPV/RTV <sup>1</sup>	Abbott Laboratories	15-Set-00	IP <sup>3</sup>
<u>Videx EC</u>	Didanosina de revestimento entérico, ddl EC <sup>1</sup>	Bristol Myers-Squibb	31-Out-00	ITRN <sup>2</sup>
<u>Trizivir</u>	Abacavir, zidovudina, e lamivudina	GlaxoSmithKline	14-Nov-00	ITRN <sup>2</sup>
<u>Viread</u>	Tenofovir disoproxil fumarato, TDF <sup>1</sup>	Gilead	26-Out-01	ITRN <sup>2</sup>
<u>Fuzeon</u>	Enfuvirtida, T-20 <sup>1</sup>	Hoffmann-La Roche & Trimeris	13-Mar-03	IF <sup>5</sup>
<u>Reyataz</u>	Atazanavir sulfato, ATV <sup>1</sup>	Bristol-Myers Squibb	20-Jun-03	IP <sup>3</sup>
<u>Emtriva</u>	Entricitabina, FTC	Gilead Sciences	02-jul-03	ITRN <sup>2</sup>
<u>Lexiva</u>	Fosamprenavir, FOS-APV	GlaxoSmithKline	20-Out-03	IP <sup>3</sup>
<u>Epzicom</u>	Abacavir e lamivudina	GlaxoSmithKline	02-ago-04	ITRN <sup>2</sup>
<u>Truvada</u>	Tenofovir disoproxil fumarato e entricitabina	Gilead Sciences	02-Ago-04	ITRN <sup>2</sup>
<u>Aptivus</u>	Tipranavir, TPV	Boehringer Ingelheim	22-Jun-05	IP <sup>3</sup>
<u>Prezista</u>	Darunavir	Tibotec, Inc.	23-Jun-06	IP <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Medicamentos disponíveis no Brasil<sup>2</sup> ITRN = inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos<sup>3</sup> IP = inibidores da protease<sup>4</sup> ITRNN = inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos<sup>5</sup> IF = inibidor de fusão

Apesar do progresso da terapia anti-retroviral ter acontecido em tempo recorde quando comparado ao tratamento de outras doenças, em que a liberação de um novo medicamento podia levar até 10 anos a partir do início dos testes em seres humanos, o intervalo entre a aprovação do uso clínico do AZT em março de 1987 e do ddI e ddC em 1991, representou um longo período de angustiante espera e a perda de muitas vidas.

A exemplo de outros modelos de tratamento de infecções crônicas com terapia combinada, o AZT passou a ser utilizado em combinação a outros medicamentos desta mesma classe, configurando a terapia dupla. Estudos clínicos com mais de 6.000 pacientes demonstraram os benefícios da terapia combinada com os análogos de nucleosídeos (AZT + ddI e AZT + ddC) comparados à monoterapia (Gulick, 1997). Os benefícios eram maiores para os pacientes com doença menos avançada e que não haviam feito uso prévio de anti-retrovirais. Além disso, os efeitos colaterais não eram mais freqüentes na terapia combinada quando comparada ao uso isolado de cada um dos medicamentos. A seguir, o desenvolvimento do 5º análogo de nucleosídeo aprovado, a lamivudina (3TC), torna a combinação AZT + 3TC a terapia dupla mais potente avaliada em ensaios clínicos (Gulick, 1997). Estudos paralelos com pacientes virgens de terapia e também com pacientes previamente tratados, mostraram a superioridade da combinação AZT + 3TC comparada ao uso isolado de ambos os medicamentos. O efeito na supressão viral e na contagem de células CD4 se mantinha por cerca de um ano (Gulick, 1997).

Ainda em 1994, outro marco importante foi a comprovação da eficácia do uso do AZT como profilaxia da transmissão vertical do HIV, demonstrada pelo protocolo 076 do *Pediatric AIDS Clinical Trials Group* (Sepkowitz, 2001).

Em 1995, a aprovação de uma nova classe de anti-retrovirais, os inibidores da protease (IP), possibilitou a primeira combinação de medicamentos de diferentes classes, posteriormente conhecida como terapia anti-retroviral altamente potente ou HAART. Esta classe de medicamentos atua bloqueando o processo final de clivagem da protease viral antes da saída do vírus da célula. Apesar da produção contínua de vírus, estes se tornam incompletos e incapazes de infectar novas células. O primeiro inibidor da protease aprovado

para uso clínico foi o saquinavir e, após dezoito meses, outros três medicamentos foram aprovados: ritonavir, indinavir e nelfinavir (Sepkowitz, 2001).

A eficácia da HAART com a associação de dois ITRN e um IP (o indinavir), foi avaliada em diferentes estudos, tais como o Protocolo 035 e o ACTG 320, tendo sido demonstrada a superioridade da terapia tripla, com dois ITRN e um IP, em relação à terapia dupla com dois ITRN, em pacientes com uso prévio de AZT e imunodeficiência avançada. Houve redução significativa da progressão para AIDS ou morte no grupo que utilizou HAART (Hammer *et al.*, 1997; Gulick *et al.*, 1998).

Em 1996, a nevirapina, primeiro medicamento da classe dos inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN), teve sua aprovação pelo FDA (FDA, 2007). Em seguida foram aprovados em 1997 a delavirdina e em 1998, o efavirenz, que, devido à sua longa meia-vida plasmática, trouxe o benefício e a inovação da dose única diária. Estudos realizados com a combinação de dois ITRN e efavirenz demonstraram eficácia e segurança comparável às combinações com IP (Staszewski *et al.*, 1999; Friedl *et al.*, 2001).

Até o momento, foram aprovados 20 medicamentos nas três classes terapêuticas (Simon *et al.*, 2006; FDA, 2007). Em março de 2003, uma nova classe de anti-retrovirais, os inibidores da fusão, teve a enfuvirtida (T20), como primeiro medicamento aprovado para uso clínico. Trata-se de um peptídeo sintético, de uso parenteral (subcutâneo) e modo de ação extracelular, mas com utilização restrita para a terapia de resgate, pois não foi estudado em pacientes virgens de tratamento.

Outros estudos estão em andamento, com novos medicamentos das classes ITRNN (atualmente cerca de cinco novos compostos) (Simon *et al.*, 2006) e IP, além de novos alvos terapêuticos, como os inibidores de co-receptores (cujo mecanismo de ação ocorre antes da entrada do HIV na célula e antes da fusão) (Dorr *et al.*, 2005), os inibidores da integrase (Grinsztejn *et al.*, 2007), as imunoterapias, os inibidores de fusão de segunda geração e os inibidores da maturação (Simon *et al.*, 2006).

Outro progresso importante, no campo da terapia anti-retroviral (TAR) foi o desenvolvimento de apresentações em dose fixa combinada, associando duas ou até três substâncias na mesma formulação. Desta forma, vários medicamentos podem ser ingeridos em um único comprimido, facilitando a rotina dos pacientes. (Simon *et al.*, 2006). Com exceção da combinação zidovudina + lamivudina, essas apresentações ainda não se encontram disponíveis na rede pública.

Nos diferentes países do mundo, a utilização da terapia anti-retroviral é norteadada por diretrizes terapêuticas que vêm se modificando ao longo do tempo, incorporando novas medicações e estratégias de tratamento. O consenso brasileiro atualmente recomenda iniciar terapia tripla (HAART) para todos os pacientes sintomáticos, independentemente dos valores de CD4 e para os pacientes assintomáticos com contagem de CD4 menor ou igual a 200 células/mm<sup>3</sup>. Além disso, para aqueles motivados a iniciá-la, a terapia anti-retroviral pode ser considerada para pacientes com contagem de células CD4 entre 200 e 350 células/mm<sup>3</sup> (Brasil, 2006b).

Apesar do enorme avanço no tratamento da infecção pelo HIV trazido pela HAART, os desafios relacionados à necessidade de adaptação do estilo de vida, dos horários das refeições, do uso crônico de grandes quantidades de comprimidos, das interações medicamentosas e do aparecimento de efeitos colaterais, trouxeram um impacto adicional à qualidade de vida dos pacientes vivendo com HIV/AIDS. Além disso, a falha viral precoce devido à resistência, seja pela característica farmacodinâmica do medicamento, quer seja por baixa adesão, é um problema freqüente na prática clínica.

### **2.3 Sobrevida e desfechos clínicos**

A evolução natural da infecção pelo HIV caracteriza-se por intensa e contínua replicação viral em diversos compartimentos orgânicos resultando, principalmente, em destruição e disfunção de linfócitos T que expressam o receptor de membrana CD4

(linfócitos T-CD4 +) e de outras células do sistema imunológico. A supressão máxima e contínua da replicação viral é desejável para reduzir ou reverter o dano imunológico decorrente da infecção pelo HIV. O principal objetivo da terapia anti-retroviral é retardar a progressão da imunodeficiência e restaurar, tanto quanto possível, a imunidade, aumentando o tempo e a qualidade de vida da pessoa infectada. Para isso, é necessária a redução máxima da viremia, minimizando a chance de aparecimento de cepas virais resistentes (Brasil, 2006b; DHHS, 2006; WHO, 2006).

Com o surgimento da HAART veio a esperança de se obter o controle, ainda que não definitivo, da infecção pelo HIV. A partir de então, vários estudos demonstraram seus benefícios de longo prazo. Devido ao grande impacto da HAART na redução da carga viral e no ganho de CD4, a estratégia da terapia anti-retroviral precoce passou a ser vista como a mais segura e eficaz. Entretanto, este conceito foi posteriormente revisto pelo progressivo surgimento de dados sobre o desenvolvimento de resistência viral como consequência do tratamento seqüencial, além das descrições dos efeitos colaterais de longo prazo tais como a lipodistrofia e sua importante repercussão na qualidade de vida dos pacientes. Além disso, estudos de sobrevida demonstraram pouca diferença no risco de progressão para AIDS ou de recuperação da resposta imunológica para os indivíduos que iniciaram HAART com CD4  $\geq 500$  células/mm<sup>3</sup> (Piroth *et al.*, 2004).

Diversos estudos de coorte avaliaram o uso de HAART e os desfechos clínicos relacionados em diferentes partes do mundo e em diferentes populações de pacientes com HIV/AIDS (Ledgergerber *et al.*, 1999; Wit *et al.*, 1999; Lucas *et al.*, 2003; Marins *et al.*, 2003; Campos *et al.*, 2005; Schneider *et al.*, 2005), encontrando-se aumento da sobrevida e importante diminuição da morbimortalidade nestes diferentes cenários.

Dados de países com recursos limitados e com acesso à terapia anti-retroviral recentemente ampliado confirmam os benefícios da HAART nestas populações, com redução da morbidade e da mortalidade relacionadas ao HIV/AIDS (Egger *et al.*, 2002; Severe *et al.*, 2005; Munderi *et al.*, 2006).

Em diferentes coortes, a baixa contagem inicial de células CD4 e a presença de doença avançada no início da HAART foram identificadas como variáveis independentes de progressão clínica da infecção pelo HIV ou morte e da resposta ao tratamento (Ledergerber *et al.*, 1999; Girard *et al.*, 2000; Egger *et al.*, 2002; Severe *et al.*, 2005; Sterne *et al.*, 2005; Lawn *et al.*, 2007a; Mondy *et al.*, 2007). Fatores tais como idade igual ou superior a 50 anos, categoria de transmissão UDI (usuário de drogas injetáveis) e diagnóstico de AIDS antes do início da HAART ou nos primeiros seis meses de tratamento também se mostraram independentemente associados a estes desfechos (Jaggy *et al.*, 2003; Sterne *et al.*, 2005). O diagnóstico de um evento definidor de AIDS nos primeiros seis meses de uso de HAART mostrou-se relacionado a maior risco de morte, comparado aos pacientes que não tiveram um diagnóstico desse tipo inicialmente (Jaggy *et al.*, 2003). Nas coortes dos países com recursos limitados, dosagem de hemoglobina < 10 g/dL, índice de massa corporal < 18 kg/m<sup>2</sup> e diagnóstico prévio de tuberculose também se mostraram relacionados a maior risco de morte (Severe *et al.*, 2005). Em estudo conduzido por Lowrance e colaboradores em Malawi, o uso de profilaxia primária com sulfametoxazol/trimetoprim para pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* mostrou benefício adicional, com uma redução de 46% da mortalidade entre os pacientes que receberam esta profilaxia associada à HAART, comparados aos que não receberam profilaxia (Lowrance *et al.*, 2007).

O padrão de risco de morte modificou-se de ascendente na era pré-HAART para descendente e estável na era HAART. Mesmo para os indivíduos com diagnóstico de AIDS, história longa de tratamento e risco de resistência, a HAART trouxe benefícios sustentados (Schneider *et al.*, 2005).

No Brasil, Marins e colaboradores (2003) avaliando casos de AIDS notificados ao Ministério da Saúde, encontraram sobrevida de 6,8 meses para os casos diagnosticados antes de 1989, 18 meses para os diagnosticados em 1995 e 58 meses para os diagnosticados em 1996. Mais recentemente, Campos e colaboradores (2005) avaliando o período de 1986 a 2002, encontraram no Brasil taxas de sobrevida muito semelhantes às de estudos conduzidos em países desenvolvidos, com mediana de 22 meses após diagnóstico

de AIDS pelo critério CDC-93 (IC 95%, 19-26 meses). Nesse estudo, também foram indicadores de sobrevida mais longa a ausência de AIDS no início do acompanhamento clínico e o uso de HAART. A sobrevida desses pacientes no Brasil aumentou expressivamente a partir do acesso livre e gratuito à terapia anti-retroviral potente em 1996, sendo este um indicador independente de aumento da sobrevida no nosso meio.

Apesar de toda a melhora da sobrevida descrita com a utilização da HAART, o primeiro ano mostra-se persistentemente como um período crítico do tratamento anti-retroviral. Lampe e colaboradores (2006) compilando dados retrospectivos da Europa e Canadá, concluíram que apesar da menor frequência de falha viral e imunológica no transcorrer do calendário, o índice de mortalidade e de eventos definidores de AIDS entre o sexto e o décimo segundo mês após o início do tratamento, que oscilava nos primeiros anos de utilização de HAART, entre 5 e 10%, não apresentou queda significativa.

Nos países em desenvolvimento, entre os eventos definidores a tuberculose é uma das doenças mais frequentes, tanto no momento do diagnóstico de AIDS quanto após o início da HAART (Grinsztejn *et al.*, 2007).

Moore e colaboradores (2007), acompanhando uma coorte de 1.120 pacientes em Uganda por um período mediano de dois anos, observaram uma taxa acumulada de mortalidade de 3,3% e 7,5% aos três e aos 12 meses de acompanhamento, respectivamente. Tuberculose (TB) foi causa de morte de 21% dos pacientes. Lawn e colaboradores (2007a; 2007b) observaram que os pacientes com tuberculose na África do Sul iniciando terapia anti-retroviral tinham taxa de mortalidade duas vezes maior que aqueles que não tinham TB; entre os pacientes com TB, 70% das mortes aconteceram enquanto eles aguardavam o início da terapia anti-retroviral.

Um estudo multicêntrico que incluiu coortes americanas e européias acompanhando 22.217 pacientes observou que o número de eventos definidores de AIDS durante o primeiro ano foi menor no período de 7 a 12 meses após o início do tratamento comparado aos primeiros seis meses e essa diferença foi menos evidente em alguns grupos de pacientes, tais como HSH e aqueles com diagnóstico prévio de AIDS, sugerindo que esses grupos

devam ser monitorados mais de perto nesse período, ainda que aos seis meses a resposta imunológica e de supressão viral seja considerada adequada (Sabine, 2005).

May e colaboradores (2006) confirmaram a persistência de desfechos desfavoráveis nas coortes americanas e européias, observando que a partir de 1996 não houve redução das taxas de eventos definidores de AIDS ou mortalidade global no primeiro ano de acompanhamento do uso de HAART, apesar da resposta terapêutica ter melhorado significativamente. Curiosamente, foi descrito aumento do número de casos de tuberculose, em especial da síndrome de reconstituição imunológica relacionada a este diagnóstico (May *et al.*, 2006).

Dez a 25% dos pacientes iniciando HAART desenvolvem síndrome de reconstituição imunológica: febre, sintomas constitucionais, processo inflamatório em local onde previamente ocorreu replicação de um patógeno oportunista reconhecido ou não anteriormente, como por exemplo *M. tuberculosis*. Esta síndrome não ocorre relacionada ao uso de anti-retrovirais, mas em consequência de rápida melhora do sistema de defesa.

A verdadeira freqüência dessa síndrome em pacientes tratando TB e utilizando HAART ainda é incerta, variando de 7 a 35% em alguns estudos (Narita *et al.*, 2000; Wendel *et al.*, 2001; Navas *et al.*, 2002), com incidência de 15,2 casos por 100 pacientes por ano na coorte indiana (Kumarasamy *et al.*, 2004). Lawn e colaboradores (2007b) descreveram casos de reação paradoxal ou reconstituição imunológica entre 160 pacientes com co-infecção HIV-TB iniciando terapia anti-retroviral em uma coorte da África do Sul. Após período mediano de 105 dias de tratamento para TB, 12% dos pacientes desenvolveram esta síndrome associada ao início precoce de tratamento anti-retroviral, entretanto 4% dos pacientes necessitaram hospitalização e dois morreram.



## 2.4 Efetividade da terapia anti-retroviral

Muitos estudos vêm sendo realizados na tentativa de identificar os fatores indicadores de resposta à terapia anti-retroviral inicial, assim como de falha terapêutica do primeiro esquema HAART.

Nos estudos que avaliaram pacientes em uso do primeiro esquema HAART com IP e que incluíram tanto pacientes virgens de terapia anti-retroviral quanto pacientes previamente expostos aos ITRN, foi freqüente a associação entre a resposta ao tratamento (definida como atingir carga viral indetectável) ao estágio clínico inicial (menor chance de resposta para pacientes com doença mais avançada); quanto menor o CD4 e maior a carga viral inicial, menor chance de resposta. Outros fatores também se mostraram importantes, tais como ser virgem de terapia anti-retroviral ao iniciar HAART e o número novos de anti-retrovirais no esquema HAART inicial, sendo a chance de resposta maior para os virgens de terapia e proporcional ao número de novos AR incluídos no primeiro esquema HAART para os pacientes previamente expostos aos ITRN (Mocroft *et al.*, 1998; Ledergerber *et al.*, 1999; Wit *et al.*, 1999; Mocroft *et al.*, 2000; Palella *et al.*, 2002; Palella *et al.*, 2003). O número de novos anti-retrovirais também parece estar implicado no risco de falha terapêutica após resposta inicial (Girard *et al.*, 2000).

A influência das co-infecções na resposta ao tratamento foi avaliada em alguns estudos. Na coorte suíça não foi encontrada nenhuma associação entre a soropositividade para o vírus da hepatite C (HCV) e a probabilidade de atingir carga viral indetectável para o HIV após início da HAART ou o tempo estimado até a falha. Em contraste, pacientes co-infectados com o HCV tiveram menor ganho de CD4 que os não co-infectados, mesmo após um ano de HAART, e as diferenças de ganho médio de CD4 entre os grupos persistiram durante o acompanhamento mediano de 28 meses (Greub *et al.*, 2000). Da mesma maneira, numa coorte da Nigéria, onde 11% de 1.968 pacientes com infecção pelo HIV estavam co-infectados com o vírus da Hepatite B (HBV), a taxa de supressão viral aos seis meses de terapia anti-retroviral foi a mesma entre os pacientes com e sem infecção pelo HBV (Idoko *et al.*, 2007). Em relação à tuberculose, um estudo que comparou as respostas clínica e

laboratorial à HAART entre pacientes tratando ou não esta infecção simultaneamente, demonstrou que essas respostas foram muito similares entre os dois grupos (Hung *et al.*, 2003). Num estudo de farmacocinética da combinação saquinavir com ritonavir envolvendo 30 pacientes em tratamento de tuberculose com esquema contendo rifampicina, Rolla e colaboradores (2006) confirmaram resposta viral e ganho de CD4 entre os pacientes que toleraram esta combinação.

As taxas de resposta ao primeiro esquema HAART em estudos de coorte são muito variáveis. Mocroft e colaboradores (1998) (Canadá), encontraram 52,8% de taxa global de resposta terapêutica entre os virgens e não-virgens de tratamento, após 24 semanas do início de HAART. Entretanto, 15,5% desses pacientes voltavam a apresentar carga viral detectável seis meses após ter atingido carga viral indetectável pela primeira vez (falha viral). O risco dessa falha ocorrer foi menor entre aqueles que iniciaram terapia anti-retroviral com níveis mais elevados de CD4 (RR, 0,73; IC 95%, 0,53 a 1,00;  $p = 0,049$ ) (Mocroft *et al.*, 1998).

Na coorte suíça, 2.410 participantes com pelo menos quinze meses de acompanhamento após início da HAART foram avaliados e a taxa global de pacientes com carga viral indetectável foi mais alta, 81,2% [IC 95%, 79,7 a 82,7], sendo próxima das taxas encontradas em ensaios clínicos (Ledgergerber *et al.*, 1999).

Mocroft e colaboradores (2000) avaliando pacientes ingleses iniciando o primeiro esquema HAART, encontraram tempo mediano para atingir carga viral < 400 cópias/mL de 3,7 meses (CI 95%, 3,2 a 4,4). Aos seis meses, 65% dos pacientes tinham carga viral indetectável e ganho de CD4 em torno de 50 células/mm<sup>3</sup>. Kitchen e colaboradores (2001) encontraram entre pacientes dos EUA, que receberam pelo menos 115 semanas (aproximadamente 28 meses) de HAART, taxa de supressão viral global de 69%.

Poucos são os dados nacionais em relação à efetividade do tratamento anti-retroviral. Hofer e colaboradores (2004), avaliando pacientes em acompanhamento nos Centros Municipais de Saúde do Rio de Janeiro e no Hospital-Escola São Francisco de Assis (HESFA-UFRJ), encontraram 53% de taxa de resposta completa (definida como redução de

pelo menos 1 log<sub>10</sub> na carga viral inicial associada a aumento de mais de 50 células/mm<sup>3</sup> na contagem de CD4 entre 6 e 12 meses).

Em estudo conduzido por Brigido e colaboradores (2004) numa coorte da Universidade de São Paulo com 148 pacientes, foi evidenciado que apesar da melhor resposta imunológica observada no grupo de pacientes com supressão viral (CV < 500 cópias/mL nas duas últimas avaliações), aqueles com supressão apenas parcial (*i.e.*, carga viral detectável, > 500 cópias/mL, mas com supressão > 1 log<sub>10</sub> em pelo menos duas determinações e pelo menos 1 log<sub>10</sub> abaixo do nível prévio) tiveram ganho significativo de CD4 ( $p < 0,013$ ) e diminuição do número de eventos definidores de AIDS ( $p < 0,001$ ) comparados aos que mantinham carga viral no mesmo patamar da inicial num período mediano de 5 anos. Os pacientes deste estudo receberam diferentes esquemas anti-retrovirais e a maioria deles utilizou monoterapia e/ou terapia dupla antes de iniciar HAART.

Tuboi e colaboradores (2005) num estudo conduzido em Porto Alegre, avaliaram pacientes virgens de terapia e 72% dos pacientes apresentaram carga viral indetectável num intervalo de três a nove meses após iniciarem HAART. Para aqueles que iniciaram a terapia a partir de 1999, a não-adesão (auto-referida), mostrou-se um fator independentemente associado à falha viral (*odds ratio* 8,78,  $p = 0,02$ ), assim como escolaridade menor que cinco anos (*odds ratio* 6,05,  $p = 0,05$ ). De modo semelhante a Hofer e colaboradores (2004) os autores concluíram que as taxas de resposta viral entre pacientes atendidos em serviços públicos no Brasil são comparáveis às dos países desenvolvidos. Grinsztejn e colaboradores (2007), em estudo que compara a resposta clínica à HAART em coortes do Rio de Janeiro (Brasil) e Baltimore (EUA), encontraram desfechos semelhantes.

Estudos longitudinais iniciais do uso clínico de HAART apontam para taxas de supressão viral aquém do ideal, no entanto, evidencia-se uma mudança evolutiva no tratamento anti-retroviral ao longo do tempo (Moore *et al.*, 2005). Na coorte de Baltimore (EUA), Moore e colaboradores (2005), avaliando a taxa de supressão viral (CV < 400 cópias/mL) em dois períodos de tempo diferentes, encontraram aumento significativo aos seis meses de tratamento, que variou de 43,0% (1996) a 72,4% (2001-2002) e aos doze

meses de tratamento, variando de 60,1% (1996) a 79,9% (2001-2002), aumento que foi estatisticamente significativo em ambos os casos. Também houve melhora da resposta de CD4 nos dois períodos avaliados. Entre 1996 e 2001-2002 observa-se um aumento importante do uso de ITRNN ou de IP com reforço farmacológico (“*booster*”) comparado com o uso de IP simples. Além disso, maior proporção dos pacientes era virgem de tratamento ao iniciar HAART, o que influencia favoravelmente a resposta ao tratamento. Parece também haver uma tendência temporal significativa a atingir carga viral indetectável entre 1996 e 2002 (melhor resposta), atribuível a fatores como ênfase na adesão ao tratamento, melhor tolerabilidade e comodidade posológica dos esquemas anti-retrovirais em uso (Moore *et al.*, 2005).

Lampe e colaboradores (2006), compilando dados retrospectivos da Europa e Canadá referentes ao risco de falha a partir do primeiro esquema terapêutico encontraram falha viral mais freqüentemente entre os pacientes usando inibidores da protease sem reforço de ritonavir, comparados àqueles utilizando esquemas contendo efavirenz ou inibidores da protease com reforço de ritonavir. No período de sete anos, o risco de falha viral inicial caiu pelo menos à metade, possivelmente devido à maior experiência clínica com as medicações e sua maior efetividade.

Bartlett e colaboradores (2006) numa revisão sistemática sobre a eficácia da HAART, identificaram uma taxa de resposta superior para os esquemas contendo ITRNN ou IP reforçados com ritonavir quando comparados aos esquemas terapêuticos utilizando IP simples. Os estudos selecionados incluíram 13.147 pacientes em 85 braços independentes de tratamento. Após 48 semanas, 57% dos pacientes atingiram carga viral < 50 cópias/mL contrastando com 47% encontrados em metanálise realizada anteriormente (Bartlett *et al.*, 2001), sugerindo que esquemas mais efetivos foram disponibilizados desde então.

No Brasil, May e colaboradores (2007b), encontraram desfechos menos favoráveis para aqueles que iniciaram HAART antes do ano 2000 (duas vezes mais chance de falha do tratamento) comparados aos que iniciaram mais recentemente. Isso foi atribuído à

introdução do EFV e dos IP com o reforço farmacológico de RTV, e seu maior uso ao longo do tempo.

May e colaboradores (2007a) avaliaram dados da colaboração entre grupo de coortes da Europa e América do Norte - ART-CC (“ARV *Therapy Cohort Collaboration*”) com redes regionais na África, América Latina e Ásia, envolvendo 42 países, totalizando 33.008 pacientes. Em todas as áreas, exceto no leste europeu, a combinação de primeira linha mais freqüentemente prescrita incluiu dois ITRN com um ITRNN, utilizada para tratar 90% dos pacientes virgens de terapia. Entretanto, o número de primeiros esquemas possíveis variou de 59 na América do norte, 47 na Europa e três na África e Ásia. As taxas de respostas foram similares entre as coortes, assim como as taxas de falha.

## **2.5 Duração dos esquemas HAART**

O primeiro esquema de tratamento é o que tem maior chance de obter resposta viral supressiva sustentada (Bini *et al.*, 2000; O'Brien *et al.*, 2003).

Parella e colaboradores (2002) avaliaram dados da coorte observacional, prospectiva, do estudo HOPS (“*The HIV Outpatient Study*”), envolvendo oito clínicas de atendimento nos EUA desde 1994. Os pacientes receberam em média 1,8 esquema de tratamento e o tempo mediano de permanência no primeiro esquema HAART foi de 11,8 meses; no segundo esquema de 7,4 meses e no terceiro, 7,2 meses. O primeiro esquema HAART apresentou maior chance de durabilidade (49%) quando comparado ao segundo (29,6%,  $p = 0,013$ ) ou ao terceiro ou mais esquemas (14,9%,  $p < 0,0001$ ). Pesquisadores da coorte suíça acompanharam 1.402 pacientes e observaram que a chance de atingir carga viral indetectável após a primeira modificação de tratamento foi significativamente menor quando comparada à resposta ao esquema inicial. Aos 30 meses de acompanhamento, somente 40,0% dos pacientes virgens de terapia e 30,5% dos previamente tratados estavam com o mesmo esquema HAART inicial e mantinham carga viral indetectável (Ledgergerber *et al.*, 1999). Para Chen e colaboradores (2003) nos EUA, a duração mediana dos esquemas

iniciais encontrada foi de 1,6 ano, e dos esquemas subseqüentes foi consideravelmente mais curta. No Reino Unido, em seis anos de tratamento, mais de 80% dos pacientes iniciaram uma nova medicação anti-retroviral e cerca de um quarto iniciou uma nova classe de anti-retroviral (Phillips *et al.*, 2005; Sabin *et al.*, 2005).

Diversos estudos observacionais em diferentes regiões do mundo analisaram a duração do primeiro esquema HAART, assim como as diferentes razões de sua modificação ou interrupção. Algumas dessas coortes incluíam pacientes expostos a monoterapia ou terapia dupla antes de iniciar HAART, enquanto outras acompanham somente pacientes que iniciaram HAART sem exposição prévia a anti-retrovirais (Mocroft *et al.*, 1998; Ledergerber *et al.*, 1999; Wit *et al.*, 1999; Girard *et al.*, 2000; Palella *et al.*, 2002; Chen *et al.*, 2003; O'Brien *et al.*, 2003; Klein *et al.*, 2004; Hart *et al.*, 2007).

Todos os estudos que incluíram pacientes previamente expostos aos ITRN identificaram ser este um fator associado a menor duração e maior risco de modificação do primeiro esquema HAART (Wit *et al.*, 1999; Girard *et al.*, 2000; Kitchen *et al.*, 2001; Mocroft *et al.*, 2001; Palella *et al.*, 2002; Klein *et al.*, 2004).

Para Mocroft e colaboradores (2000), o percentual geral de interrupção de pelo menos um medicamento da combinação foi crescente, com 26% dos pacientes interrompendo nos primeiros seis meses após o início de HAART (CI 95%, 21,0 a 30,6) e 44,1% aos doze meses (CI 95%, 38,0 a 50,2).

A probabilidade estimada de modificação no primeiro ano de HAART por qualquer causa fica em torno de 50% (d'Arminio Monforte *et al.*, 2000; Mocroft *et al.*, 2000; Mocroft *et al.*, 2001; O'Brien *et al.*, 2003; Hart *et al.*, 2007).

## **2.6 Razões de modificação e interrupção da terapia anti-retroviral**

As principais causas de modificação da terapia anti-retroviral descritas nos estudos que avaliaram esse desfecho foram falha terapêutica, baixa adesão e toxicidade. Estas se apresentam em diferentes proporções nas diferentes coortes. Como as questões

envolvendo adesão são extremamente complexas e intrinsecamente relacionadas com toxicidade e decisões dos pacientes e/ou dos médicos, a maioria dos estudos fez a abordagem relacionada à adesão conjuntamente com algum desses fatores (Mocroft *et al.*, 2001; O'Brien *et al.*, 2003; Hart *et al.*, 2007)

Um percentual significativo dos pacientes que modificaram o tratamento, independentemente da razão descrita, apresentava no momento da modificação, carga viral detectável (falha terapêutica laboratorial) (Ledergerber *et al.*, 1999; Mocroft *et al.*, 2001; O'Brien *et al.*, 2003; Klein *et al.*, 2004; Yuan *et al.*, 2006; Hart *et al.*, 2007).

Klein e colaboradores (2004), em estudo que avaliou 70 pacientes sem razão especificada para troca, fizeram a suposição de haver falha viral em 36 pacientes (sete com ITRNN e 29 com IP), pois esses apresentavam cargas virais acima de 500 cópias/mL antes da interrupção do tratamento. Hart e colaboradores (2007), identificaram que entre pacientes no Reino Unido que obtiveram resposta inicial ao tratamento, com carga viral < 50 cópias/mL, 36% mantiveram a terapia por mais de seis meses após a constatação da primeira carga viral detectável. De modo semelhante, entre aqueles que nunca atingiram carga viral indetectável, 71% foram mantidos no esquema inicial por mais de seis meses. É possível que os médicos atribuíssem este evento a problemas de adesão que, se corrigidos, poderiam levar o paciente a recuperar a resposta àquele esquema terapêutico inicial. Entretanto, essa circunstância acaba levando ao surgimento progressivo da resistência viral (Hart *et al.*, 2007).

Os fatores associados a interrupções e modificações do primeiro esquema HAART variam de acordo com o motivo de sua ocorrência.

A correlação entre desfechos clínicos e resistência viral foi analisada em 1.929 pacientes virgens de tratamento anti-retroviral incluídos na coorte suíça entre janeiro de 1999 e dezembro de 2005. A diferença entre modificar o tratamento por falha viral entre os pacientes que usaram ITRNN vs. IP-*booster* não se mostrou estatisticamente significativa. Entretanto, para 1.323 pacientes que tinham teste de resistência disponível, a presença de

resistência foi significativamente maior entre os pacientes que usaram esquemas baseados em ITRNN, bem como a taxa de interrupção por toxicidade (Sendi *et al.*, 2007).

O diagnóstico de AIDS (CDC, 1993) no início do acompanhamento clínico mostrou-se independentemente associado a modificação ou interrupção do primeiro esquema HAART por qualquer razão (Greub *et al.*, 2000; Chen *et al.*, 2003). Entretanto, Girard e colaboradores (2000), que avaliaram pacientes franceses predominantemente com uso prévio de dupla terapia não observaram influência do estágio clínico inicial ( $p = 0,29$ ), do CD4 inicial ( $p = 0,30$ ) e da carga viral ( $p = 0,29$ ) na frequência de modificação por qualquer razão. O risco de modificação por falha, porém, mostrou-se associado a uma carga viral inicial mais alta ( $p = 0,01$ ) (Girard *et al.*, 2000).

Smith e colaboradores (2004) observaram em um estudo conduzido em Londres que, entre 377 pacientes que interromperam pelo menos um anti-retroviral nas primeiras 48 semanas de HAART, as razões para interromper foram semelhantes entre os diferentes estratos de nadir de CD4. Entretanto, interrupção por toxicidade de acordo com a faixa de CD4 foi mais freqüente para os pacientes com nadir mais baixo (24% com nadir de CD4 entre zero e  $100 \text{ células/mm}^3$ ) (Smith *et al.*, 2004).

D'Arminio Monforte e colaboradores (2000), conduziram na Itália um estudo que incluiu pacientes virgens de terapia tratados na fase inicial da disponibilização de HAART, no qual a combinação mais freqüentemente utilizada foi AZT + 3TC + IDV (274 pacientes; 7,7%). O percentual de interrupção (36,2%) foi menor do que nos estudos que incluíram pacientes previamente expostos. A interrupção por falha clínica foi pouco freqüente (0,3%) e isso está possivelmente relacionado à boa condição clínica inicial dos pacientes dessa coorte, na qual 68% dos pacientes foram classificados como estágio clínico A pela classificação CDC-1993. Não-adesão foi causa de interrupção em aproximadamente 7% dos casos, mas essa taxa pode estar subestimada já que foram considerados apenas os casos de não-adesão relacionados ao uso de drogas injetáveis. Cabe ressaltar que esse estudo incluiu um elevado percentual de usuários de drogas intravenosas (40,5%).



Mocroft e colaboradores (2001), numa coorte em Londres que incluía pacientes previamente expostos a AR bem como pacientes virgens de tratamento iniciando seu primeiro esquema HAART encontraram que dentre os que interromperam o primeiro esquema HAART, 83 pacientes (56,1%) reiniciaram o tratamento, e o tempo mediano para reiniciar foi de sete meses (IC 95%, 5,2 a 9,0 meses). Além dos fatores associados semelhantes aos encontrados em diversas coortes, foi também observada a associação com idade (pacientes mais velhos tiveram menor chance de modificar [RR para cada 10 anos a mais, 0,73;  $p = 0,0008$ ] e com iniciar HAART em ensaio clínico (RR, 0,64;  $p = 0,025$ ).

Dados mais recentes avaliando 33 coortes europeias (COHERE *cohorts*) também encontraram a idade como indicador dos desfechos falha clínica ou laboratorial. Estes desfechos ocorreram menos freqüentemente entre pacientes maiores de 50 anos, entretanto os pacientes mais jovens apresentaram melhor recuperação imunológica (Sabin e COHERE, 2007).

Na coorte urbana de pacientes ambulatoriais acompanhados num serviço público na Louisiana (O'Brien *et al.*, 2003) as combinações mais escolhidas pelos médicos do serviço foram: AZT + 3TC + NFV (39%), d4T + 3TC + NFV (22%), AZT + 3TC + EFV (18%), d4T + 3TC + EFV (12%), AZT + 3TC + IDV (5%) e d4T + 3TC + IDV (4%). Cinquenta e dois por cento dos pacientes que interromperam a terapia anti-retroviral o fizeram por decisão própria, 42% o fizeram após consulta com o médico assistente e 6% interromperam por indicação de outro médico. Nessa coorte, encontrou-se menor risco de interromper por falha de tratamento, tanto clínica quanto laboratorial, para o uso de ITRNN comparados aos IP sem reforço de RTV (IDV e NFV).

Klein e colaboradores (2004), em uma coorte de pacientes no Canadá previamente expostos a AR e pacientes virgens de tratamento, também observaram esse fato. Entretanto, os pacientes que utilizaram ITRNN foram previamente expostos a menos esquemas comparados aos pacientes que utilizaram IP simples (15 v. 25% respectivamente haviam recebido três ou menos ITRN anteriormente).

Chen e colaboradores (2003) avaliaram a duração dos esquemas HAART nos EUA, em pacientes virgens de terapia no Alabama, a maioria com doença avançada e HAART com esquemas baseados em IP. O esquema inicial foi interrompido em 240 (59,3%) pacientes. Em um quarto das interrupções a causa foi associada à toxicidade medicamentosa (predominantemente náuseas e vômitos).

A maior taxa de interrupção e modificação nos estudos observacionais talvez possa ser explicada pelos piores desfechos em termos de resposta viral e imunológica nessas coortes, comparadas àquelas encontradas nos ensaios clínicos (Mocroft *et al.*, 2001).

Kitchen e colaboradores (2001), numa coorte de pacientes, nos EUA, virgens de terapia e pacientes previamente expostos a ITRN, observaram que a resposta viral após três meses do primeiro esquema HAART foi o melhor indicador do desfecho falha clínica (RR, 0,722;  $p = 0,001$ ), independente da supressão viral. Nesse estudo, ocorreu falha clínica em 33% dos pacientes, mas apenas 17% eram virgens de terapia. O risco de progressão foi proporcional à redução de carga viral obtida. Para cada 1  $\log_{10}$  de redução da carga viral após o início de HAART, o risco estimado de falha clínica foi 27,8% menor. Apesar dos médicos precisarem acompanhar a evolução de ambos os parâmetros laboratoriais (CD4 e carga viral), esse estudo sugere que a carga viral deve pesar mais na decisão de modificar a terapia.

Piroth e colaboradores (2004) estudaram os desfechos do primeiro esquema HAART na França, em pacientes com CD4 acima de 500 células/mm<sup>3</sup>. Nesse estudo, a terapia foi modificada pelo menos uma vez em 75% dos pacientes. A alta taxa de modificação foi atribuída ao fato de nos casos sem intolerância ou falha a troca ter sido feita para simplificar os esquemas terapêuticos.

Numa das primeiras contribuições nacionais ao tema, Medeiros e colaboradores (2002) estimaram a duração do primeiro esquema de tratamento anti-retroviral em São Paulo – Brasil. Foram incluídos nesse estudo 120 pacientes virgens de terapia anti-retroviral. Cerca de metade dos pacientes (53%) apresentava sintomas relacionados ao HIV e desses, 59% tinham CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup>. As combinações mais utilizadas foram AZT + 3TC +

IDV (26%), a combinação dupla de AZT + ddl (17%) e AZT + 3TC + NFV (13%). Os pacientes incluídos no estudo tiveram benefício com a terapia por período de tempo limitado (média em torno de 12 meses) após a introdução de terapia dupla ou tripla (no período do estudo a terapia dupla ainda era permitida pelo consenso brasileiro). Cerca de dois terços dos pacientes não mantiveram este benefício por mais de seis meses. A incidência de eventos adversos foi significativamente associada à perda dos benefícios do esquema terapêutico inicial.

Apesar da disponibilização de anti-retrovirais em países menos desenvolvidos ainda estar aquém do necessário, alguns dados já se encontram disponíveis acerca dos desfechos relacionados ao uso de HAART. Kumarasamy e colaboradores (2004) estudaram, na Índia, as razões de modificação do primeiro esquema HAART entre 1.443 pacientes virgens de terapia anti-retroviral, no período de janeiro de 1996 a outubro de 2004. Os esquemas mais comumente utilizados foram baseados em ITRNN, predominando o uso de d4T/3TC/NVP (63%) e a não-utilização de esquemas baseados em IP. Nesse estudo, 20% dos pacientes modificaram seus esquemas de primeira linha e as razões de troca pouco diferiram das descritas até então nas grandes coortes de países desenvolvidos. A maioria dos pacientes (64%) modificou por eventos adversos, a segunda razão de modificação mais freqüente foi o custo (19%) e a terceira, a falha terapêutica (14%).

Na coorte do Haiti, Severe e colaboradores (2005) encontraram percentual de modificação do primeiro esquema HAART em pacientes virgens e não-virgens de TAR no primeiro ano, semelhante ao das coortes de países desenvolvidos. As causas mais freqüentes de modificação foram toxicidade (11%), desabastecimento da medicação (7%) e início de atividade sexual de mulheres em idade reprodutiva (3%). Houve “suspeita” (termo utilizado pelos autores) de falha do tratamento (não definida) em 1%. A avaliação de carga viral nesta coorte foi determinada para os pacientes de um subgrupo que completou pelo menos um ano de acompanhamento em dezembro de 2004 (85% dos pacientes). Os esquemas de primeira linha utilizados continham em sua maioria, AZT/3TC/EFV. Setenta e

seis por cento dos pacientes que tiveram carga viral disponível estavam com menos de 400 cópias/mL.

## 2.7 Toxicidade da terapia anti-retroviral

A toxicidade contribuiu como causa expressiva de modificação do primeiro esquema HAART em diversas coortes, tendo ocorrido em mais de um quarto dos pacientes (Wit *et al.*, 1999; Girard *et al.*, 2000; Dieleman *et al.*, 2002; Medeiros *et al.*, 2002; Chen *et al.*, 2003; O'Brien *et al.*, 2003; Severe *et al.*, 2005; Hart *et al.*, 2007). Em muitos estudos, o tempo mediano até modificação ou interrupção por toxicidade foi precoce (menor que 90 dias) comparado ao tempo até modificação por falha (Ledergerber *et al.*, 1999; d'Arminio Monforte *et al.*, 2000; Mocroft *et al.*, 2001; Chen *et al.*, 2003; O'Brien *et al.*, 2003; Kumarasamy *et al.*, 2004; Padua *et al.*, 2006; Hart *et al.*, 2007).

A toxicidade gastrointestinal foi a mais freqüentemente encontrada (Mocroft *et al.*, 2001; Medeiros *et al.*, 2002; Tuboi *et al.*, 2005; Padua *et al.*, 2006). Em diferentes coortes as mulheres interromperam ou modificaram mais seu esquema terapêutico devido a toxicidade, quando comparadas aos homens (d'Arminio Monforte *et al.*, 2000; Greub *et al.*, 2000; Dieleman *et al.*, 2002; Padua *et al.*, 2006). No estudo descrito por Mocroft e colaboradores (2001), entretanto, isso não aconteceu. Nessa coorte inglesa observou-se, contrariamente, que as mulheres tiveram menor risco de interromper o tratamento do que homens (RR, 0,44;  $p = 0,0072$ ) e, além disso, maior chance de reiniciar após interromper (RR, 1,96;  $p = 0,050$ ).

Um grupo de pesquisadores do Instituto de Pesquisas Farmacêuticas Bristol-Myers Squibb Co (Yuan *et al.*, 2006) estudou 3.414 pacientes virgens de tratamento e identificou uma forte associação entre o risco de interromper o esquema anti-retroviral e o uso de combinações de medicamentos compostas por maior número de comprimidos ( $> 15$  por dia), refletindo a complexidade da terapia na rotina dos pacientes. A maioria destes pacientes fazia uso de esquemas HAART baseados em IP e a causa mais freqüente de

interrupção foi toxicidade, embora nem as combinações de AR, nem os tipos específicos de toxicidade tenham sido avaliados. Felizmente, as combinações mais recentemente disponibilizadas envolvem menor número de comprimidos e tendem a ser mais simples, com menos exigências restritivas tais como ingestão com alimentos ou em jejum.

A duração do tratamento foi indicador independente de troca por toxicidade nas coortes italiana e suíça nas quais, para cada mês adicional em terapia o risco relativo de interrupção foi de 0,89 (IC95%, 0,80 a 0,980) e 1,03 (1,01 a 1,05), respectivamente (d'Arminio Monforte *et al.*, 2000; Greub *et al.*, 2000).

Quanto à influência de medicações específicas, para o ritonavir, utilizado em doses terapêuticas, o risco de interrupção por toxicidade foi três vezes maior na coorte italiana (d'Arminio Monforte *et al.*, 2000) e significativamente maior ( $p = 0,034$ ) para Mocroft e colaboradores (2000), quando comparado ao saquinavir. Todavia, em algumas coortes o saquinavir também se mostrou relacionado a maior incidência de interrupção por toxicidade. Para Wit e colaboradores (1999), durante o primeiro ano de tratamento, 53% dos pacientes tiveram alguma modificação em sua combinação de tratamento original pelo menos uma vez, a maioria por intolerância, entre os pacientes em uso de esquemas contendo SQV ou RTV. Em março de 1999, foram descritos os dados da coorte suíça, na qual houve pelo menos uma modificação do tratamento inicial para 1.402 (52,4%) pacientes. A probabilidade de modificação em doze meses foi decrescente para os pacientes em uso de saquinavir (79,3%), ritonavir (60,8%), indinavir (45,2%), saquinavir + ritonavir (40,6%) e nelfinavir (30,5%), respectivamente (Ledergerber *et al.*, 1999).

Mocroft e colaboradores (2000) encontraram taxa bastante semelhante de interrupção de esquemas contendo IP comparada a esquemas baseados em ITRNN ( $p = 0,27$ ). Em outra análise desta mesma coorte (Mocroft *et al.*, 2001), foi identificada menor chance de modificar entre os pacientes que tinham nelfinavir na combinação de tratamento (RR, 0,57;  $p = 0,035$ ), além de risco significativamente maior de modificar entre os pacientes que iniciaram HAART com quatro ou mais medicamentos combinados (RR, 2,21;  $p < 0,0001$ ).

Para Chen e colaboradores (2003), nos EUA, apenas saquinavir em cápsulas gelatinosas teve relação significativa com menor duração do esquema inicial. Para Klein e colaboradores (2004), no Canadá, os esquemas iniciais baseados em ITRNN, embora mais duradouros, apresentaram maior risco de interrupção por intolerância, especialmente por reações alérgicas, efeitos psicológicos e toxicidade hepática. Kumarasamy e colaboradores (2004), na Índia, utilizando primeiro esquema baseado em ITRNN (a maioria com estavudina, lamivudina e nevirapina) encontraram como eventos adversos mais comuns hipersensibilidade cutânea (66%), hepatotoxicidade (27%) e anemia (23%). Da mesma maneira Severe e colaboradores (2005) na coorte do Haiti identificaram que 14% dos 229 pacientes que precisaram modificar seu esquema de primeira linha o fizeram por toxicidade e nos primeiros 12 meses; dois óbitos por síndrome de Stevens-Johnson com NVP e vários casos de ginecomastia entre pacientes em uso de EFV foram observados nesta coorte.

Dados sobre lipodistrofia, dislipidemia e resistência à insulina não foram coletados nos trabalhos publicados no início dos anos 2000. Isto provavelmente se deve ao fato que se faz necessário maior tempo de acompanhamento para a observação dessas síndromes e, além disso, até então essas não haviam sido relacionadas ao uso dos AR. Assim, seriam necessárias coortes de acompanhamento mais prolongado para identificar essas toxicidades de longo prazo (Mocroft *et al.*, 2001). Mais recentemente, numa avaliação feita no Reino Unido em diversos centros de atendimento, Hart e colaboradores (2007) observaram ser estas as principais toxicidades citadas como razão de troca para 69 (16%) de 504 pacientes que fizeram alguma modificação no primeiro esquema HAART; 72% dos pacientes com alterações lipídicas e/ou metabólicas mantiveram seu esquema inicial por pelo menos dois anos. No que concerne as alterações metabólicas, 54% dos pacientes com essas alterações estavam em uso de esquemas contendo estavudina (d4T) e 28% com IP, comparados com uma freqüência geral em torno de 17% para os pacientes em uso de esquemas contendo outras medicações (Hart *et al.*, 2007).

Grinspoon e Carr (2005), encontraram associação entre lipoatrofia e uso de ITRN, sendo este achado mais freqüente entre os pacientes em uso de estavudina, seguida pela

zidovudina. Outros fatores independentemente associados foram idade avançada, menor massa muscular antes do início da terapia anti-retroviral, CD4 baixo ou AIDS antes de iniciar o tratamento. Dados posteriores confirmaram a importância desse tipo de toxicidade de longo prazo e do papel dos análogos de nucleosídeos, especialmente da estavudina. Recentemente, resultados do estudo ACTG 5142 (Haubrich *et al.*, 2007) que comparou pacientes virgens de terapia randomizados para receber LPV/r + ITRN + EFV ou esquema com LPV/r + EFV sem ITRN, mostraram que a proporção de pacientes apresentando lipoatrofia foi duas vezes maior no grupo de pacientes que usou EFV, quando comparada aos pacientes que usaram LPV/r, mesmo entre os pacientes em uso de TDF (análogo de nucleotídeo conhecido pelo menor potencial desse tipo de toxicidade). A conclusão do estudo destaca a importância da escolha de esquemas iniciais de tratamento que possam levar a uma resposta viral satisfatória, com menor incidência de desfechos metabólicos de longo prazo.

Algumas situações apresentam maior possibilidade de desenvolvimento de toxicidade aos esquemas HAART. Especial atenção deve ser dispensada aos indivíduos portadores de co-infecção por hepatites virais, tuberculose e outras doenças associadas. A grande maioria das medicações anti-retrovirais é metabolizada no fígado, via sistema enzimático citocromo P450. Isso acarreta interferência nos processos metabólicos, além de potenciais interações com outras medicações de uso rotineiro que utilizam a mesma via, havendo superposição dos possíveis efeitos tóxicos. A toxicidade hepática induzida pelos anti-retrovirais tem particular importância pelo risco de ser potencialmente fatal, especialmente entre os pacientes portadores de co-infecção por hepatite C ou B. Todos os anti-retrovirais podem ser hepatotóxicos. Apesar disso, o benefício do tratamento HAART, mesmo entre os co-infectados, suplanta seus riscos (Benhamou *et al.*, 2001; Qurishi *et al.*, 2003).

Nos pacientes com co-infecção por HBV recebendo HAART com combinações incluindo medicações ativas para hepatite B ocorre frequentemente aumento das aminotransferases. Chauvel e colaboradores (2007), analisando os dados da coorte

francesa, observou uma taxa de incidência de aumento dessas enzimas e de colestase em 5 e 6,7 por 100 pessoas/ano de acompanhamento, respectivamente. Os fatores identificados como independentemente relacionados a estes eventos foram: idade avançada, hepatite pelo vírus delta, genótipo g do HBV, uso de álcool e tempo de infecção pelo vírus B. O uso de IP mostrou-se associado a taxas elevadas de colestase.

Nas coortes africanas, dois terços dos pacientes com co-infecção HIV/HBV apresentaram elevações de aminotransferases (Firnhaber *et al.*, 2007) e na Nigéria (Idoko *et al.*, 2007) hepatotoxicidade ocorreu em 4,3% dos pacientes com co-infecção pelo vírus B v. 0,4% no grupo sem esta co-infecção.

O diabetes melito, uma importante causa de morbidade e fator de risco bem conhecido de doenças cardiovasculares é uma das doenças associadas que precisam ser cuidadosamente identificadas e acompanhadas nos pacientes com infecção pelo HIV em uso de HAART. Da mesma forma, as doenças cardiovasculares, associadas ou não à terapia anti-retroviral necessitam de cuidadoso monitoramento, já que os riscos para essas doenças se somam aos riscos associados ao uso de anti-retrovirais (estilo de vida do paciente incluindo sedentarismo e hábito de fumar, fatores genéticos favorecendo, por exemplo, as dislipidemias familiares, hábitos alimentares, entre outros) (Grinspoon e Carr, 2005).

Uma vez que os pacientes com infecção pelo HIV têm hoje uma sobrevida mais longa e muitos são diagnosticados numa faixa etária mais avançada (acima de 50 anos), é esperado que o fator idade tenha influência na presença dessas associações. São consideradas hoje importantes também as doenças renais e as ósseas, além das neoplasias não-definidoras de AIDS que têm se apresentado cada vez mais freqüentes (Patel *et al.*, 2004).

A síndrome metabólica em pacientes com infecção pelo HIV pode se apresentar de modo multifacetado, com hiperglicemia e diabetes associados a alterações da distribuição da gordura, hiperlipidemia, aumento da pressão arterial e disfunção hepática (esteatose). Os níveis de glicose aumentam quando ocorre falha da insulina no controle do armazenamento



de gordura e da conversão da glicose em energia, fenômenos conhecidos como resistência à insulina. Um estudo multicêntrico observou associação entre resistência à insulina apenas pelo uso acumulativo de ITRN e de estavudina (Brown *et al.*, 2005). Na coorte do estudo D:A:D (*Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs*) o uso de IP mostrou-se associado a um novo diagnóstico de diabetes melito (Sabin e COHERE, 2007).

Dados recentes da coorte suíça mostram que a incidência de diabetes foi de 4,5 por 1.000 pessoas/ano de observação. Fatores de risco para seu desenvolvimento foram idade avançada, sexo masculino, raça não-branca e obesidade. O tratamento atual com IP e ITRNN mostrou associação limítrofe ao risco de diabetes nessa coorte e nenhuma associação foi vista pela co-infecção por HBV ou HCV (May *et al.*, 2007b).

O maior estudo prospectivo de coorte avaliando doenças cardiovasculares em populações expostas aos anti-retrovirais é o estudo D:A:D, que identificou aumento de 1,26 vez do risco de infarto agudo do miocárdio nessa população. Esse risco persistiu mesmo após ajuste para os valores de colesterol (Law *et al.*, 2003). Mais recentemente numa nova análise separando os casos pelo ano calendário, notou-se diminuição desse risco de 2000 para 2003/2004, provavelmente devido à instituição de terapia de redução de lipídeos nesta população, além do maior estímulo para mudanças no estilo de vida, especialmente o abandono do fumo (Sabin e COHERE, 2007).

À medida que várias combinações terapêuticas utilizando as três classes disponíveis de medicamentos que definem esquemas HAART foram se tornando disponíveis, o interesse no desfecho por tipo de combinação foi despertado e foram feitas revisões sistemáticas de ensaios terapêuticos. Diferentes esquemas de tratamento têm se mostrado semelhantes quanto à eficácia, mas podem apresentar diferenças marcantes em termos de redução de perfil de toxicidade (Enanoria *et al.*, 2004).

Numa análise feita na sessão plenária na 14ª retroconferência – Los Angeles, 2007, Egger (Egger, 2007), comparando coortes européias e da América do Norte a coortes de países com recursos limitados, identificou que as taxas de modificação do tratamento variaram muito entre as coortes. Por exemplo, aos 24 meses de tratamento anti-retroviral,

aproximadamente 60% dos pacientes da coorte suíça trocaram seus esquemas, comparados a aproximadamente 35% nas coortes sul-africanas. A maioria dessas diferenças deveu-se a toxicidade e solicitação do paciente e não a falha do tratamento.

Recentemente, diferentes estudos abordaram a toxicidade dos anti-retrovirais nos países de recursos limitados, nos quais houve uma expansão do uso de HAART. Dois estudos avaliaram a associação de morbidade e mortalidade com o amplo uso de combinações incluindo a estavudina e chamam a atenção para a necessidade de aumentar o acesso a formulações mais cômodas e menos tóxicas com dose fixa combinada (Osler *et al.*, 2007; Wong *et al.*, 2007).

Os ITRN têm o potencial de causar elevações sanguíneas de lactato assintomáticas ou culminando em acidose láctica potencialmente fatal. A incidência de aumento dos níveis de lactato nos últimos anos diminuiu de 459 para 85 casos por 1.000 pessoas/ano de acompanhamento entre 1.556 pacientes acompanhados na coorte suíça, provavelmente devido a modificações nas prescrições de anti-retrovirais (Imhof *et al.*, 2005). Uma revisão de casos publicados de acidose láctica entre pacientes com infecção pelo HIV encontrou taxas que variaram de 1,7 a 25,2 casos/1.000 pessoas/ano de tratamento (Falco *et al.*, 2002).

Na coorte da Cidade do Cabo, África do Sul (Osler *et al.*, 2007) a acidose láctica foi a toxicidade mais freqüentemente encontrada num estudo de caso controle que observou entre pacientes utilizando a combinação d4T/3TC/ITRNN 73 casos de acidose láctica, sendo que 15% desses pacientes morreram subitamente. Foram indicadores independentes dessa toxicidade: sexo feminino, peso no início do tratamento maior que 60 kg e CD4 inicial baixo. Além disso, entre as mulheres, foi fator de risco o ganho de peso após o início da terapia anti-retroviral, sendo nesses casos uma possível explicação o ajuste de dose da estavudina recomendado para pacientes com peso acima de 60 kg (Osler *et al.*, 2007). Achados semelhantes em relação à estavudina foram encontrados na coorte de Joanesburgo (Wong *et al.*, 2007), na qual 19,7% dos pacientes tiveram eventos adversos que limitaram o tratamento. Nesta coorte, foram feitas modificações num tempo mediano de 14 meses.

Amoroso - 2007 avaliou as trocas de anti-retrovirais entre pacientes de coortes na Zâmbia, no Quênia e em Uganda (Amoroso *et al.*, 2007). A estavudina foi substituída em 24% e a zidovudina em 12% dos pacientes. Como estava disponível a avaliação de rotina da creatinina sérica, o tenofovir foi modificado em 0,6% de 2.938 pacientes por toxicidade renal. Houve casos de toxicidade limitante em 5% recebendo NVP e 2% recebendo EFV. Na cidade de Tororo no sudeste de Uganda, foi observado sucesso de 95% na troca da estavudina pelo AZT, apesar do pequeno aumento das taxas de anemia e leucopenia (Forna *et al.*, 2007). Em relação à função renal, foi observada uma melhora do *clearance* estimado (equação de Cockcroft-Gault) após o início de HAART na coorte rural de Uganda (Peters *et al.*, 2007).

Em Joanesburgo (George *et al.*, 2007) um estudo prospectivo acompanhou 43 pacientes para avaliação de lipodistrofia, tendo esta observação sido feita tanto pelo médico quanto pelo próprio paciente. Esse grupo observou lipodistrofia em 39% dos pacientes recebendo esquema com d4T/3TC/EFV e as modificações corporais iniciais foram percebidas a partir de 18 meses de acompanhamento. O aumento na relação da medida cintura-quadril, as elevações dos triglicerídeos e da glicose mostraram-se associados à lipodistrofia; aumentos de colesterol total, HDL e LDL foram encontrados com ou sem esta síndrome.

Poucos são os dados nacionais quanto às razões de modificação da terapia anti-retroviral, especialmente no que tange a toxicidade. Pádua e colaboradores (2006) conduziram em Belo Horizonte um estudo prospectivo e descreveram a incidência de reações adversas associadas à terapia anti-retroviral nos primeiros doze meses de seu início. Este estudo foi conduzido no período de 2001 a 2003 e foram incluídos 377 pacientes, a maioria em uso de HAART. Pelo menos um evento adverso foi descrito para 34,5% dos pacientes (n = 130). Os eventos adversos mais comuns foram náuseas (14,5%) e vômitos (13,1%). A maioria dos eventos ocorreu nos primeiros quatro meses de terapia. Esquemas contendo NVP (RR = 1,78; IC 95%, 1,07 a 2,96); IDV ou IDV/RTV (RR = 2,05; 1,15 a 3,64) e ser do sexo feminino (RR = 1,93; 1,31 a 2,83) mostraram-se

independentemente associados à incidência de reações adversas. A troca de esquema foi mais freqüentemente utilizada como estratégia para a solução dos eventos adversos apresentados, contribuindo com cerca de metade das modificações realizadas. A não-adesão também se mostrou associada às reações adversas, tendo sido considerada muito mais consequência que a causa dos eventos adversos.

## **2.8 Adesão ao tratamento anti-retroviral**

Uma das limitações dos estudos envolvendo HAART diz respeito à adesão ao tratamento. A princípio, o grau de adesão interfere no desfecho clínico, mas essa informação geralmente não é obtida de modo sistemático na maioria dos estudos de coorte, embora, de certa maneira seu impacto possa ser mensurado indiretamente através das avaliações de carga viral (Park-Wyllie *et al.*, 2002).

Alguns autores sugerem que a adesão a um tratamento de longo prazo, de modo geral, não ultrapassa os 50% após um ano de uso de medicação e tende a diminuir à medida que a terapia se torna mais complexa (Wright, 1993; Steinbrook, 1997).

De indiscutível importância para o sucesso do tratamento, a adesão à terapia tornou-se um dos grandes desafios para as equipes de saúde envolvidas no atendimento de pacientes com infecção pelo HIV, incluindo a necessidade de participação multiprofissional, além do esforço do próprio paciente. A principal dificuldade é o estabelecimento de métodos adequados e fidedignos para medir a adesão e, mais que isso, soluções individuais para manter o paciente confiante e participante indefinidamente. A importância da adesão em termos de manutenção da resposta viral foi avaliada por Paterson e colaboradores (2000), na Pensilvânia, EUA, utilizando meios eletrônicos. Neste estudo, os frascos dos medicamentos (IP) eram dotados de dispositivo eletrônico que registrava a abertura de suas tampas. Os autores encontraram relação direta entre adesão e carga viral plasmática sustentada abaixo de 400 cópias/mL. Após três meses de acompanhamento, 81% dos pacientes com adesão maior que 95%, apresentavam carga viral abaixo do limite de

detecção, comparados a percentuais progressivamente menores, alcançando 6% para aqueles com adesão menor que 70%. Foram feitas avaliações individuais por cada paciente e pelo médico, e a adesão não diferiu significativamente do registro eletrônico. A adesão às combinações contendo somente um IP foi mais favorável que para as combinações contendo dois IP (91 vs. 74%, respectivamente) e a diferença entre combinações de duas vs. três doses diárias não foi significativa.

Contrariamente, Melbourn e colaboradores (1999), nos EUA, utilizando dois métodos para medir adesão, o relato dos pacientes e a mensuração eletrônica, calculando os percentuais de doses tomadas em relação às doses prescritas, encontraram diferenças entre os dois métodos e concluíram que os pacientes tendiam a esquecer suas falhas de tomada das medicações e acabavam não informando as perdas de doses.

Os pacientes assintomáticos parecem ter maior dificuldade de cumprir as recomendações de tratamento, especialmente aqueles que “escondem” seu diagnóstico dos grupos sociais, da família e do convívio no trabalho (Altice e Friedland, 1998).

No Brasil, Nemes (2000) realizou estudo transversal com instrumentos qualitativos e quantitativos para avaliação da adesão ao tratamento AR entre os usuários de serviços públicos no estado de São Paulo, iniciado em 1997. O estudo incluiu 27 unidades de atendimento e 8.500 pacientes adultos em uso de terapia anti-retroviral (definida como pelo menos uma prescrição de AR em esquema duplo ou triplo). Foram considerados aderentes todos os que informaram ter tomado 80% ou mais do total de comprimidos prescritos e obteve-se prevalência de adesão de 69% (IC 95% = 0,66-0,71), semelhante às taxas encontradas em países desenvolvidos em estudos com metodologia comparável. O estudo quantitativo mostrou como fatores de risco de baixa adesão escolaridade menor que quatro anos e ausência de renda pessoal, independentes da combinação AR, do tipo de unidade de saúde, do número de faltas às consultas e demais variáveis avaliadas, apontando para a necessidade de atenção específica para o grupo de baixo poder socioeconômico (Nemes *et al.*, 2004).

Park-Wyllie e colaboradores (2002) em revisão da literatura analisaram dez estudos identificados entre 1996 e 1999 e concluíram que existe uma necessidade de concentrar esforços no apoio ao uso da medicação, especialmente em relação aos efeitos adversos logo após o início do tratamento. Stone e colaboradores (2004), nos EUA, utilizando um questionário incluindo 10 atributos do HAART que pudessem ter impacto na adesão, tais como dose única diária e comparação de diferentes esquemas anti-retrovirais entre 295 pacientes altamente experimentados, concluíram que dentre os atributos avaliados, mostraram-se mais importantes a contabilidade dos comprimidos, a frequência das doses e os eventos adversos.

Mais recentemente Lewis e colaboradores (2006), avaliaram o comportamento de pessoas que tinham 100% de adesão ao tratamento baseada nos dados dos últimos 30 dias, selecionando aleatoriamente participantes de um estudo que utilizava o sistema de monitoramento eletrônico de doses (*eletronic event monitoring* - EEM). Este estudo tinha previsto de 12 semanas de duração e a intervenção de adesão era realizada através de telefonemas. As análises mostraram que o sucesso em “lidar” com a medicação é o ponto principal, tendo sido identificados como importantes os seguintes pontos: o esquema ou combinação de AR, os próprios pacientes e o ambiente. Adotando expectativas realistas e atitudes pragmáticas, a adesão é estimulada quando a medicação é encarada como prioridade, quando o paciente acredita na eficácia de sua medicação e quando existe uma relação médico-paciente sólida.

## **2.9 Adesão ao tratamento e resistência viral**

Falhas no uso adequado do AR permitem que a replicação viral ocorra na presença de níveis séricos aquém do ideal dos medicamentos, favorecendo a seleção de vírus resistente. No entanto, aparentemente a relação entre adesão e resistência viral é mais complexa do que se supunha.

Diferentes estudos vêm sendo realizados na tentativa de definir qual seria o grau de adesão ideal para evitar resistência e quais os perfis de resistência entre as diferentes classes de AR disponíveis.

Dados de coortes com mensurações da adesão consideradas adequadas demonstraram a ocorrência de resistência tanto aos IP quanto aos ITRN entre pacientes com elevado grau de adesão ao tratamento (Bangsberg *et al.*, 2003). Em estudos transversos, de Walsh e colaboradores (2002) na Inglaterra, e de Howard e colaboradores (2002) na Suécia, demonstraram uma relação linear entre a adesão e o número de mutações de resistência viral. Gallego e colaboradores (2001), na Espanha, identificaram que a resistência aos IP foi limitada para os pacientes com adesão maior que 90%.

Estudos longitudinais extensos medindo adesão e resistência confirmaram os achados dos estudos transversos iniciais e concluíram que a adesão constituiria um indicador independente de acúmulo de mutações de resistência entre os pacientes com viremia persistentemente detectável (Bangsberg *et al.*, 2003; Miller *et al.*, 2003). No estudo de Bangsberg e colaboradores (2003), conduzido na Califórnia, foi encontrada uma associação significativa entre a adesão e o maior tempo em tratamento ( $p < 0,0001$ ) e supressão viral ( $p < 0,0001$ ). Analisando o subgrupo de pacientes que apresentava carga viral  $> 50$  cópias/mL, o acúmulo de mutações esteve positivamente associado à duração do tratamento anterior ( $p = 0,03$ ) e à adesão ( $p = 0,002$ ). Quando todos os pacientes foram incluídos, inclusive aqueles com viremia indetectável, foi estimado que 23% de todas as mutações de resistência aconteceram em pacientes com adesão de 92 a 100% e cerca de 50% de todas as mutações ocorreram na faixa de adesão de 79 a 100%. Posteriormente, um modelo matemático baseado nesses dados estimou que a população na qual a resistência acontece mais freqüentemente é aquela com adesão em torno de 81% (Bangsberg *et al.*, 2004b).

A média dos níveis de adesão na maioria desses estudos iniciais ficava em torno de 70%, e a maioria das coortes avaliadas nestes estudos tinha exposição prévia a monoterapia e utilizou esquemas anti-retrovirais de menor potência e menor barreira

genética à resistência, tais como associação de dois ITRN e um IP simples. Desta forma, mesmo um elevado grau de adesão não seria suficiente para evitar a emergência de resistência viral. Atualmente com a disponibilização de esquemas mais potentes incluindo dois ITRN mais um ITRNN e/ou um IP com *booster* de RTV, estima-se que qualquer esquema que permita supressão durável com níveis de carga viral < 50 cópias/mL e adesão maior que 95% terá 45% menos resistência quando comparado aos esquemas historicamente utilizados. Essa estimativa se baseia nos achados do uso de esquemas de primeira linha contendo EFV ou LPV/r, sendo que quanto maior a supressão viral, menor a chance de resistência entre pacientes altamente aderentes (Bangsberg *et al.*, 2004b).

Dados mais recentes sugerem que as diferentes classes de AR têm padrões de relação entre adesão e resistência diferentes. Desta forma, a escolha entre elas torna-se mais complicada, tendendo a favor dos IP-*boosted*. O exemplo clássico desse maior risco no caso dos ITRNN é a frequência de mutações de resistência encontrada entre as mulheres que utilizaram NVP em dose única, ou combinada por curtos períodos, durante a gestação, demonstrada nos estudos clínicos de prevenção da transmissão materno infantil do HIV (Jackson *et al.*, 2000). Parienti e colaboradores (2004) encontraram resistência aos ITRNN associada a interrupções da terapia. Sethi e colaboradores (2003) encontraram resistência entre a maioria dos pacientes tratados com ITRNN associada a baixos níveis de adesão, quando comparados aos pacientes tratados com IP (Parienti *et al.*, 2004).

Permanece como uma questão o porquê da diferença entre as classes de AR no que tange a relação entre adesão e resistência. Dados *in vivo* e dados teóricos sugerem que os ITRNN (em especial o EFV) possuem várias características que podem resultar num perfil desfavorável entre adesão e resistência. São medicamentos muito potentes, exercendo forte pressão seletiva sobre o vírus, atuam num local distante do sítio ativo de sua enzima-alvo, a mutação principal que confere resistência não afeta a “*fitness*” ou capacidade de replicação do vírus e por fim, possuem meia-vida plasmática muito longa que permite a persistência de níveis insuficientes para supressão viral nos casos de perdas de doses, favorecendo a replicação viral, que acaba acontecendo com mutação. A ocorrência de mutação nessa



classe confere resistência cruzada a todos os outros ITRNN disponíveis até o momento. Além disso, as mutações de resistência tendem a permanecer indefinidamente após a suspensão da medicação e, mesmo quando não identificadas nos testes de resistência, podem reemergir sempre que houver reexposição a essa classe. Contrariamente, muitos desses fatores citados não acontecem para os IP reforçados com RTV, para os quais são necessárias várias mutações de resistência para reduzir sua eficácia. Ademais, como a meia-vida dessa classe é curta, a permanência de níveis aquém do ideal que propiciariam chance de replicação viral também é menor durante os períodos de não-adesão. Isso explica porque as mutações de resistência aos IP *boosted* são menos frequentes na falha viral detectada precocemente. Sugere-se ainda que nesses casos, algumas dessas variantes mutantes teriam menor capacidade de replicação. Em resumo, para IP não reforçado com RTV a maioria das mutações surge nos pacientes que tomam a maioria das doses prescritas com maior incidência nas faixas de adesão de 70-80%. Para IP reforçado com RTV o surgimento de resistência é limitado independentemente do nível de adesão e, para os ITRNN a resistência é rara entre aqueles altamente aderentes, mas muito comum se os níveis de adesão implicarem supressão viral apenas parcial (Bangsberg *et al.*, 2004a).

## **2.10 “Switch” e interrupção estruturada da TAR**

Com a evolução da terapia anti-retroviral, surgiu o interesse pela possibilidade de substituição de um ou mais medicamentos envolvidos em um esquema de tratamento que vem sendo eficaz. Esta estratégia encontra-se vinculada às questões relacionadas a toxicidade, comodidade posológica e conseqüentemente melhor adesão ao tratamento, sendo conhecida como “*switch therapy*”, podendo ser traduzida como modificação de terapia para melhor comodidade posológica e/ou facilitação da adesão. Esta pode ser utilizada à medida que opções mais confortáveis são disponibilizadas, em substituição aos esquemas mais complexos.

Assim, os esquemas terapêuticos podem sofrer modificações sem necessariamente estar presente uma razão como falha, má-adesão ou toxicidade, apenas como alternativa para melhorar a qualidade de vida do paciente.

Quando se concluiu que a terapia anti-retroviral não erradicava o HIV e que, apesar de efetiva, trazia efeitos tóxicos inevitáveis para a maioria dos pacientes, alguns estudos para avaliar a segurança da interrupção estruturada do tratamento foram realizados (Tebas *et al.*, 2002; Cardiello *et al.*, 2005).

A segurança de interromper temporariamente a terapia para a maioria dos pacientes com resposta viral completa ao HAART, desde que o CD4 se mantivesse  $> 200$  células/mm<sup>3</sup> foi demonstrada nos estudos de Tebas e colaboradores (2002) e Cardiello e colaboradores (2005). Entretanto, o número de pacientes acompanhados nesses estudos foi pequeno.

Hocqueloux e colaboradores (2005), conduzindo um estudo prospectivo na França e na Espanha, mostraram a segurança da interrupção a longo prazo, avaliando 94 pacientes acompanhados por 50 meses. A síndrome retroviral aguda foi observada em três pacientes. Uma maior carga viral antes de iniciar HAART foi associada à necessidade de reiniciar o tratamento. A média de queda do CD4 após interrupção foi de 95 células por mês, seguida de um platô nos pacientes com “nadir” de CD4  $< 350$  células/mm<sup>3</sup>. Dois pacientes apresentaram sarcoma de Kaposi e um retinite por toxoplasma.

Recentemente o estudo multicêntrico “*Strategies for Management of Antiretroviral Therapy*” (SMART) conduzido em 33 países onde 2.720 participantes foram randomizados para interrupção guiada pelo CD4 (limite de 350 células/mm<sup>3</sup>) vs. manter a terapia sem interromper (n = 2752), concluiu que uma vez iniciada a terapia anti-retroviral, é melhor evitar interrupções sempre que possível. Nesse estudo os pacientes que interromperam tratamento apresentaram maiores taxas de doenças oportunistas e morte, assim como mais complicações cardiovasculares, renais e hepáticas, comparados aos que mantiveram a terapia (El-Sadr *et al.*, 2006).

Alguns outros estudos avaliando essa estratégia também mostram que parece não haver benefício. O estudo africano (TRIVACAN) mostrou aumento na incidência de

infecções bacterianas e outras complicações no grupo da interrupção de tratamento (Danel *et al.*, 2006). O estudo americano CPCRA 064, com pacientes multirresistentes, também não demonstrou benefício em interromper a terapia antes de iniciar um novo esquema ("resgate terapêutico"). A intenção era avaliar se isso faria diferença na resposta subsequente, pois o vírus selvagem reapareceria após a retirada da medicação. No entanto, neste estudo, a interrupção teve impacto negativo prolongado na contagem de células CD4<sup>+</sup> (Lawrence *et al.*, 2006).

### **3. OBJETIVOS**

Estudar as razões de modificação ou interrupção dos esquemas de terapia anti-retroviral altamente potente (HAART) inicial na coorte de pacientes com HIV/AIDS do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – IPEC, no período de janeiro de 1996 a dezembro de 2005.

#### **Objetivos secundários**

- Estabelecer o tempo até a modificação ou interrupção do primeiro esquema HAART nestes pacientes.
- Identificar os possíveis fatores de risco associados ao desfecho modificação/interrupção do tratamento.

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1 Desenho do estudo**

Foi realizado um estudo de coorte, retrospectivo, para avaliação das razões de modificação e interrupção do primeiro esquema HAART utilizado para tratar a infecção pelo HIV entre os pacientes acompanhados no IPEC que iniciaram esse tratamento entre janeiro de 1996 e dezembro de 2005.

### **4.2 Informações sobre o Banco de Dados e a Coorte de pacientes com infecção pelo HIV do IPEC**

O Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) da Fundação Osvaldo Cruz (FIOCRUZ) mantém desde 1986 uma coorte de pacientes com HIV/AIDS em acompanhamento ambulatorial regular. Em 1998 informações selecionadas constantes dos registros médicos destes pacientes, coletadas por profissionais treinados para esta função, começaram a ser armazenadas num banco de dados atualizado periodicamente desde então, com o objetivo de subsidiar estudos clínico-epidemiológicos. Elaboração e a manutenção do banco de dados foram feitas através de projeto que contou com financiamento parcial do Ministério da Saúde, através da Coordenação Nacional de DST/AIDS (Projeto nº 914/BRA/59.UNESCO.FENSPTEC processo 99047). O Software atualmente utilizado para entrada e crítica dos dados é o CSPro (*Census and Survey Processing System*) versão 2.3, um software gratuito para processamento de questionários ou formulários complexos com estrutura hierárquica (U.S. Census Bureau).

O banco contém dados com informações demográficas, clínicas e categoria de exposição de todos os pacientes com HIV/AIDS atendidos na instituição. Atualmente encontram-se cadastrados, dados de 3.092 pacientes portadores de infecção pelo HIV. Desse total, 1.781 pacientes foram expostos a algum tipo de terapia anti-retroviral.

### **4.3 População do estudo**

A população do estudo foi composta de pacientes acompanhados pelo ambulatório do IPEC com diagnóstico de infecção pelo HIV que iniciaram terapia anti-retroviral potente (HAART) como seu primeiro esquema de tratamento entre janeiro de 1996 e dezembro de 2005.

#### **4.4 Critérios de inclusão**

- Pacientes que tenham iniciado terapia anti-retroviral potente (HAART) como primeiro esquema de tratamento anti-retroviral entre janeiro de 1996 e dezembro de 2005;
- Ter pelo menos uma consulta ambulatorial subsequente ao início da terapia.

#### **4.5 Critérios de exclusão**

- Pacientes cadastrados apenas para a retirada dos medicamentos.
- Pacientes cujas consultas médicas no IPEC eram feitas para acompanhamento de condições associadas ao HIV, como tuberculose, esporotricose e hanseníase e que faziam tratamento específico da infecção pelo HIV em outros serviços de saúde.
- Início do acompanhamento no IPEC posterior ao início da HAART, sem possibilidade de resgate de informações relativas ao primeiro esquema.
- Mulheres que fizeram uso de esquema anti-retroviral triplo apenas para profilaxia da transmissão vertical do HIV e que suspenderam seu uso após o parto.

#### **4.6 Período de avaliação dos dados do estudo**

Os dados dos pacientes incluídos no estudo foram avaliados de modo que todos tivessem pelo menos um ano de acompanhamento após iniciar HAART, definido como período mínimo de observação. A data final de acompanhamento do estudo foi 31 de janeiro de 2007.

#### **4.7 Banco de dados para esse estudo**

Entre os 1.781 pacientes cadastrados no banco de dados do IPEC que tinham história de exposição à terapia anti-retroviral, foram selecionados 689 prontuários que possivelmente preenchiam os critérios de inclusão para esse estudo, a partir da informação

de início de HAART como primeiro esquema terapêutico no período entre janeiro de 1996 e dezembro de 2005.

Foi criada uma ficha própria para facilitar a recuperação de informações, diretamente dos prontuários, relativas às razões de modificação ou interrupção da terapia e as demais características clínicas que foram consideradas para esse estudo (Anexo 1). Um banco de dados contendo exclusivamente as informações desses 689 pacientes foi estruturado em Access - 2000.

#### 4.8 Definições utilizadas no estudo

Para este estudo, foram consideradas as seguintes definições:

- **Modificação da TAR:** suspensão e/ou troca de pelo menos um anti-retroviral usado como parte do primeiro esquema HAART; ou quando a interrupção completa do esquema foi seguida de reinício, com alguma modificação, em até dois meses.
- **Interrupção da TAR:** suspensão completa do esquema HAART, sem reinício do tratamento antes de 60 dias, dentro do período avaliado.
- **HAART** (Terapia anti-retroviral altamente potente):

Utilização de dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) associados a:

- I) pelo menos um inibidor da protease (esquemas baseados em IP), ou
- II) um inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo (esquemas baseados em ITRNN), ou
- III) pelo menos um inibidor da protease e a um inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo (esquemas HAART com IP + ITRNN)

- **Data de início da terapia HAART:** registro no prontuário da data de prescrição de anti-retrovirais que compuseram este esquema.

- **Indicação para início de HAART:** se o tratamento foi indicado devido ao baixo número de células CD4 (indicação por CD4) e/ou alta carga viral (indicação por carga viral) ou se foi indicado pela ocorrência de sintomas constitucionais ou presença de infecção oportunista (indicação por doença definidora) ou ambos. Outra indicação considerada foi o tratamento de infecção aguda. A indicação de anti-retrovirais na gestação, com sua posterior suspensão finda a gravidez, foi considerada como profilaxia da transmissão vertical e as mulheres com estas características não foram incluídas nas análises. As mulheres que permaneceram em terapia finda a gravidez, tiveram seus dados normalmente analisados como o restante da população do estudo.
  
- **Perda de acompanhamento:** foram definidos como perda de acompanhamento os pacientes que não compareceram às suas três últimas consultas em um intervalo de 120 dias e não retornaram mais até o término do período avaliado.
  
- **Linfometria inicial de células CD4:** para esse estudo, foram utilizados os valores de CD4 inicial (1º CD4 disponível) a partir de exames realizados até noventa dias antes ou depois do início do esquema HAART. Todos os exames disponíveis foram realizados pela metodologia de citometria de fluxo para contagem de células CD4 com resultado expresso em células por milímetro cúbico (células/mm<sup>3</sup>).
  
- **Carga viral inicial:** foram utilizados os valores de qualquer resultado anterior ao início de HAART ou até sete dias após seu início. O limite inferior de detecção da carga viral variou entre um de três valores, a saber, 400, 80 e 50 cópias/mL de plasma de acordo com o método utilizado (Amplicor Roche®, Amplicor Roche ultra-sensível® e NASBA® respectivamente), sendo mais freqüente a utilização



do limite de 80 cópias/mL de plasma. Os valores acima desses limites foram trabalhados em logaritmo na base 10 ( $\log_{10}$ ).

- **Diagnóstico de AIDS:** nesse estudo, o critério de diagnóstico de AIDS foi o definido pelo CDC-1993 (CDC, 1993).
- **Categoria de exposição:** As categorias de exposição ao HIV constantes do banco de dados da coorte do IPEC são: sexual, uso de drogas injetáveis (UDI), transfusão de sangue ou derivados (hemotransfusão), transmissão vertical (exposição intra-uterina, no momento do parto ou durante a amamentação) e ignorada (nenhuma categoria de exposição pôde ser definida). Na categoria sexual estão incluídos homo e bissexuais masculinos, classificados como homens que fazem sexo com homens (categoria HSH) e homens e mulheres heterossexuais (categoria heterossexual).
- **Doenças concomitantes:** As seguintes co-infecções e morbidades associadas foram avaliadas:
  - a) hepatites virais B (HBV) e C (HCV)
  - b) diabetes melito (DM)
  - c) hipertensão arterial sistêmica (HAS)
  - d) outras doenças cardiovasculares
  - e) alcoolismo
  - f) doenças psiquiátricas
  - g) outras (conforme informações que constavam na história médica).
- **Escolaridade:** Neste estudo a escolaridade foi definida como anos de estudo formal.
- **Raça:** informação auto-referida na ocasião do registro no hospital.
- **Idade em anos no início de HAART:** diferença entre a data de nascimento e a data de início do primeiro esquema HAART. A fonte usada para captura da data de nascimento na coorte do IPEC é o documento de identidade do paciente, apresentado na ocasião do registro no hospital.

Foram coletadas também informações sobre o início da terapia para pacientes com hospitalização no início de HAART, i.e, iniciaram HAART durante uma internação hospitalar e sobre a participação em ensaio clínico, i.e, iniciaram TAR em ensaio clínico.

### **Razões de modificação ou interrupção**

Foram consideradas como razões de modificação ou interrupção àquelas descritas pelos médicos nos prontuários dos pacientes no momento do atendimento que definiu a interrupção ou modificação. As razões inicialmente esperadas eram falha terapêutica (clínica ou laboratorial), efeitos tóxicos e outras: demais razões encontradas. Os conceitos de falha de tratamento utilizados pelos médicos do IPEC seguem a definição do guia terapêutico nacional (Brasil, 2004).

Após a revisão dos prontuários as razões encontradas foram definidas da seguinte maneira:

- **Falha terapêutica:** ocorrência de pelo menos uma das seguintes falhas:
  - a) falha clínica – ocorrência de novo evento definidor de AIDS ou morte por causa relacionada à AIDS;
  - b) falha imunológica – redução significativa da contagem de linfócitos T CD4 no valor absoluto ou percentual maior que 25%;
  - c) falha viral – elevação da carga viral maior que 0,5 log<sub>10</sub> ou de três vezes o valor inicial.
  
- **Toxicidades:** as toxicidades foram classificadas em:
  - a) curto prazo: qualquer efeito tóxico ocorrido em até um ano após o início de HAART;
  - b) longo prazo: qualquer efeito tóxico ocorrido após um ano de início de HAART.

- **Decisão do paciente:** interrupção do uso dos anti-retrovirais pelo paciente por decisão própria sem discussão prévia com o médico.
  
- **Baixa adesão:** história de baixa adesão ao tratamento anti-retroviral descrita no prontuário do paciente como razão para modificação ou interrupção pelo médico assistente.
  
- **Decisão médica:** definida como modificações ou interrupções relacionadas a uma das seguintes situações:
  - a) surgimento de uma gravidez ou desejo de engravidar da paciente;
  - b) necessidade de tratamento concomitante de hepatite B;
  - c) início precoce da terapia anti-retroviral: situações em que o médico tenha considerado que a terapia pudesse ser suspensa devido seu início precoce em relação ao CD4 inicial de acordo com as recomendações do consenso vigente no momento da decisão.
  
- **Interações medicamentosas:** quando a modificação ou interrupção precisou ser feita pela necessidade de uso de medicação concomitante cuja utilização simultânea com os AR não era recomendada ou permitida, como por exemplo, nos casos de diagnóstico de tuberculose após início de HAART e conseqüentemente início de rifampicina.
  
- **Facilitar a adesão:** quando a modificação foi feita para esquemas de maior comodidade posológica visando facilitar a adesão do paciente ao tratamento anti-retroviral.
  
- **Outras:** demais razões encontradas com menor freqüência.
  
- **Ignorada:** ausência de informação que permita definir quaisquer motivos.

## 4.9 Análise estatística

Na análise estatística empregada neste estudo foi considerada apenas a primeira modificação/interrupção do primeiro HAART de cada paciente. A variável resposta foi função do tempo (análise de sobrevida) e o interesse foi voltado para as seguintes razões de modificação/interrupção de tratamento: falha terapêutica (clínica, imunológica e viral), efeitos tóxicos (curto e longo prazo), decisão do paciente e baixa adesão.

A taxa de incidência dessas razões foi calculada como o número de eventos divididos pelo total de pessoas-tempo de acompanhamento e expressa em 100/pessoas/ano. Para razão de modificação/interrupção por efeito tóxico de longo prazo, que por definição acontece após um ano, os pacientes que sofreram evento tóxico de curto prazo i.e, antes de um ano não contribuíram para o denominador. Da mesma maneira para a razão de modificação/interrupção efeito tóxico de curto prazo, todos os pacientes que não sofreram evento até o primeiro ano de início de HAART contribuíram para o denominador somente com o tempo de 12 meses, pois após esse tempo esses indivíduos não estavam mais em risco de sofrer o evento, conforme sua definição.

Os intervalos de confiança de 95% foram calculados pela fórmula:  $I \pm 1,96 \left( \sqrt{\frac{a}{PT^2}} \right)$ , onde  $I$  é a taxa de incidência,  $a$  é o número de evento e  $PT$  é o total de pessoas-tempo (Rothman, 2002).

### 4.9.1 Análise de sobrevida

A análise de sobrevida é uma das áreas da estatística de maior crescimento, especialmente nas últimas décadas. Parte desse crescimento se deve ao grande volume de aplicação dessa técnica na área biomédica (Colosimo e Giolo, 2006). Uma busca nas bases do Pubmed feita em 11/07/2007, com as palavras “survival analysis” no campo “descritores”, restrita a estudos com humanos e realizados nos últimos dez anos, resultou em 57.648

artigos, quase o dobro do que o encontrado para “logistic regression” (30.376), técnica de análise multivariada também muito utilizada na área biomédica (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>).

Em análise de sobrevida a variável resposta é, geralmente, o tempo até a ocorrência de um evento ou desfecho de interesse, podendo ser o tempo até a morte de um paciente bem como até a cura ou recidiva de uma doença. A principal característica de dados de sobrevida é a presença de censura, configurada pela observação parcial da resposta (Colosimo e Giolo, 2006). A censura ocorre quando o acompanhamento do paciente é interrompido porque o paciente mudou de cidade ou porque o estudo terminou e ele não sofreu o desfecho de interesse ou ainda, porque morreu por outra causa que não a de interesse do estudo.

Para estimar a função de sobrevida até a primeira modificação/interrupção do primeiro esquema HAART foi utilizado o método de Kaplan-Meier (KM). Com isso, foi possível conhecer a probabilidade de modificar/interrromper o tratamento no primeiro ano para cada razão de modificação, assim como o tempo mediano de sobrevida que nos informa o tempo em que 50% dos pacientes permaneceram no primeiro esquema HAART.

Para estimar o efeito das covariáveis em cada razão de modificação/interrupção foi utilizado um modelo semiparamétrico de riscos proporcionais – Modelo de Cox. Essa técnica é indicada quando se deseja estudar sobrevivência sob o prisma de causalidade, pois fornece as estimativas das razões de risco dos fatores estudados, podendo-se avaliar o impacto que alguns fatores de risco ou fatores prognósticos têm no tempo até a ocorrência do evento de interesse. As suposições feitas são as de que diferentes indivíduos têm funções de riscos proporcionais entre si, e que a razão entre essas funções de risco não varia no tempo. (Bustamante-Teixeira e Latorre, 2002). Assim, este modelo é baseado no pressuposto de proporcionalidade dos riscos ao longo do tempo de observação e estima a razão de taxas de incidência, também chamada de razão de risco instantâneo (*hazard - RH*) no tempo  $t$ . Como o risco é assumido constante ao longo do tempo, é possível suprimir o termo instantâneo. Dessa maneira, pode-se interpretar, por exemplo, avaliando o desfecho

morte entre homens e mulheres para uma causa hipotética, onde um resultado de *hazard* foi igual a dois ( $RH = 2,00$ ) como significando que o risco de morrer é duas vezes maior para os homens, mantidas as demais variáveis fixas, em comparação com as mulheres (Colosimo e Giolo, 2006).

Para verificação do pressuposto de proporcionalidade do modelo de Cox foi realizado um teste de hipótese que testa correlação linear de Pearson ( $\rho$ ) entre o tempo de sobrevida e o resíduo padronizado de Schoenfeld (Carvalho *et al.*, 2005). Valores de  $\rho$  próximos de zero ou valor de  $p > 0,05$  mostram não haver evidências para a rejeição da suposição de risco proporcional (Colosimo e Giolo, 2006).

Para esse estudo, as análises de sobrevida foram realizadas no software estatístico R, versão 2.4 ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)).

#### **4.9.2 Análise dos desfechos modificação/interrupção**

As razões de modificação/interrupção do primeiro esquema HAART dos pacientes considerados foram analisadas como desfechos isolados pelo modelo de Cox, ou seja, ao se considerar cada razão específica em separado como desfecho, os demais motivos para modificação/interrupção do primeiro tratamento foram definidos como censurados em suas datas de ocorrência.

Foram considerados também censurados os pacientes que morreram de causa não relacionada à AIDS, aqueles que transferiram seu local de tratamento para outro hospital, pacientes perdidos para acompanhamento e os pacientes que não modificaram ou interromperam seu primeiro esquema HAART até a data de término do estudo. Todas as censuras foram definidas pelas respectivas datas de ocorrência, com exceção da perda de acompanhamento, censurada pela data da última visita de comparecimento ao hospital registrada no prontuário e da não modificação/interrupção de tratamento, censurada na data de término do estudo.

#### 4.9.3 Descrição das variáveis utilizadas nos modelos uni e multivariados:

**Idade em anos no início de HAART:** foi analisada como variável contínua.

**Raça:** dicotomizada em “não-branco” e “branco” para facilitar a comparação com estudos internacionais

**Escolaridade:** dicotomizada em “até oito anos” e “mais de oito anos” de estudo. A definição dessa variável baseou-se na mediana da distribuição da escolaridade.

**Categoria de exposição:** dicotomizada em “HSH” e “outras”

**Ano de início do tratamento:** dicotomizada em “antes de 2000 ( $\leq 2000$ )” e “a partir de 2001” ( $\geq 2001$ ). Essa escolha foi baseada na maior disponibilidade da utilização de ITRNN e IP *booster* a partir de 2001.

**CD4 inicial:** dicotomizada em “ $\leq 199$ ” e “ $> 199$ ” células/mm<sup>3</sup>. Essa dicotomia foi utilizada por expressar os graus de imunodeficiência (AIDS e não AIDS)

**Carga viral inicial:** log na base 10 da carga viral, analisada como contínua.

**AIDS:** variável indicadora (1-sim, 0-não)

**HAART:** dicotomizada em: “IP” e “ITRNN”

**Booster:** Esquemas baseados em IP potencializado por ritonavir (“*booster*”), dicotomizada (1-sim, 0-ITRNN). Compara IP *booster* com ITRNN.

**Esquema AR:** “AZT 3TC EFV”: essa variável foi considerada por ter sido este o esquema HAART mais frequentemente prescrito nesta coorte; variável indicadora (1-sim, 0-não)

**Indicação de tratamento:** agrupada em três categorias: “CD4”, “DO” (doença definidora) e “outras”.

**Hepatite B ou C:** variável indicadora (1-sim, 0-não)

**Internação no diagnóstico de AIDS:** variável indicadora (1-sim, 0-não)

**Participação em ensaio clínico:** variável indicadora (1-sim, 0-não)

**Anti-retrovirais:** cada um dos seguintes anti-retrovirais foi incluído individualmente como variável indicadora (1-sim, 0-não): ABC, AZT, 3TC, ddl, d4T, EFV, NVP, ITRNN experimental, NFV, SQV, RTV, LPV, IDV, ATV, TPV.

#### 4.9.4 Modelos univariados

Modelos univariados para cada razão de modificação/interrupção de tratamento foram ajustados considerando-se isoladamente todas as variáveis listadas acima. As variáveis que alcançaram um nível de significância estatística de até 20% ( $p \leq 0,20$ ) por esses modelos, foram selecionadas para inclusão nos modelos multivariados correspondentes a cada uma das razões de modificação definidas.

#### 4.9.5 Modelos multivariados

Para cada razão de modificação/interrupção de tratamento foram ajustados modelos multivariados incluindo inicialmente todas as variáveis que apresentaram significância estatística de 20% no ajuste univariado.

No caso das variáveis indicadoras do tipo de anti-retroviral usado, se mais de uma delas apresentou significância estatística no ajuste univariado, modelos multivariados distintos para cada razão de modificação/interrupção de tratamento foram ajustados incluindo cada um desses anti-retrovirais, separadamente, em associação com as demais variáveis estatisticamente significativas, provenientes dos modelos univariados.

Assim, teve-se o cuidado de não incluir em um mesmo modelo multivariado, variáveis que pudessem representar algum tipo de redundância em termos de seus significados, tais como: 1) nos casos em que a variável HAART (IP vs. ITRNN) foi significativa no ajuste univariado, ainda que variáveis indicadoras de uso de anti-retrovirais específicos da classe IP ou ITRNN também fossem estatisticamente significativas, elas não fizeram parte do mesmo modelo multivariado; 2) nos casos em que as variáveis sexo e categoria de exposição foram significativas no ajuste univariado, optou-se por utilizar somente a variável sexo nos modelos multivariados, pois todos os indivíduos classificados como HSH, na categoria de exposição, eram por definição do sexo masculino; 3) nas situações em que as variáveis CD4 inicial, AIDS e indicação de tratamento foram estatisticamente significativas



nos ajustes univariados correspondentes para cada razão de modificação/interrupção de tratamento, decidiu-se utilizar a variável CD4 inicial nos correspondentes modelos multivariados, por se considerar essa variável como a mais homogênea para indicar o grau de imunossupressão para cada paciente iniciando o tratamento.

As variáveis não significativas ( $p > 0,05$ ) nos modelos multivariados foram retiradas do modelo uma a uma, utilizando como critério de escolha a variável com maior valor de  $p$  e/ou menor efeito de RH ( $RH \cong 1$ ). No modelo multivariado final foram mantidas as variáveis com um efeito considerado importante ( $RH > 50\%$  de risco ou proteção), variáveis significativas ao nível de 5% ( $p \leq 0,05$ ) e também variáveis com significância marginal ( $p \leq 0,09$ ).

#### **4.10 Pesquisa bibliográfica**

A pesquisa bibliográfica desse trabalho foi realizada no banco de dados PubMed – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>.

O acesso à maioria das publicações foi feito através do portal CAPES via rede IPEC-FIOCRUZ – <http://www.periodicoscapes.gov.br>.

#### **4.11 Considerações éticas**

O estudo é retrospectivo, baseado em informações registradas em prontuários médicos. Os dados foram analisados e apresentados em grupos, sem a identificação dos pacientes, mantendo-se o sigilo. Termo de confidencialidade (Anexo 2). Este estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IPEC.

## 5 RESULTADOS

Foram selecionados e posteriormente avaliados 689 prontuários de participantes da coorte de pacientes com HIV/AIDS do IPEC/Fiocruz que iniciaram HAART entre janeiro de 1996 e dezembro de 2005. Após avaliação da elegibilidade de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, 120 pacientes foram excluídos, sendo 41 pacientes por falta de dados referentes ao esquema inicial ou razões de troca (transferidos de outras unidades de saúde para acompanhamento no IPEC), 15 pacientes atendidos no ambulatório e que não realizaram uma segunda consulta após a prescrição de HAART, 17 que iniciaram HAART durante internação hospitalar no IPEC e morreram antes de sua primeira visita clínica ambulatorial, 17 pacientes provenientes de outras unidades que foram internados no IPEC, iniciaram HAART durante a internação, mas retornaram para sua unidade de origem, sete que apenas retiravam a medicação na instituição, mas não faziam acompanhamento clínico no IPEC, 18 pacientes que estavam cadastrados no banco, portadores de infecção pelo HIV e que faziam acompanhamento no IPEC para outra doença ou co-infecção como por exemplo tuberculose, hanseníase, leishmaniose e esporotricose mas faziam o acompanhamento clínico da infecção pelo HIV em outra instituição. Foram também excluídas cinco mulheres que iniciaram HAART apenas para profilaxia da transmissão vertical do HIV e que suspenderam seu uso após o parto.

Foram incluídos neste estudo 569 pacientes.

### 5.1 Dados sócio-demográficos

As características demográficas da população estudada estão apresentadas na tabela 2. A média de idade ao iniciar HAART foi de 36,81 + /- 9,25 anos. Trezentos e sessenta e dois pacientes eram do sexo masculino (63,62%), 207 do sexo feminino (36,38%); não houve diferença significativa de idade entre os sexos ( $p = 0,36$ ). Trezentos e quarenta e três (60,28%) pacientes eram brancos e 226 (39,72%) não-brancos. Com relação à escolaridade, 260 pacientes (45,69%) tinham mais de oito anos de estudo, 176 (30,93%)

tinham entre quatro e oito anos de estudo, 129 (22,67%) tinham menos de quatro anos de estudo e quatro pacientes (0,70%) não tinham dados relativos à escolaridade.

## 5.2 Categoria de exposição

A infecção pelo HIV se mostrou associada à exposição heterossexual em 324 pacientes (56,94%); 171 pacientes (30,05%) eram homens que faziam sexo com homens (HSH), 17 pacientes tinham história de hemotransusão (2,99%), 12 pacientes (2,11%) eram usuários de drogas injetáveis (UDI) e um paciente (0,18%) adquiriu a infecção pelo HIV através de transmissão vertical. Para 7,73% (n = 44) não foi possível determinar a categoria de exposição (Tabela 2).

## 5.3 Características clínico-laboratoriais

As características clínico-laboratoriais encontram-se detalhadas na tabela 3.

Resultados de linfometria CD4 no momento do início da terapia anti-retroviral estavam disponíveis para 489 pacientes (85,94%). A mediana dos valores iniciais absolutos de células CD4 era de 157 células/mm<sup>3</sup> (IQR: 67-278 células/mm<sup>3</sup>). Cento e setenta e sete pacientes (31,11%) apresentavam valores absolutos de células CD4 ≤100 células/mm<sup>3</sup>, 116 (20,39%) entre 101 e 199 células/mm<sup>3</sup>, 92 pacientes (16,17%) entre 200 e 300 células/mm<sup>3</sup> e 104 (18,28%) > 300 células/mm<sup>3</sup>.

Resultados de carga viral do HIV anteriores ao início da terapia anti-retroviral estavam disponíveis para 430 pacientes e a mediana inicial era de 5,0 log<sub>10</sub> (IQR:4,45-5,56). Não foram encontradas diferenças significativas nos valores de linfometria CD4 (p = 0,75) ou carga viral do HIV (p = 0,15) entre os sexos ou entre brancos e não-brancos.

Tabela 2: Dados demográficos e categorias de exposição da coorte de pacientes com HIV/AIDS do IPEC.

<b>Características</b>	<b>Total N = 569 (%)</b>
<b>Sexo</b>	
Masculino	362 (63,62)
Feminino	207 (36,38)
<b>Idade (anos)</b>	
≤ 30	142 (24,96)
31-45	323 (56,77)
> 45	104 (18,28)
Média (SD)	36,81 (9,25)
<b>Escolaridade (anos de estudo)</b>	
< 4 anos	129 (22,67)
4 a 8 anos	176 (30,93)
> 8 anos	260 (45,69)
Ignorado	4 (0,70)
<b>Cor</b>	
Branco	343 (60,28)
Não-branco	226 (39,72)
<b>Categoria de exposição</b>	
Heterossexual	324 (56,94)
HSH	171 (30,05)
Hemotransfusão	17 (2,99)
UDI	12 (2,11)
Transmissão vertical	1 (0,18)
Ignorado	44 (7,73)

Tabela 3: Características clínico-laboratoriais e esquemas HAART utilizados na coorte de pacientes com HIV/AIDS do IPEC.

<b>Características</b>	<b>Total de pacientes</b>
	<b>N = 569</b>
Carga viral ( $\log_{10}$ ) inicial	
Mediana	5,00
1º quartile	4,45
3º quartile	5,56
Carga viral inicial não disponível	139
Linfometria CD4 inicial	
$\leq 100$	177 (31,11)
101 a 199	116 (20,39)
200 a 300	92 (16,17)
$\geq 300$	104 (18,28)
Média (DP)	197,85 (169,87)
Mediana (IIQ)	157,00 (68 – 278)
CD4 inicial não disponível	80
Ano do Início do tratamento	
Até 2000	191 (33,57)
A partir de 2001	378 (66,43)
Tipo de esquema HAART	
IP	224 (39,37)
ITRNN	345 (60,63)
AIDS	
Sim	424 (74,52)
Não	145 (25,48)
Esquemas de tratamento	
AZT+3TC+EFZ	226 (39,72)
AZT+3TC+NFV	40 (7,03)
D4T+3TC+EFZ	38 (6,68)
AZT+3TC+SQV+RTV	23 (4,04)
AZT+3TC+IDV	21 (3,69)
AZT+3TC+NVP	20 (3,51)
AZT+3TC+RTV+IDV	17 (2,99)
ABC+3TC+ EFZ	15 (2,64)
D4T+3TC+NVP	15 (2,64)
D4T+3TC+ATV	13 (2,28)
D4T+3TC+NFV	13 (2,28)
AZT+3TC+LPV/r	12 (2,11)
AZT+3TC+ATV	12 (2,11)
AZT+ddI+NVP	12 (2,11)
Outros (29 esquemas)	92 (16,17)

DP – desvio padrão

IIQ – Intervalo interquartil

#### **5.4 Doenças definidoras, co-infecções e outras doenças associadas**

Quatrocentos e vinte e quatro pacientes (74,52%) que iniciaram HAART no período avaliado tinham diagnóstico de AIDS.

Duzentos e nove pacientes (36,73%) apresentaram pelo menos uma doença definidora de AIDS em algum momento antes do início da terapia anti-retroviral. As mais freqüentes estão descritas na Figura 1.

Cerca de 40% dos pacientes (n = 234) apresentava pelo menos outra doença crônica além da infecção pelo HIV e 50 pacientes apresentavam mais que uma. Essas foram diagnosticadas anteriormente ao início da terapia anti-retroviral.

A morbidade associada mais freqüentemente encontrada foi hipertensão arterial sistêmica (43 eventos). Entre as co-infecções foram observados 28 casos de hepatite C e 13 de hepatite B. A figura 2 mostra as morbidades e co-infecções mais freqüentes.

#### **5.5 Caracterização dos esquemas HAART**

##### **5.5.1 Período-calendário**

A maioria dos pacientes da coorte iniciou HAART a partir de 2001. A distribuição encontrada em relação ao calendário de início da HAART foi: 191 pacientes (33,57%) iniciaram o tratamento entre 1996 e 2000 e 378 pacientes (66,43%) iniciaram a partir de 2001 (Tabela 3).

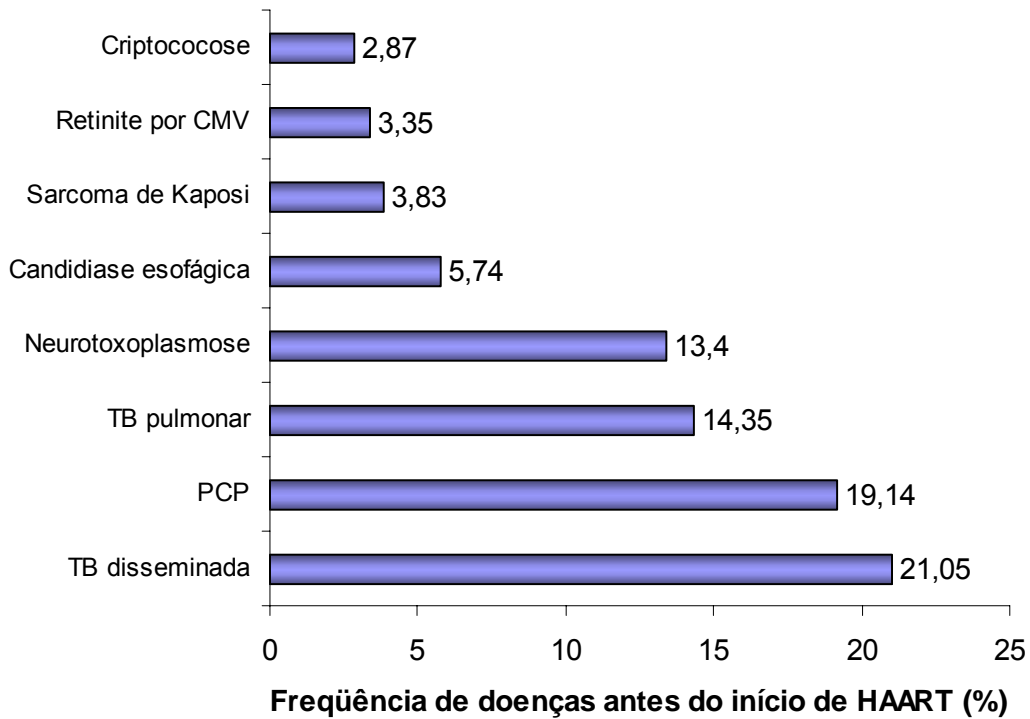


Figura 1: Percentual das doenças definidoras de AIDS mais frequentes apresentadas no início de HAART na coorte de pacientes com HIV/AIDS do IPEC (n=209).

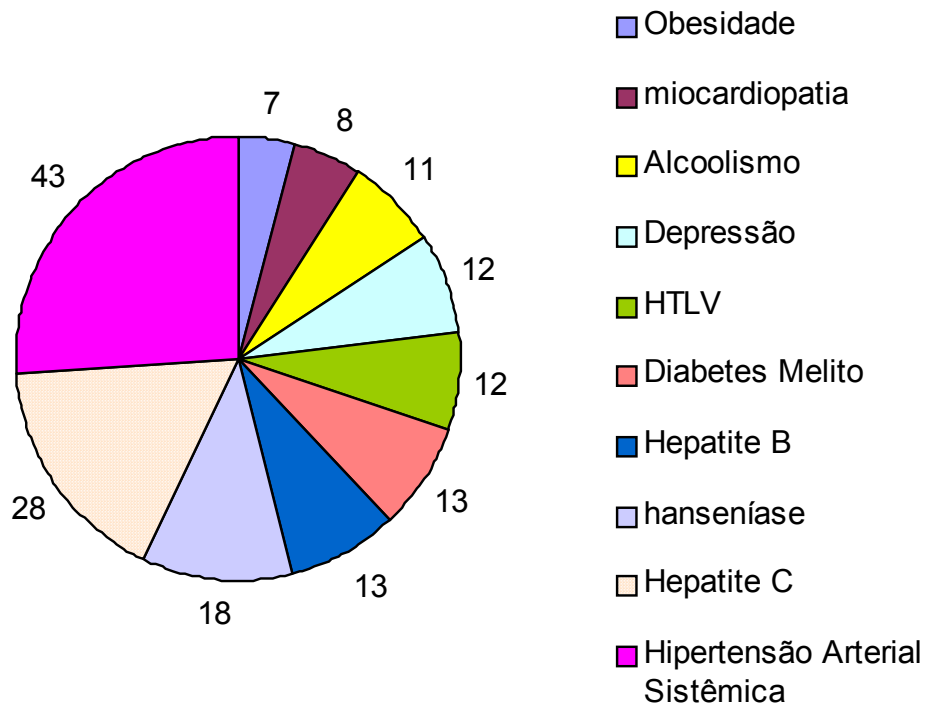


Figura 2: Distribuição das morbidades associadas e co-infecções apresentadas antes do início de HAART na coorte de pacientes com HIV/AIDS do IPEC (n=234).

### 5.5.2 Anti-retrovirais (AR) e combinações de AR utilizadas

Quanto à combinação escolhida pelos médicos do IPEC para primeiro esquema HAART nesta coorte, 345 pacientes (60,63%) receberam prescrições contendo dois ITRN + um ITRNN (esquema baseado em não-nucleosídeos) e 224 (39,37%) contendo dois ITRN + um IP. A frequência de prescrições de IP e ITRNN (tabela 3) variou significativamente de acordo com o calendário. Assim, até o ano 2000, 70% (n = 134) dos pacientes fizeram esquemas HAART baseados em IP. Esse percentual se reduziu para 24% (n = 90) a partir de 2001 ( $p < 0,001$ ), quando passa a predominar o uso dos ITRNN, compondo 76% (n = 288) das prescrições entre janeiro de 2001 e dezembro de 2005. Combinações contendo IP com reforço farmacológico de ritonavir (*booster*) foram prescritas para 48 pacientes (21,42%).

A utilização de combinações contendo ITRNN foi também a mais freqüente nos diferentes estratos de CD4. Houve preferência dessa combinação para 70% dos pacientes com  $CD4 \geq 200$  células/mm<sup>3</sup> e para 52% dos pacientes com  $CD4 < 200$  células/mm<sup>3</sup>.

### 5.5.3 Inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos (ITRN)

Os ITRN fizeram parte de 100% dos esquemas anti-retrovirais dos pacientes estudados. O mais utilizado foi a lamivudina, prescrita para 509 pacientes (89,5%) e sucessivamente, AZT para 442 pacientes (77,7%), d4T para 101 (17,8%) e ddl para 54 pacientes (9,5%). A utilização de abacavir ficou em torno de 3% (17 pacientes) e a do tenofovir em 1,8% (10 pacientes).

### 5.5.4 Inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos (ITRNN)

Entre os pacientes que receberam HAART baseado em ITRNN, 84,6% receberam EFV, seguido pela nevirapina, que foi utilizada por cerca de 15% dos pacientes (n = 51). A delavirdina, (DLV) embora estivesse disponível no período avaliado, não foi utilizada para nenhum paciente desse estudo. Cabe ressaltar que essa medicação foi excluída da distribuição na rede pública brasileira a partir da recomendação do guia terapêutico nacional



2002/2003, por apresentar um perfil desfavorável quanto à comodidade posológica e maior risco de toxicidade, especialmente exantema.

### **5.5.5 Inibidores da Protease (IP)**

O nelfinavir (NFV) foi o IP mais prescrito, tendo sido utilizado por 29% (n = 65) dos pacientes que receberam um esquema HAART baseado em IP; seguido por indinavir (IDV) prescrito para 53 pacientes (23,6%), saquinavir (SQV) para 43 pacientes (19,0%), atazanavir (ATV) para 27 (12,0%) e lopinavir-ritonavir (LPV/r) para 19 pacientes (8,0%). Três pacientes utilizaram TPV (tipranavir) em ensaio terapêutico que avaliou essa medicação em primeiro esquema. Menos de 3% dos pacientes (n = 8) utilizou RTV em dose plena (600mg 12/12h).

### **5.5.6 Combinações triplas de anti-retrovirais**

As combinações triplas mais utilizadas foram: zidovudina + lamivudina com EFV para 226 pacientes (39,71%), sendo esta a combinação baseada em ITRNN mais freqüente e nelfinavir combinado com zidovudina + lamivudina para 40 pacientes (7,02%) a combinação baseada em IP mais utilizada. As demais combinações que contribuíram com freqüência maior que 2% estão especificadas na tabela 3. Outros 29 diferentes esquemas foram utilizados com uma freqüência menor que 2%.

## **5.6 Razões de modificação/interrupção**

O desfecho modificação ou interrupção do primeiro esquema HAART ocorreu para 389 do total de 569 pacientes incluídos nesse estudo (68,36%). As razões de modificação e interrupção estão detalhadas na tabela 4. Entre os pacientes que interromperam ou modificaram a maioria o fez devido à toxicidade de qualquer tipo (41%). Toxicidade de curto prazo (até um ano a partir do início da terapia) foi o motivo mais freqüente, tendo ocorrido em 28,28% dos casos (110 pacientes), seguida por falha do tratamento que ocorreu em

18% dos casos (70 pacientes). A terceira e quarta causas mais freqüentes foram, decisão do paciente (13,11%;51 pacientes) e toxicidade de longo prazo ( > 1 ano) que ocorreu em 12,85% dos casos (50 pacientes) e foram sucessivamente seguidas por facilitação da adesão (22 pacientes; 5,33%), abandono (20 pacientes; 5,14%), interação medicamentosa e decisão medica (ambos com 19 pacientes; 4,88%), baixa adesão (14 pacientes; 3,6%) e óbito (três pacientes; 0,77%). Outras razões foram identificadas para oito pacientes, a saber, um paciente trocou de esquema devido ao desabastecimento de NVP, dois pacientes devido à interrupção de estudo clínico pelo patrocinador e um paciente transferiu seu acompanhamento para outra instituição. Para três pacientes (0,77%) não pudemos identificar as razões de troca.

Tabela 4: Razões de modificação/interrupção do primeiro esquema HAART entre os pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC.

Razões para a modificação/interrupção	N = 389 (%)
Toxidade (curto prazo)	110 (28,28)
Decisão do paciente	51 (13,11)
Toxidade (longo prazo)	50 (12,85)
Falha viral	45 (11,57)
Facilitar a adesão	22 (5,33)
Perda de acompanhamento	20 (5,14)
Interação medicamentosa	19 (4,88)
Decisão médica	19 (4,88)
Falha imunológica	14 (3,60)
Baixa adesão	14 (3,60)
Falha clínica	11 (2,83)
Óbito	3 (0,77)
Ignorado	3 (0,77)
Outras	8 (2,06)

### 5.6.1 Toxicidades

Dentre os 389 pacientes que interromperam ou modificaram o primeiro esquema HAART, 160 pacientes apresentaram pelo menos um evento toxicidade. As diferentes toxicidades que levaram a modificação ou interrupção do esquema AR mais frequentemente encontradas neste estudo e detalhadas na figura 3. Foram:

- Alterações gastrintestinais: 46 eventos a maioria (78%) em curto prazo; náuseas, vômitos, diarreia e toxicidade hepática foram as mais freqüentes.
- Anemia: 23 eventos, sendo 21 em curto prazo e dois em longo prazo.
- Exantema: 23 eventos, todos em curto prazo, sendo um caso de síndrome de Stevens-Johnson.
- Manifestações neuropsiquiátricas outras que não neuropatia: 28 eventos, a maioria (68%) em curto prazo e nove eventos em longo prazo. As mais freqüentes foram alucinações, vertigem ou tonteira, insônia, pesadelos, depressão (isolada ou associada a idéias suicidas).
- Alterações metabólicas: 22 eventos, 20 em longo prazo e duas em curto. As mais freqüentes foram dislipidemia e lipodistrofia.
- Neuropatia periférica: 12 eventos sendo 66% (8) em longo prazo.

Outras toxicidades ocorreram com menor freqüência: nefropatia (três eventos), alterações hematológicas outras que não anemia isoladamente (cinco eventos: uma plaquetopenia, uma leucopenia e três pancitopenias), hiperamilasemia, astenia e diminuição de apetite (um evento cada). Intolerância não especificada foi razão de modificação em quatro casos.

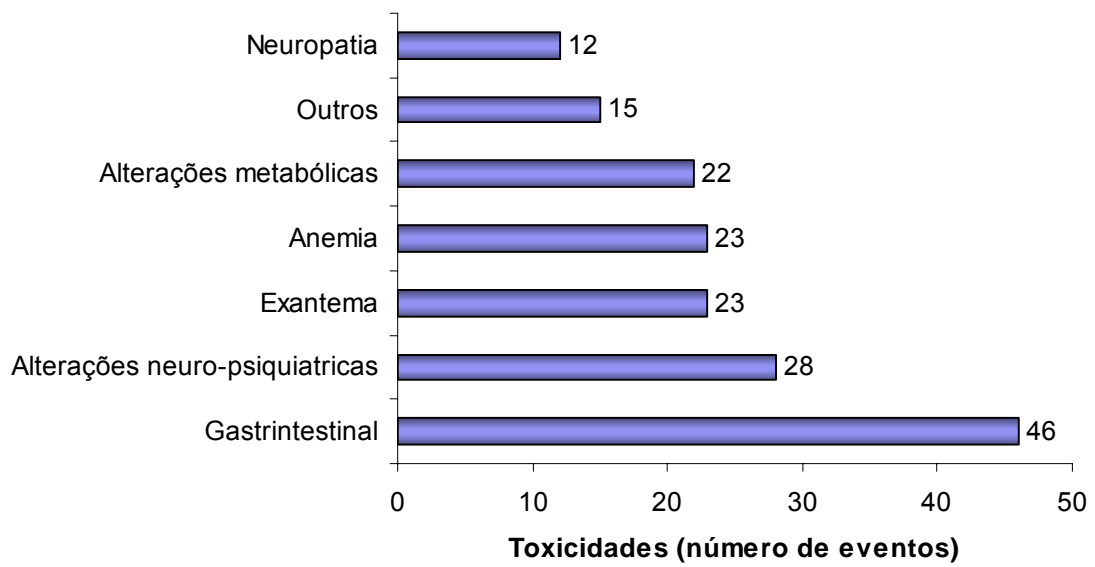


Figura 3: Número absoluto das toxicidades mais frequentes apresentadas pelos pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC (n=160).

### 5.6.2 Dados de acompanhamento dos pacientes e análise de Kaplan-Meier

Dados referentes ao acompanhamento foram revistos registrando-se no banco do estudo quaisquer modificações ou interrupções que ocorreram até 31 de Janeiro de 2007.

O total de 569 pacientes incluídos neste estudo resultou em aproximadamente 1.245 pessoas/ano de acompanhamento. O período de acompanhamento mediano destes pacientes foi de 18,6 meses (IRQ:5,3 – 43,0 meses).

A Tabela 5 mostra as taxas de incidência das diferentes razões de modificação/interrupção da terapia. A incidência global de modificação/interrupção por qualquer motivo foi de 69/100 pessoas/ano de acompanhamento. A razão mais incidente foi toxicidade de curto prazo com 25,4 eventos para cada 100 pessoas/ano de acompanhamento. Toxicidade de longo prazo teve incidência de 4,24/100 pessoas/ano de acompanhamento. A incidência da ocorrência de modificação/interrupção por falha terapêutica foi de 5,62/100 pessoas/ano de acompanhamento.

Duzentos e um pacientes foram censurados da análise, 180 por não terem modificado/interrompido seu esquema anti-retroviral e 21 pacientes por perda de acompanhamento.

Dez pacientes morreram no período avaliado sendo sete por causa relacionada à AIDS e foram, portanto, considerados como falha terapêutica. Três pacientes morreram por causa não relacionada à AIDS e esses óbitos foram considerados como causa de interrupção. Esses três pacientes apresentavam valores de última carga viral abaixo do limite de detecção. Esses eventos, assim como os pacientes para os quais houve perda do acompanhamento foram censurados no momento de sua ocorrência. O tempo mediano para o desfecho óbito foi de aproximadamente três meses após o início da HAART para os que morreram por causa relacionada à AIDS (IRQ:2-7 meses). Entre os que morreram por causa não relacionada à AIDS o óbito ocorreu após dois meses para um paciente e 17 e 90 meses respectivamente para os outros dois.

Os pacientes que foram considerados perda de acompanhamento tiveram tempo mediano de acompanhamento de 10 meses (IQR:5-14 meses) e eram em sua maioria brancos (n = 13; 65%), homens (n = 14; 70%) e tinham contagem de CD4 abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup> (n = 11; 58%).

Tabela 5 - Incidência de modificação/interrupção e parâmetros estimados pelo método de Kaplan-Meier para o tempo até modificação/interrupção do primeiro esquema HAART de acordo com as diferentes razões entre os pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC.

Parâmetros estimados pelo método de Kaplan-Meier	Modificação/Interrupção do primeiro esquema HAART						
	Falha Terapêutica n = 70	Toxicidade de longo prazo n = 50	Toxicidade de curto prazo n = 110	Decisão do paciente n=51	Baixa adesão N=14	Outros n =74	Total (qualquer motivo) n=369
<b>Taxa de Incidência (% pessoas/ano)</b>	5,62	4,24	25,45	4,10	1,12	5,94	29,63
Intervalo de confiança de 95%	5,60-5,63	4,23-4,25	25,4-25,5	4,0-4,11	1,11-1,13	5,92-5,95	29,60-29,66
<b>Tempo de sobrevida do primeiro esquema HAART (meses)</b>							
Mediana (IQR)	21	32	1,5	12	23	12	25
Intervalo Interquartil	17-27	21-39	1-2,5	7-20	12-44	10-17	20-31
<b>Probabilidade de interrupção/modificação do primeiro esquema HAART em 1 ano</b>	25%	-	-	48%	36%	50%	44%
Intervalo de confiança de 95%	14%-44%			32%-60%	5%-57%	38%-61%	30%-48%

### 5.6.3 Probabilidade de modificar/interrromper HAART

O tempo mediano para a ocorrência de modificação/interrupção por qualquer razão foi de 25,2 meses (20,5-31,3). A figura 4 mostra as funções de sobrevida e de risco estimadas pelo método de KM, para qualquer razão. Considerando-se apenas o primeiro ano de tratamento, a probabilidade de interrupção ou modificação por qualquer motivo nesse período, foi de 44%.

O tempo para que acontecesse 50% das modificações/interrupções em decorrência de toxicidade de curto prazo foi de 1,53 meses (1,05-2,47 meses). O tempo mediano para modificações por toxicidade de longo prazo foi de 32 meses (21,15-39,08). Falha terapêutica e baixa adesão ocorrem em momentos semelhantes no decorrer do tratamento com tempo mediano de aproximadamente 21 meses (17,01-27,34) e 23 meses (12,17-43,75), respectivamente. Da mesma maneira, as razões decisão do paciente e outros motivos, ambas ocorrendo no tempo mediano de aproximadamente 12 meses (IQR = 7,37-19,74meses e 9,77-17,04meses, respectivamente) têm curvas de sobrevida superpostas até cerca de 22 meses, período após o qual a razão decisão do paciente ocorre mais freqüentemente. A probabilidade de modificação/interrupção no primeiro ano de HAART foi de 25% para falha terapêutica e de 36% para baixa adesão. Decisão do paciente e outras razões tiveram probabilidades de ocorrência no primeiro ano 48% e 50% respectivamente (Tabela 5).



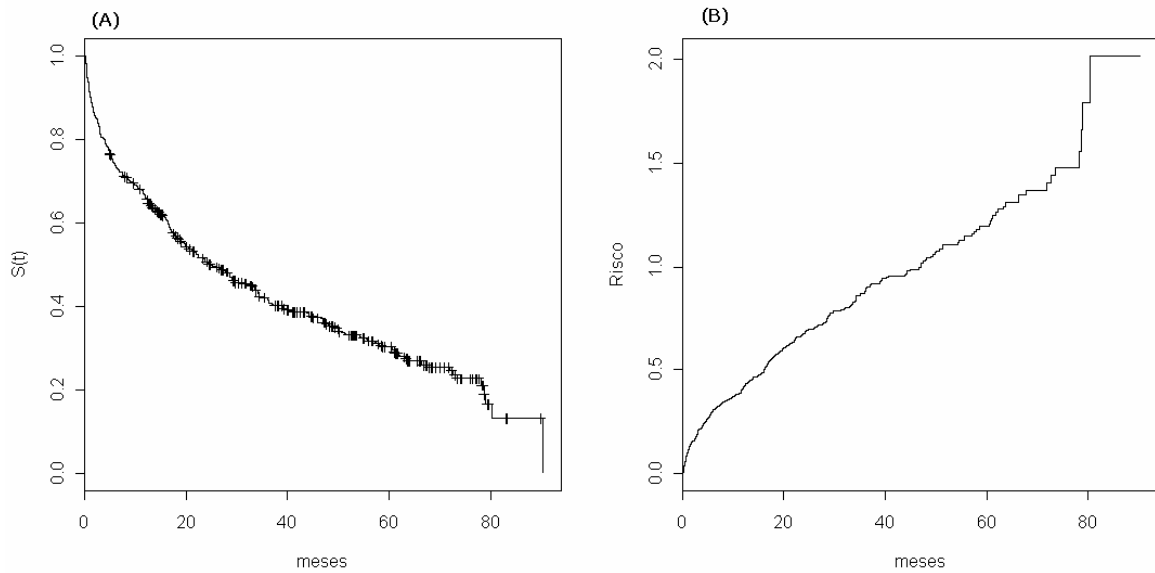


Figura 4. Funções de sobrevivência (A) e de risco (B) estimadas pelo método de Kaplan-Meier para o tempo até a primeira modificação/interrupção por qualquer razão entre os pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC.

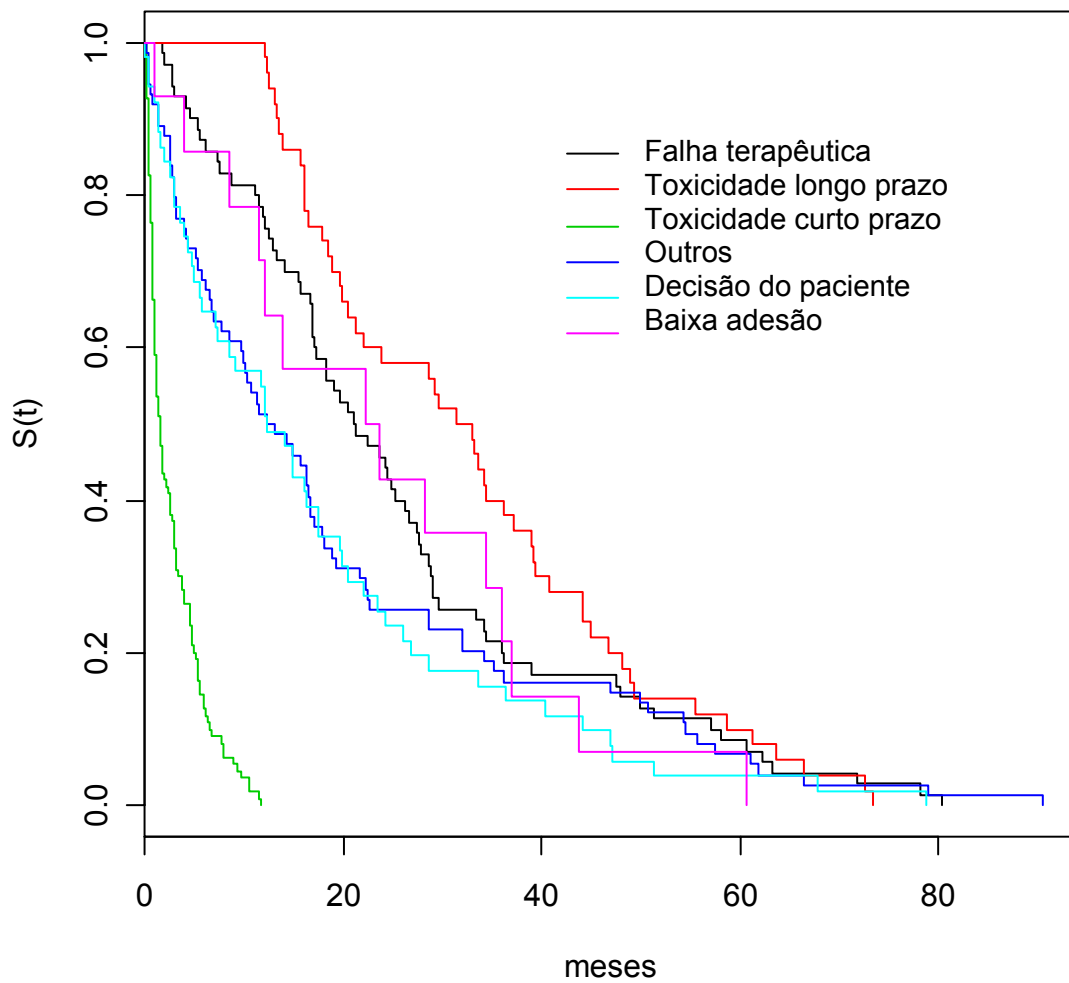


Figura 5: Curvas de sobrevivência estimadas pelo método de Kaplan-Meier, estratificado por razões de modificação/interrupção do primeiro esquema HAART dos pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC.

## **5.7 Modelos de Cox**

Os resultados das análises das razões de modificação/interrupção serão mostrados na seguinte seqüência: 1) modificação/interrupção devido falha terapêutica, 2) modificação/interrupção por toxicidade de curto prazo, 3) modificação/interrupção por toxicidade de longo prazo, 4) modificação/interrupção por decisão do paciente e 5) modificação/interrupção devido baixa adesão.

### **5.7.1 Análise univariada**

As variáveis utilizadas para avaliar os fatores relacionados aos diferentes motivos de modificação/interrupção do primeiro esquema HAART incluídas no modelo estatístico univariado são detalhadas nas tabelas 6 e 7.

Tabela 6: Razões de hazard (RH) estimadas pelo modelo univariado de risco proporcionais de Cox para modificação/interrupção para todas as razões de modificação/interrupção por características demográficas, clínicas e categoria de exposição entre os pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC.

Características	Falha Terapêutica		Toxicidade longo prazo		Toxicidade Curto Prazo		Decisão do paciente		Baixa Adesão	
	RH(IC95%)	p	RH(IC95%)	p	RH(IC95%)	p	RH(IC95%)	p	RH(IC95%)	p
<b>Sexo</b>										
Masculino		1 -		1 -				1 -		
Feminino	0,58(0,33-1,03)	0,06	1,78(1,02-3,10)	0,04	1,67(1,15-2,42)	0,00	1,16(0,65-2,05)	0,62	0,82(0,25-2,64)	0,75
<b>Idade (anos)</b>	0,99(0,97-1,02)	0,89	1,02(0,99-1,05)	0,09	1,21(0,99-1,03)	0,26	0,98(0,92-0,99)	0,01	0,96(0,90-1,03)	0,27
<b>Raça</b>										
Não branca	0,75(0,45-1,26)	0,28	1,73(0,99-3,02)	0,05	0,76(0,51-1,13)	0,18	2,16(1,24-3,76)	0,006	0,91(0,30-2,71)	0,86
Branca		1 -		1 -		1 -		1 -		
<b>Escolaridade</b>										
< 8 anos	0,92(0,58-1,08)	0,76	0,72(0,41-1,27)	0,26	1,15(0,79-1,67)	0,40	0,44(0,24-0,81)	<0,001	0,78(0,27-2,27)	0,66
> 8 anos		1 -		1 -				1 -		
<b>CD4 no início do HAART</b>										
≤199	2,11(1,18-3,8)	0,01	1,24(0,68-2,25)	0,47	1,19(0,78-1,79)	0,41	0,89(0,48-1,67)	0,74	3,41(0,72-16,0)	0,12
>199		1 -		1 -		1 -		1 -		
<b>AIDS</b>										
Sim	2,10(1,12-3,91)	0,02	1,06(0,57-1,94)	0,85	1,10(0,71-1,70)	0,65	1,06(0,57-1,96)	0,86	2,55(0,57-11,4)	0,22
Não		1 -		1 -		1 -		1 -		
<b>Esquema HAART</b>										
IP	2,38(1,48-3,83)	<0,001	2,02(1,16-3,53)	0,01	1,06(0,72-1,55)	0,78	0,83(0,46-1,53)	0,56	7,72(2,15-27,8)	<0,001
ITRNN		1 -		1 -				1 -		
<b>Booster</b>										
Sim	0,98(0,34-2,80)	0,980	2,03(0,83-4,95)	0,12	1,52(0,90-2,56)	0,12	1,18(0,49-2,82)	0,71	15,2(3,57-64,5)	<0,001
ITRNN		1 -		1 -		1 -		1 -		

Continua na próxima página



Tabela 7: Razões de hazard (RH) estimadas pelo modelo univariado de risco proporcionais de Cox para modificação/interrupção para todas as raões de modificação/interrupção por anti-retrovirais utilizados pelos pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC.

Características	Falha Terapêutica		Tóxico longo prazo		Curto Prazo		Decisão do paciente		Baixa adesão	
	RH(IC95%)	p	RH(IC95%)	p	RH(IC95%)	p	RH(IC95%)	p	RH(IC95%)	p
DDI	4,50(2,56-7,95)	<0,001	1,59(0,56-4,45)	0,3	1,24(0,69-2,21)	0,47	1,05(0,37-2,9)	0,92	4,2(1,14-15,4)	0,03
3TC	0,21(0,12-0,37)	<0,001	0,64(0,22-1,79)	0,4	0,75(0,43-1,29)	0,3	1,01(0,36-2,82)	0,99	0,24(0,06-0,91)	0,03
AZT	0,95(0,55-1,65)	0,86	0,36(0,21-0,64)	<0,001	1,33(0,82-2,17)	0,24	0,95(0,55-1,65)	0,86	0,78(0,24-2,50)	0,68
D4T	1,19(0,67-2,11)	0,55	3,34(1,91-5,83)	<0,001	0,77(0,45-1,31)	0,34	0,93(0,45-1,92)	0,85	1,71(0,53-5,47)	0,36
EFV	0,32(0,19-0,54)	<0,001	0,51(0,29-0,91)	0,02	0,88(0,61-1,29)	0,53	0,88(0,50-1,54)	0,66	0,18(0,05-0,67)	0,01
NFV	1,85(1,04-3,27)	0,03	1,57(0,78-3,14)	0,21	0,49(0,22-1,06)	0,07	0,68(0,27-1,75)	0,43	1,80(0,50-6,47)	0,37
NVP	1,86(0,94-3,63)	0,07	0,96(0,34-2,68)	0,94	1,16(0,62-2,16)	0,65	1,99(0,93-4,24)	0,07	----	
SQV	1,86(0,94-3,63)	0,07	1,59(0,49-5,12)	0,44	2,52(1,48-4,29)	<0,001	1,76(0,63-4,9)	0,28	3,9(0,86-17,6)	0,07
RTV	1,05(0,42-2,61)	0,92	2,39(1,07-5,34)	0,03	1,68(0,99-2,86)	0,05	1,72(0,73-4,04)	0,21	5,5(1,71-17,7)	<0,001
LPV	0,68(0,09-4,94)	0,71	1,37(0,18-10,1)	0,76	1,15(0,42-3,11)	0,79	---		3,99(0,54-31,5)	0,19
IDV	2,35(1,20-4,60)	0,013	2,16(0,92-5,09)	0,07	0,98(0,51-1,88)	0,95	1,71(0,72-4,03)	0,22	7,97(2,65-24)	<0,001
ATV	0,47(0,11-1,96)	0,30	0,64(0,15-2,65)	0,54	0,71(0,26-1,94)	0,51	0,32(0,04-2,36)	0,27	----	
ABC	0,35(0,04-2,58)	0,31	0,45(0,06-3,32)	0,44	0,91(0,29-2,88)	0,88	1,10(0,26-4,53)	0,9	----	
ITRNN*	3,36(0,45-25)	0,24	----		0,62(0,08-4,48)	0,64	-----		----	
TDF	1,66(0,22-12,1)	0,62	----		0,95(0,23-3,86)	0,95	----		---	
TPV	-----		----		1,47(0,20-10,5)	0,7	-----		---	
DLV	-----		----				----		---	

\* ITRNN – medicação investigacional em estudo clínico.

### 5.7.1.1 Modificações/Interrupções por Falha Terapêutica

No modelo univariado, modificações por falha terapêutica estiveram associadas a: risco significativamente maior para pacientes com CD4 inicial  $\leq 199$  células/mm<sup>3</sup> vs. pacientes com CD4 > 199 células/mm<sup>3</sup> ( $p = 0,001$ ), para pacientes com diagnóstico de AIDS no início do tratamento quando comparados aos sem este diagnóstico ( $p = 0,002$ ), ter iniciado HAART até 2000 vs. a partir de 2001 ( $p < 0,001$ ) e utilização de esquemas HAART baseados em IP comparados a esquemas HAART baseados em ITRNN ( $p < 0,001$ ). As mulheres, quando comparadas aos homens, apresentaram menor risco de modificação por falha terapêutica. [RH (*hazard ratio*) = 0,58, IC 95%, 0,33-1,03] Não houve diferença estatisticamente significativa para modificação por falha terapêutica quando comparados esquemas HAART baseados em ITRNN àqueles baseados em IP *booster* ( $p = 0,98$ ). Entre os pacientes que iniciaram HAART participando de um ensaio clínico foi encontrada menor chance de modificar por falha terapêutica quando comparados àqueles que não participaram de um ensaio clínico (RH = 0,52; IC 95%, 0,25-1,06);  $p = 0,07$ .

O uso de ddl mostrou-se significativamente associado ao risco de modificação por falha terapêutica (RH = 4,50, IC 95%, 2,56-7,95). O uso de lamivudina mostrou-se protetor para modificação por falha comparado a sua não utilização ( $p < 0,001$ ).

Entre os pacientes que utilizaram ITRNN, o uso da NVP mostrou-se associado a maior risco de modificação por falha do que sua não utilização (RH = 1,86, IC 95%, 0,94-3,63), enquanto que a utilização de EFV esteve associada a risco 68% menor para este desfecho ( $p < 0,001$ ).

Entre os pacientes que utilizaram IP, tanto o uso de NFV como de IDV mostraram-se associados a risco significativo de modificação por falha quando comparados a sua não utilização ( $p = 0,03$  e  $0,01$  respectivamente) O uso de saquinavir comparado com sua não utilização, também se mostrou associado a risco para modificação por esse desfecho (RH = 1,86; IC:95%, 0,94-3,63),  $p = 0,07$ .

Quando comparados os pacientes que utilizaram a combinação AZT + 3TC + EFV com aqueles que não a utilizaram, essa combinação tripla mostrou-se associada a risco 73% menor de modificação por falha terapêutica ( $p = < 0,001$ ).

#### **5.7.1.2 Toxicidade de curto prazo**

No modelo univariado, toxicidade de curto prazo mostrou-se associada a ser do sexo feminino (RH = 1,67; IC 95%, 1,15-2,42). Maior risco foi identificado para aqueles pacientes que iniciaram HAART internados quando comparados àqueles que não tiveram hospitalização ( $p = 0,001$ ).

Não esteve associado à modificação por toxicidade de curto prazo, o tipo de esquema utilizado, comparando-se o uso de IP vs. ITRNN ( $p = 0,78$ ).

Entre os anti-retrovirais, o saquinavir (RH = 2,52; IC 95%, 1,48-4,29), o ritonavir (RH = 1,68; IC 95%, 0,99-2,86) e o NFV (RH = 0,49; IC 95%, 0,22-1,06) mostraram-se significativamente associados à troca por toxicidade de curto prazo (Tabela 7).

#### **5.7.1.3 Modificações/Interrupções por toxicidades de longo prazo**

No modelo univariado, o risco de modificação/interrupção por toxicidade de longo prazo mostrou-se associado aos seguintes fatores: sexo; mulheres apresentaram maior risco quando comparadas aos homens ( $p = 0,04$ ), idade (RH = 1,02; IC 95% 0,99-1,05 - para cada ano adicional), raça; pacientes não-brancos quando comparados aos brancos ( $p = 0,05$ ), categoria de exposição; HSH vs. outras categorias ( $p = 0,01$ ) e tipo de esquema HAART; IP vs. ITRNN ( $p = 0,01$ ). Quanto aos anti-retrovirais, identificou-se menor risco para utilização da combinação AZT + 3TC + EFV vs. não utilizar ( $p = < 0,001$ ) enquanto que maior risco de modificação/interrupção por toxicidade de longo prazo mostrou-se associado ao uso de d4T (RH = 3,34; IC 95%, 1,91-5,83), RTV (RH = 2,39; IC 95%, 1,07-5,34) e, IDV (RH = 2,16; IC 95%, 0,92-5,09). Os demais AR não se mostraram associados à troca por toxicidade de longo prazo.

#### 5.7.1.4 Modificação/interrupção por decisão do paciente

No modelo univariado, modificação/interrupção por decisão do paciente mostrou-se associada às seguintes variáveis: idade (RH = 0,98; IC 95%, 0,92-0,99), raça; maior risco para pacientes não-brancos quando comparados aos brancos ( $p = 0,006$ ), escolaridade; menor risco para pacientes com menos de oito anos de estudo quando comparados àqueles com mais de oito anos de estudo ( $p = 0,008$ ) e iniciar tratamento antes de 2000 vs. a partir de 2001 ( $p = 0,005$ ). Apresentar co-infecção com hepatites virais B ou C também se mostrou associado a risco (RH = 2,00; IC 95%, 0,85-4,71), assim como o uso de NVP (RH = 1,99; IC 95%, 0,93-4,24). A combinação AZT + 3TC + EFV e os demais anti-retrovirais individualmente, não se mostraram associados a esse desfecho (Tabela 6).

#### 5.7.1.5 Modificação/interrupção por baixa adesão

No modelo univariado não foi encontrada nenhuma relação significativa entre as variáveis demográficas ou categoria de exposição e modificação devido à baixa adesão. Entretanto, pacientes que apresentavam contagem de CD4 inicial  $\leq 199$  células/mm<sup>3</sup> comparados aos com CD4  $> 199$  células/mm<sup>3</sup> apresentaram maior risco de modificar por essa razão (RH = 3,41; IC 95%, 0,72-16,0), da mesma maneira que pacientes com AIDS vs. não AIDS (RH = 2,55; IC 95%, 0,57-11,4) e que aqueles com outras indicações de tratamento que não CD4 e doença definidora (RH = 3,55; IC 95%, 0,75-16,75). O período de início de tratamento (antes de 2000 vs. a partir de 2001) esteve marginalmente associado ( $p = 0,06$ ). Associação importante foi encontrada entre o tipo de esquema utilizado com risco significativo de interromper/modificar por baixa adesão para aqueles pacientes utilizando combinações com IP comparadas às combinações com ITRNN (RH = 7,72; IC 95%, 2,15-27,8),  $p < 0,001$ . Comparando-se a utilização de IP *booster* e ITRNN o risco foi ainda maior (RH = 15,2; IC 95%, 3,57-64,5),  $p < 0,001$ . Menor risco de modificação por baixa adesão foi identificado para pacientes que utilizaram a combinação AZT + 3TC + EFV comparados aos que não utilizaram ( $p = 0,03$ ). Encontrou-se também risco menor de modificação por esta razão para pacientes que iniciaram HAART durante hospitalização (RH = 0,69; IC 95%, 0,15-3,09).



## 5.7.2 Análise multivariada

### 5.7.2.1 Modificação/interrupção por falha terapêutica

Na tabela 8 encontram-se os resultados dos modelos multivariados para a razão de modificação falha terapêutica. A tabela 9 mostra o risco de modificação/interrupção por falha terapêutica estratificado por classe do esquema HAART. Em todos os modelos permaneceram associadas significativamente ao desfecho as seguintes variáveis: período de início de HAART, com risco significativamente maior para os pacientes que iniciaram esta terapia antes de 2000 ( $p < 0,005$ ), e CD4 inicial  $\leq 199$  células/mm<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ). A variável sexo mostrou-se com associação limítrofe apenas para os modelos que consideraram o uso de EFV e da combinação AZT-3TC-EFV (modelos 3 e 4, respectivamente). Nesses modelos as mulheres tiveram 42% menor risco de modificar por falha ( $p = 0,08$ )

A utilização de ddl mostrou-se independentemente associada a um risco de falha quase quatro vezes maior que sua não utilização ( $p < 0,001$ ) (modelo 2). Na mesma direção, o uso de NVP mostrou-se associado a um risco duas vezes maior quando comparado a sua não utilização ( $p = 0,001$ ) (modelo 4). Na direção oposta, o uso da lamivudina (3TC) e do efavirenz mostraram-se ambos associados a um risco significativamente menor de modificação por falha terapêutica. ( $p < 0,001$  e  $p = 0,012$  respectivamente, modelos 1 e 3). Da mesma maneira, a utilização do esquema HAART composto por AZT + 3TC + EFV (modelo 5), mostrou-se protetora com 72% menos risco de modificação/interrupção por falha ( $p = 0,001$ ).

A tabela 10 mostra os coeficientes de correlação e os respectivos valores de p do teste que verifica o pressuposto de proporcionalidade para todos os modelos. Apenas a variável CD4 inicial não atendeu ao pressuposto de proporcionalidade apresentando um  $p < 0,05$  em todos os modelos. Isso indica que o risco de ter CD4 inicial  $\leq 199$  células/mm<sup>3</sup> variou ao longo do tempo de acompanhamento do estudo, ou seja, o risco não foi proporcional ao longo do tempo.



Tabela 9: Razões de hazard (RH) estimadas pelo modelo multivariado de risco proporcionais de Cox para modificação/interrupção por falha terapêutica, estratificado por classe do esquema HAART entre os pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC.

Características	Modelo DDI				Modelo 3TC			
	HAART baseado em IP		HAART baseado em ITRNN		HAART baseado em IP		HAART baseado em ITRNN	
	RH (IC 95%)	p	RH (IC 95%)	p	RH (IC 95%)	p	RH (IC 95%)	p
Anti-retroviral								
Uso	2,17(0,92-5,10)	0,07	9,09(3,25-25,38)	<0,001	0,42(0,17-0,92)	0,03	0,11(0,04-0,32)	<0,001
Não uso	1	-	1	-	1	-	1	-
Ano de início do HAART								
≤2000	3,20(1,07-9,58)	0,030	2,02(0,87-4,64)	0,09	3,11(1,04-9,29)	0,040	1,57(0,61-3,98)	0,340
>2001	1	-	1	-	1	-	1	-
CD4 no início do HAART								
≤199	2,07(0,83-5,13)	0,120	1,53(0,60-3,91)	0,37	2,01(0,81-5,0)	0,130	1,98(0,86-4,57)	0,110
>199	1	-	1	-	1	-	1	-

Tabela 10: Resultado do teste de correlação para verificar a proporcionalidade das variáveis nos modelos de Cox para o desfecho falha terapêutica entre os pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC.

Características	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3		Modelo 4		Modelo 5	
	$\rho$	p	$\rho$	p	$\rho$	p	$\rho$	p	$\rho$	p
Anti-retroviral	3TC		DDI		EFV		NVP		AZT 3TC EFV	
	-0,11	0,36	0,13	0,28	-0,10	0,42	0,08	0,52	0,04	0,74
Ano de inicio do HAART	-0,01	0,92	-0,02	0,86	-0,07	0,60	-0,01	0,94	0,00	0,97
CD4 no inicio do HAART*	-0,29	0,03	-0,29	0,03	-0,28	0,02	-0,29	0,03	-0,28	0,03
Sexo	-	-			0,06	0,61	-	-	0,07	0,59

\* Rejeita H0 que é a hipótese de proporcionalidade, sendo assim, há evidências de que a razão de risco do CD4 inicial muda ao longo do tempo.

### 5.7.2.2 Modificação/interrupção por toxicidade de curto prazo

A tabela 11 mostra os modelos multivariados para modificações/interrupções por toxicidade de curto prazo. Iniciar HAART durante uma internação hospitalar e ser mulher mostraram-se fatores independentemente associados a um maior risco de interrupção por essa razão ( $p \leq 0,05$ , modelos 1-3;  $p \leq 0,05$ , modelo 1-3 respectivamente). Foi observada associação significativa desse desfecho para os esquemas HAART contendo SQV e RTV, durante uma internação ( $p < 0,001$  e  $p = 0,05$ , respectivamente; modelos 2 e 3). Esquemas HAART contendo NFV mostraram-se protetores para modificações/interrupções por toxicidade de curto prazo, com significado limítrofe ( $p = 0,06$ ; modelo 1). No modelo 1, os não-brancos apresentaram menor risco (RH = 0,67; IC 95%, 0,42-1,07) de modificações/interrupções por toxicidade de curto prazo comparados aos brancos, sendo essa associação limítrofe ( $p = 0,09$ ). Nesse mesmo modelo, a carga viral inicial mostrou risco 28% maior (RH = 1,28; IC 95%, 0,96-1,70) a cada  $\log_{10}$ , também limítrofe ( $p = 0,08$ ).

A Tabela 12 mostra os coeficientes de correlação e os respectivos valores de p do teste que verifica o pressuposto de proporcionalidade para todos os modelos. Nenhuma variável violou o pressuposto de proporcionalidade para esse desfecho.

Tabela 11: Razões de hazard (RH) estimadas pelo modelo multivariado de risco proporcionais de Cox para modificação/interrupção por toxicidade de curto prazo entre os pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC.

Características	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3	
	RH (IC 95%)	P	RH (IC 95%)	P	RH (IC 95%)	P
Anti-retroviral	NFV		SQV		RTV	
Uso	0,45 (0,2-1,06)	0,068	2,45 (1,43-4,18)	<0,001	1,7 (1-2,89)	0,051
Não uso	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Sexo						
Feminino	2,02 (1,29-3,16)	0,002	1,73 (1,19-2,52)	0,004	1,74 (1,19-2,53)	0,0039
Masculino	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Internação no início do HAART						
Sim	1,95 (1,17-3,25)	0,01	2,1 (1,42-3,09)	<0,001	2,15 (1,46-3,17)	<0,0001
Não	1,00	-	1,00	-	1,00	-
CV no início do HAART(log <sub>10</sub> )	1,28 (0,96-1,7)	0,087	-	-	-	-

Tabela 12: Resultado do teste de correlação para verificar a proporcionalidade das variáveis nos modelos de Cox para o desfecho toxicidade de curto prazo entre os pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC.

Características	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3	
	$\rho$	P	$\rho$	P	$\rho$	P
Anti-retroviral	NFV		SQV		RTV	
	0,06	0,54	0,10	0,25	0,07	0,42
Sexo	-0,08	0,45	-0,10	0,26	-0,10	0,25
Internação no início do HAART	-0,11	0,31	-0,14	0,12	-0,14	0,12
CV no início do HAART(log <sub>10</sub> )	0,02	0,82	-	-	-	-

### 5.7.2.3 Modificação/interrupção por toxicidade de longo prazo

A tabela 13 mostra os resultados dos modelos multivariados para o desfecho modificação ou interrupção por toxicidade de longo prazo. Nestes modelos, mostraram-se independentemente associados a este desfecho as variáveis sexo, idade, raça, esquema HAART – IP vs. ITRNN e os anti-retrovirais AZT, d4T, EFV, RTV e IDV. Para as mulheres, foi encontrado um risco maior de interrupção por toxicidade de longo prazo quando comparadas aos homens. Esse risco variou conforme o anti-retroviral utilizado sendo 54% maior nas combinações contendo EFV ( $p = 0,13$ ; modelo 3), cerca de 60% com d4T ( $p = 0,11$ ; modelo 2) e AZT ( $p = 0,08$ ; modelo 1) e mais de 80% com RTV ( $p = 0,03$ , modelo 4) e IDV ( $p = 0,02$ , modelo 5). Na mesma direção, pacientes não-brancos quando comparados aos brancos apresentaram em todos os modelos um risco significativamente maior de modificação em decorrência de toxicidade de longo prazo ( $p \leq 0,05$ ). Pacientes mais velhos apresentaram risco de 3% para cada ano adicional na idade para trocas por toxicidade de longo prazo. Essa associação mostrou-se significativa nas combinações contendo AZT, d4T e EFV ( $p \leq 0,005$ ; modelos 1, 2 e 3, respectivamente) e limítrofe para as combinações contendo RTV ( $p = 0,06$ ; modelo 4) e IDV ( $p = 0,09$ ; modelos 5). Quanto aos anti-retrovirais considerados individualmente, foi observado risco significativamente menor de interrupção por toxicidade de longo prazo para esquemas HAART contendo AZT (RH = 0,36; IC = 0,21-0,64, modelo 1) e EFV (RH = 0,48; IC 95%, 0,27-0,87, modelo 3), ( $p < 0,001$  e  $p = 0,01$  respectivamente). A utilização de d4T, RTV e IDV mostrou-se significativamente associada a um risco maior de modificação por toxicidade de longo prazo ( $p < 0,001$ , modelo 2) ( $p = 0,01$ , modelo 4) ( $p = 0,03$ , modelo 5) respectivamente.

A Tabela 14 mostra os coeficientes de correlação e os respectivos valores de p do teste que verifica o pressuposto de proporcionalidade para todos os modelos. A variável sexo violou o pressuposto de proporcionalidade para todos os modelos. O uso de RTV tem um p limítrofe ( $p = 0,07$ , modelo 4), sendo assim, pode haver evidência de que a razão de risco do uso de RTV tenha se modificado ao longo do tempo.

Tabela 13: Razões de hazard (RH) estimadas pelo modelo multivariado de risco proporcionais de Cox para modificação/interrupção por toxicidade de longo prazo entre os pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC.

Características	Modelo 1 RH (IC 95%)	P	Modelo 2 RH (IC 95%)	P	Modelo 3 RH (IC 95%)	P	Modelo 4 RH (IC 95%)	P	Modelo 5 RH (IC 95%)	P
Anti-retroviral	AZT		D4T		EFZ		RTV		IDV	
Uso	0,37 (0,21-0,64)	0,000	3,1 (1,77-5,45)	0,000	0,49 (0,27-0,87)	0,016	2,81 (1,24-6,35)	0,013	2,53 (1,05-6,08)	0,038
Não uso	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Idade (anos)	1,03 (1-1,06)	0,030	1,03 (1-1,06)	0,033	1,03 (1-1,06)	0,048	1,03 (1-1,06)	0,064	1,02 (1-1,05)	0,093
Sexo										
Feminino	1,65 (0,94-2,91)	0,081	1,59 (0,91-2,79)	0,110	1,54 (0,88-2,71)	0,130	1,83 (1,04-3,2)	0,036	1,89 (1,07-3,35)	0,028
Masculino	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Raça										
Não branca	1,79 (1,02-3,14)	0,042	1,77 (1,01-3,09)	0,047	1,92 (1,09-3,37)	0,023	1,76 (1,01-3,07)	0,047	1,74 (1-3,04)	0,050
Branca	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Esquema HAART										
IP	1,9 (1,07-3,37)	0,029	1,75 (0,98-3,13)	0,057	-	-	-	-	-	-
ITRNN	1,00	-	1,00	-	-	-	-	-	-	-



Tabela 14. Resultado do teste de correlação para verificar a proporcionalidade das variáveis nos modelos de Cox para o desfecho toxicidade de longo prazo entre os pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC.

Características	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3		Modelo 4		Modelo 5	
	$\rho$	P	$\rho$	P	$\rho$	P	$\rho$	P		P
	AZT		D4T		EFZ		RTV**		IDV	
Anti-retroviral	-0,10	0,45	0,09	0,49	0,03	0,77	-0,24	0,07	-0,15	0,27
Idade (anos)	0,09	0,53	0,08	0,58	0,08	0,58	0,06	0,65	0,06	0,65
Sexo*	-0,32	0,01	-0,32	0,01	-0,31	0,01	-0,35	0,01	-0,34	0,01
Raça	-0,04	0,74	-0,04	0,75	-0,00	0,96	-0,02	0,83	-0,00	0,97
Esquema HAART	-0,03	0,78	-0,05	0,69	-	-	-	-	-	-

\* Rejeita H0 que é a hipótese de proporcionalidade, sendo assim, há evidências de que a razão de risco do sexo muda ao longo do tempo.

\*\* o valor do p é limítrofe para o RTV (modelo 4), sugerindo evidências contra o pressuposto de proporcionalidade

#### 5.7.2.4 Modificação/interrupção por decisão do paciente

Os resultados dos modelos multivariados para interrupção por decisão do paciente encontram-se na tabela 15. A idade mostrou-se significativamente associada ao risco deste desfecho. Pacientes mais velhos apresentaram 5% menor risco para cada ano adicional na idade quando comparados aos mais jovens ( $p = 0,01$ ). Outros fatores que se mostraram independentemente associados a este desfecho foram: raça - risco duas vezes maior o para pacientes não-brancos quando comparados aos brancos ( $p = 0,004$ ), escolaridade – risco 52% menor para pacientes com menos de oito anos de estudo ( $p = 0,02$ ) e iniciar tratamento antes de 2000 vs. a partir de 2001 ( $p = 0,01$ ). A co-infecção com HBV ou HCV mostrou-se independentemente associada a esse desfecho, apresentando risco duas vezes maior para os portadores de co-infecção comparados aos não portadores ( $p = 0,04$ ). Embora o uso de NVP não tenha se mantido como fator independentemente associado a modificação/interrupção por decisão do paciente ( $p = 0,13$ ), essa variável foi mantida no modelo por ter apresentado um aumento do risco de 83% para esse desfecho, comparando-se pacientes que utilizaram com os que não utilizaram NVP.

A tabela 16 mostra os coeficientes de correlação e os respectivos valores de  $p$  do teste que verifica o pressuposto de proporcionalidade para todos os modelos. Apenas a escolaridade apresentou um  $p$  limítrofe. As demais variáveis não violaram o pressuposto de proporcionalidade para esse desfecho.

Tabela 15: Razões de hazard (RH) estimadas pelo modelo multivariado de risco proporcionais de Cox para modificação/interrupção por decisão do paciente entre os pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC.

Características	Modelo NVP	
	RH (IC 95%)	P-valor
Anti-retroviral		
Uso	1,83 (0,84-3,99)	0,130
Não uso	1,00	-
Idade (anos)	0,96 (0,93-0,99)	0,018
Raça		
Não branca	2,28 (1,29-4,03)	0,004
Branca	1,00	-
Escolaridade		
≤ 8 anos	0,49 (0,27-0,89)	0,020
> 8 anos	1,00	-
Hepatite B ou C		
Sim	2,48 (1,02-6,04)	0,046
Não	1,00	-
Ano de início de HAART		
≤ 2000	2,1 (1,19-3,7)	0,011
> 2001	1,00	-

Tabela 16: Resultado do teste de correlação para verificar a proporcionalidade das variáveis nos modelos de Cox para o desfecho decisão do paciente entre os pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC.

Características	Modelo NVP	
	$\rho$	P-valor
Anti-retroviral	0,18	0,19
Idade (anos)	0,03	0,81
Raça	-0,03	0,77
Escolaridade	0,26	0,06*
Hepatite B ou C	-0,03	0,80
Ano de inicio do HAART	0,18	0,19

\*p limítrofe.

### 5.7.2.5 Modificação/interrupção por baixa adesão

Em todos os modelos apresentados na tabela 17, determinados fatores mostraram-se associados ao desfecho modificar/interrromper por baixa adesão, ainda que sem valor de p significativo. Linfocitometria CD4 inicial  $\leq 199$  células/mm<sup>3</sup> mostrou-se associada a maior risco de modificação/interrupção por baixa adesão, quando comparado a início de HAART com CD4  $> 199$  células/mm<sup>3</sup>. Nos modelos 3-6, o período de início de HAART foi mantido por apresentar um aumento de risco igual ou superior a 50% para modificar/interrromper por este desfecho.

A utilização de esquemas HAART baseados em IP comparada aos baseados em ITRNN mostrou-se significativamente associada a maior risco de troca por baixa adesão na presença de ddl e contagem de CD4 inicial  $\leq 199$  células/mm<sup>3</sup> ( $p = 0,01$ ). A lamivudina mostrou-se fator de proteção para modificação devida à baixa adesão em esquemas contendo IP, mas essa associação não foi significativa. O uso de RTV e IDV mostrou-se associado a maior risco de modificação/interrupção por baixa adesão, quando comparado a sua não utilização ( $p = 0,05$  e  $p = 0,002$  respectivamente). O uso de LPV/r mostrou-se associado a risco três vezes maior de modificação/interrupção por baixa adesão, quando comparado a esquemas sem este AR, para pacientes com CD4 inicial  $\leq 199$  células/mm<sup>3</sup> ( $p = 0,31$ ).

A tabela 18 mostra os coeficientes de correlação e os respectivos valores de p do teste que verifica o pressuposto de proporcionalidade para todos os modelos. Nenhuma variável violou o pressuposto de proporcionalidade para o desfecho baixa adesão.

Tabela 17: Razões de hazard (RH) estimadas pelo modelo multivariado de risco proporcionais de Cox para modificação/interrupção por baixa adesão entre os pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC.

Características	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3		Modelo 4	
	RH (IC 95%)	P	RH (IC 95%)	P	RH (IC 95%)	P	RH (IC 95%)	P
Anti-retroviral	DDI		3TC		EFV		SQV	
Uso	2,27 (0,47-10,99)	0,310	0,48 (0,1-2,32)	0,360	0,12 (0,01-1,04)	0,054	1,94 (0,24-15,61)	0,530
Não uso	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-
CD4 no início do HAART								
≤199	2,05 (0,43-9,87)	0,370	2,05 (0,43-9,88)	0,370	2,56 (0,54-12,21)	0,240	3,44 (0,72-16,33)	0,120
>199	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Esquema HAART:								
IP	13,64 (1,68-110,7)	0,014	13,71 (1,69-111,24)	0,014	-	-	-	-
ITRNN	1,00	-	1,00	-	-	-	-	-
Ano de início do HAART								
≤2000	-	-	-	-	1,5 (0,4-5,61)	0,550	3 (0,84-10,69)	0,090
>2001	-	-	-	-	1,00	-	1,00	-

Continua na próxima página

Tabela 17. Continuação.

Características	Modelo 5		Modelo 6		Modelo 7	
	RH (IC 95%)	P-valor	RH (IC 95%)	P-valor	RH (IC 95%)	P-valor
Anti-retroviral	RTV		IDV		LPV	
Uso	3,81 (0,96-15,05)	0,057	9,08 (2,24-36,72)	0,002	2,98(0,36-24,7)	0,31
Não uso	1,00	-	1,00	-		
CD4 no início do HAART						
≤199	3,1 (0,65-14,92)	0,160	2,57 (0,53-12,52)	0,240	3,15 (0,65-15,20)	0,150
>199	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Esquema HAART:						
IP	-	-	-	-	-	-
ITRNN	-	-	-	-	-	-
Ano de início do HAART						
≤2000	2,9 (0,81-10,38)	0,100	1,54 (0,38-6,28)	0,550		
>2001	1,00	-	1,00	-		

Tabela 18: Resultado do teste de correlação para verificar a proporcionalidade das variáveis nos modelos de Cox para o desfecho baixa adesão entre os pacientes com HIV/AIDS da coorte do IPEC.

Características	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3		Modelo 4		Modelo 5		Modelo 6		Modelo 7	
	$\rho$	P	$\rho$	P	$\rho$	P	$\rho$	P	$\rho$	P	$\rho$	P	$\rho$	P
Anti-retroviral	DDI		3TC		EFV		SQV		RTV		IDV		LPV	
	0,35	0,24	-0,36	0,22	0,03	0,91	-0,26	0,36	-0,12	0,70	-0,08	0,73	-0,07	0,81
CD4 no início do HAART	0,03	0,91	0,03	0,91	0,06	0,84	0,09	0,74	0,10	0,74	0,09	0,77	0,09	0,75
Esquema HAART:	-0,10	0,72	-0,10	0,72	-	-								
Ano de início do HAART	-	-			-0,15	0,64	-0,15	0,64	-0,12	0,70	-0,04	0,86	-0,22	0,49

### **5.8 Caracterização das combinações utilizadas pelos pacientes no segundo esquema terapêutico**

Embora o foco desse estudo tenha sido apenas o primeiro esquema HAART para pacientes até então não expostos a nenhum tipo de tratamento anti-retroviral, buscou-se descrever algumas características do segundo esquema prescrito após a primeira modificação/interrupção.

Assim, um segundo esquema HAART foi prescrito nessa coorte para 342 de 389 pacientes que interromperam ou modificaram seu primeiro esquema terapêutico. Para 333 pacientes, o intervalo de tempo mediano entre o término do primeiro esquema e o início do segundo foi de um dia (intervalo interquartil = 0-19 dias). Esses, certamente foram aqueles que apenas modificaram toda ou parte da combinação utilizada. Para interrupções feitas por decisão do paciente, esse tempo mediano foi de 372 dias (IQR = 143-606 dias), não havendo diferença estatisticamente significativa entre homens e mulheres ( $p = 0,85$ ) e entre não-brancos e brancos ( $p = 0,65$ ).

No total foram prescritas 54 diferentes combinações a maioria delas (79%) contendo as duas classes (ITRN + ITRNN ou ITRN + IP), nove combinações contendo três classes (ITRN + ITRNN + IP).

Os ITRN mais prescritos foram: lamivudina (303 pacientes; 88,6%) e AZT (210 pacientes; 61,4%). ddI e d4T contribuíram com 8,7% e 29,9% respectivamente. A combinação ddI + d4T no segundo esquema foi utilizada para 13 pacientes (3,8%). Tenofovir (TDF) foi utilizado para 34 pacientes, aproximadamente 10%. As triplas combinações mais freqüentemente prescritas como segundo esquema nessa coorte no período avaliado foram baseadas em ITRNN com 66 pacientes (19,3%) utilizando AZT + 3TC + EFV e 29 pacientes (8,48%) utilizando d4T + 3TC + EFV. As combinações baseadas em IP mais freqüentes foram AZT + 3TC + ATV sem reforço de RTV para 21 pacientes (6,14%) e AZT + 3TC + ATV com ritonavir para 19 pacientes (5,55%). O ATV em diferentes



combinações contribuiu como IP mais utilizado para o segundo esquema (66 pacientes; 20,0%), seguido pelo LPV em diferentes combinações (40 pacientes; 11,69%), IDV (34 pacientes; 10,0%), NFV (24 pacientes; 7,0%) e pelo SQV (20 pacientes; 5,85%). O uso de IP com reforço de ritonavir no segundo esquema foi feito para 129 pacientes (37%).

## 6 DISCUSSÃO

O Brasil foi o primeiro país em desenvolvimento a implementar um programa de acesso universal aos anti-retrovirais em larga escala. Atualmente, aproximadamente 180.000 pacientes com HIV/AIDS recebem anti-retrovirais através do Sistema Único de Saúde. Isso representará um gasto de aproximadamente um bilhão de reais, em 2007 (Brasil, 2006a).

A efetividade do tratamento anti-retroviral nesta população pôde ser evidenciada pelo impacto no aumento da sobrevivência (Brasil, 2003b; Marins *et al.*, 2003; Campos *et al.*, 2005; Grinsztejn *et al.*, 2007), na diminuição da incidência de infecções oportunistas e na diminuição das hospitalizações (Brasil, 2003b; Brigido *et al.*, 2004).

Atualmente, encontram-se disponíveis no Brasil 17 anti-retrovirais, de quatro diferentes classes, que permitem um número considerável de combinações. Dados sobre a duração do primeiro esquema terapêutico, bem como as razões de modificação ou interrupção do mesmo são fundamentais para um adequado planejamento da aquisição e distribuição desses medicamentos no país. Entretanto, esses dados ainda permanecem escassos no nosso meio.

Maior durabilidade do sucesso da terapia anti-retroviral é esperada com o primeiro esquema, e esquemas subseqüentes atingem supressão viral progressivamente menos efetiva e durável (Ledgergerber *et al.*, 1999; Bini *et al.*, 2000; Palella *et al.*, 2002; O'Brien *et al.*, 2003). Desta forma, a prevenção das toxicidades é imprescindível, pois estas podem acarretar morbidade substancial e comprometer a adesão, o que pode por sua vez levar a resistência viral.

Este estudo foi conduzido num Centro de Referência para tratamento de pacientes com HIV/AIDS, e teve como objetivo avaliar as razões de modificação e interrupção do primeiro esquema HAART e o risco associado a estes eventos. Foram avaliados somente

pacientes virgens de terapia iniciando seu primeiro esquema HAART, tendo em vista que a monoterapia e a dupla terapia já não fazem parte da estratégia de tratamento anti-retroviral.

As características demográficas e categoria de exposição ao HIV da população estudada, estão de acordo com o perfil epidemiológico dos casos notificados no Rio de Janeiro no mesmo período, com predomínio de casos do sexo masculino, categoria de exposição heterossexual (homens e mulheres) e idade acima de 35 anos (Brasil, 2006c).

A terapia anti-retroviral é um campo bastante dinâmico do conhecimento e a prática clínica sofre influência dos resultados de estudos clínicos e da disponibilidade de novos medicamentos ao longo do tempo. O período de acompanhamento analisado neste estudo (janeiro/1996 a janeiro/2007) e o tempo mediano de acompanhamento de cada paciente incluído (18,6 meses) foram relativamente longos, permitindo a avaliação de diferentes tendências da terapia anti-retroviral ao longo do tempo. Entre estas, podemos destacar a ampliação da utilização de ITRNN como parte do primeiro esquema HAART, a utilização de IP com reforço de ritonavir (*booster*), e a identificação de padrões de toxicidade de longo prazo na população estudada.

O tempo mediano de acompanhamento em coortes semelhantes foi muito variável. Períodos muito curtos como, por exemplo, no estudo da coorte italiana (d'Arminio Monforte *et al.*, 2000), não permitiram avaliar efeitos tóxicos de longo prazo. Num estudo francês (Girard *et al.*, 2000), o acompanhamento foi longo (mediana de 22 meses) mas a avaliação compreendeu somente o período inicial da disponibilização de HAART, não tendo incluído dados referentes a novas medicações que se tornaram disponíveis no decorrer de sua realização, como por exemplo os da classe dos ITRNN. Na coorte inglesa (*Royal Free Hospital*), Mocroft e colaboradores (2001) avaliaram as razões de modificação e interrupção da terapia anti-retroviral num estudo que incluiu majoritariamente homens que fazem sexo com homens, limitando seus achados pela pouca diversidade da população. Nessa coorte inglesa, também foi limitada a avaliação de razões de modificação dos anti-retrovirais de aparecimento tardio. Um estudo recentemente publicado que pôde avaliar esses desfechos foi a revisão nacional de modificações do primeiro esquema HAART entre pacientes virgens

de terapia no Reino Unido (Hart *et al.*, 2007), embora descritivo e sem avaliação dos fatores de risco associados. Os estudos de Kumarasamy e colaboradores (2004) e Severe e colaboradores (2005) na Índia e no Haiti respectivamente também descreveram desfechos do uso do primeiro esquema HAART, assim como outros estudos mais recentes conduzidos em coortes na África e na Tailândia (Egger, 2007; Lowrance *et al.*, 2007). No Brasil, estudos que avaliaram terapia anti-retroviral de um modo geral observaram sobrevida, efetividade e adesão à terapia (Medeiros *et al.*, 2002; Marins *et al.*, 2003; Brigido *et al.*, 2004; Hofer *et al.*, 2004; Campos *et al.*, 2005; Tuboi *et al.*, 2005; Grinsztejn *et al.*, 2007; May *et al.*, 2007b). Um estudo prospectivo conduzido em Belo Horizonte descreveu a incidência de reações adversas associadas ao primeiro esquema HAART nos doze meses a partir de seu início, no período de 2001 a 2003, mas não avaliou toxicidade de longo prazo (Padua *et al.*, 2006).

As características clínico-laboratoriais e de tratamento dos pacientes do presente estudo sugerem que a maior parte deles iniciou HAART tardiamente. O CD4 mediano inicial era de 157 células/mm<sup>3</sup> e a terapia foi indicada em função de diagnóstico definidor de AIDS para a maioria dos casos. É possível que isso se deva ao diagnóstico tardio da infecção pelo HIV ou ainda a dificuldade em acessar os serviços de saúde, resultando num maior tempo para iniciar acompanhamento clínico especializado.

A predominância de esquemas baseados em ITRNN (60,63%), majoritariamente o efavirenz (85%) encontrada neste estudo reflete uma prática clínica pautada pelas recomendações do Ministério da Saúde, como já evidenciado por Loo e colaboradores (2004) no Rio de Janeiro. Esse perfil de prescrição é também o mais freqüentemente encontrado nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, sendo que nesses últimos o ITRNN mais utilizado tem sido a nevirapina (Kumarasamy *et al.*, 2004; Egger, 2007; Kiguba *et al.*, 2007).

Entre os pacientes com maior comprometimento imunológico, os esquemas anti-retrovirais mais utilizados até 2001 eram os baseados em inibidores da protease. (49%), também em consonância com as recomendações do MS que preconizava estas combinações para este grupo de pacientes (Brasil, 2003a). Acompanhando as modificações

que ocorreram nas orientações do guia terapêutico nacional para primeiro esquema de terapia anti-retroviral, naturalmente a utilização dessa combinação veio num crescente chegando a 76% das prescrições de primeiro esquema no período compreendido entre 2001 e 2005. A utilização de IP “*booster*” nas combinações de primeira linha foi pequena nesse estudo, não apenas pelo predomínio de esquemas baseados em efavirenz, mas também pelo fato de que só mais recentemente as recomendações nacionais incorporaram esta tendência, restringindo o uso de IP sem *booster*. Apesar do predomínio da combinação tripla AZT + 3TC + EFV, o grande número de outras combinações prescritas (43 no total) reflete a liberdade de escolha dos médicos em sua prática clínica num país com acesso universal a todos os medicamentos aprovados e recomendados para uso em tratamento de primeira linha. Na Índia e no Haiti, onde o acesso a TAR é mais restrito, existe um predomínio quase que exclusivo do uso dos ITRNN (EFV e NVP) (Kumarasamy *et al.*, 2004; Severe *et al.*, 2005). A análise dos dados da ART-CC (“*ARV Therapy Cohort Collaboration*”) com redes regionais na África, América Latina e Ásia, mostrou predomínio na utilização de combinações de primeira linha compostas por dois ITRN e um ITRNN, utilizada para tratar 90% dos pacientes virgens de terapia. Em regiões onde maior número de anti-retrovirais está disponível o número de esquemas de tratamento diferentes usados é semelhante ao encontrado neste estudo, variando entre 59 na América do norte e 47 na Europa (Egger, 2007).

Nesta casuística, a perda de acompanhamento antes da interrupção da terapia ocorreu em aproximadamente 3,5% dos pacientes, estando este entre os menores percentuais de perda de acompanhamento no primeiro ano encontrados na literatura. Na coorte suíça, a perda de acompanhamento global ficou em torno de 1,5% (Ledgergerber *et al.*, 1999). Klein e colaboradores (2004) no Canadá, num estudo prospectivo, observaram 14% (n = 41) de perda de acompanhamento em pacientes que iniciaram tratamento com IP e 16% (n = 23) para os que iniciaram com ITRNN. Nesta coorte, à exceção de um paciente para o qual se tinha a informação de transferência, não foi possível definir as razões de perda do acompanhamento. O abandono do acompanhamento clínico e conseqüentemente do

tratamento medicamentoso é descrito como freqüente entre portadores de doenças crônicas. Na maioria dos casos o abandono está relacionado à presença de barreiras específicas, como custo e acesso ou a idéias negativas sobre o tratamento de um modo geral, com percepções e crenças acerca da toxicidade dos medicamentos ou até pelo caráter incurável da maioria das doenças crônicas (Horne e Weinman, 1999).

O desfecho de interesse desse estudo (modificação/interrupção) foi observado em 68,36% (n = 389) dos pacientes e a probabilidade de sua ocorrência em doze meses a partir do início de HAART, por quaisquer razões, foi de 44%, comparável aos achados de estudos semelhantes, onde a probabilidade estimada de modificação no primeiro ano de HAART por qualquer causa ficou em torno de 50% (d'Arminio Monforte *et al.*, 2000; Mocroft *et al.*, 2000; Mocroft *et al.*, 2001; O'Brien *et al.*, 2003; Hart *et al.*, 2007). Cabe ressaltar que nesse período não há contribuição dos efeitos tóxicos de longo prazo já que, de acordo com a definição adotada no nosso estudo, são classificados como eventos de toxicidade de longo prazo aqueles que ocorrem após um ano de uso de HAART.

Neste estudo, o tempo mediano para modificação/interrupção por qualquer motivo foi 25,2 meses. Nos estado Unidos, Palella e colaboradores (2002) encontraram tempo mediano de permanência dos pacientes no primeiro esquema HAART próximo de 12 meses incluindo tanto pacientes virgens de terapia quanto previamente expostos. Chen e colaboradores (2003), encontraram 18 meses de duração mediana do primeiro esquema HAART entre pacientes virgens de terapia nos EUA. Mocroft e colaboradores (2001) na Inglaterra, estudando razões de modificação de HAART identificaram que 44% dos pacientes modificaram o esquema terapêutico em 14 meses. Mais recentemente, Klein e colaboradores (2004) observaram tempo mediano de dois anos para modificar ou interromper por quaisquer razões num estudo canadense prospectivo. No Reino Unido, Hart et al- 2007 observaram que a maioria (60%) dos pacientes modifica entre três e 24 meses a partir do início de HAART, um terço entre três e 12 meses. Uma comparação feita entre coortes da Europa e da América do Norte com coortes de países com recursos limitados identificou taxas de modificação do tratamento muito variáveis. Aos 24 meses de tratamento

anti-retroviral, aproximadamente 60% dos pacientes da coorte Suíça havia trocado seu primeiro esquema, comparados com aproximadamente 35% nas coortes sul-africanas (Egger, 2007). Alguns fatores devem ser considerados ao se estudar o tempo para modificação/interrupção do primeiro esquema HAART. A identificação da falha viral pode ser mais precoce nos países desenvolvidos, em decorrência do maior acesso a exames de quantificação da carga viral do HIV. Nos países em desenvolvimento, freqüentemente a falha viral não pode ser identificada pela limitação do monitoramento. Desta forma, os médicos se baseiam na identificação da falha imunológica e/ou clínica, que ocorrem mais tardiamente, para indicar a troca do esquema anti-retroviral. Além disso, de uma forma geral, as opções para esquemas de segunda linha e resgate ainda são bastante limitadas. Nos últimos anos, nos países em desenvolvimento, tem se verificado uma maior durabilidade do primeiro esquema HAART. Esse achado tem sido relacionado a maior eficácia, menor toxicidade e melhor conveniência posológica dos esquemas atualmente disponíveis (Egger, 2007). No Brasil, pode-se dizer que a situação seja intermediária. Apesar de termos disponíveis opções para construção de esquemas potentes de segunda linha, o acesso aos exames de monitoramento de carga viral e CD4 ainda é limitado (Loo *et al.*, 2004).

As principais razões de modificação do primeiro esquema HAART encontradas nesse estudo foram toxicidade de curto prazo, falha terapêutica, decisão do paciente, toxicidade de longo prazo e baixa adesão.

### **6.1 Modificações por falha terapêutica**

Aproximadamente 18% das modificações do primeiro esquema HAART nesta coorte foram atribuídas à falha terapêutica. A probabilidade de ocorrer modificação por essa razão no primeiro ano de HAART foi de 25%, com tempo mediano de aproximadamente 21 meses (17,01-27,34). O percentual de modificações por falha foi semelhante ao encontrado em outras coortes (Ledergerber *et al.*, 1999; d'Arminio Monforte *et al.*, 2000; Mocroft *et al.*, 2001;

Chen *et al.*, 2003; O'Brien *et al.*, 2003; Kumarasamy *et al.*, 2004; Hart *et al.*, 2007). Na coorte italiana d'Armino Monforte e colaboradores (2000), encontraram baixa incidência de modificações por falha ( $< 1\%$ ). Vale ressaltar que nessa coorte a maioria dos pacientes encontrava-se em estágio menos avançado de imunodeficiência, quando comparados aos pacientes incluídos neste estudo (d'Arminio Monforte *et al.*, 2000). No Haiti o percentual de falhas foi de 1%. Entretanto, o acompanhamento restringiu-se ao primeiro ano de HAART e havia importante limitação de acesso aos exames de carga viral, com possível sub-diagnóstico das falhas virais.

Os pacientes que iniciaram a terapia antes do ano 2000 apresentaram risco significativamente maior de modificação da HAART por falha (pelo menos duas vezes maior) quando comparados aos que iniciaram tratamento a partir de 2001. Este achado pode, pelo menos em parte, ser explicado pelas diferenças na composição dos esquemas HAART nos dois períodos. O período anterior a 2000 corresponde ao de maior utilização de IP simples (sem reforço de ritonavir) e do uso de ITRN com maior toxicidade, tais como didanosina (ddI) na formulação de comprimidos tamponados e estavudina (d4T). A conveniência posológica dos esquemas HAART melhorou significativamente no segundo período analisado. Embora não tenha sido encontrada associação significativa entre modificação por falha quando comparados esquemas baseados em IP e ITRNN, a diferença na proporção de uso das duas classes entre os dois períodos foi significativa

Outros estudos realizados no Brasil e em países desenvolvidos encontraram resultados semelhantes (Moore *et al.*, 2005; Lampe *et al.*, 2006; May *et al.*, 2007b). Esses achados podem ser atribuídos à introdução e progressivo aumento na utilização de esquemas HAART contendo EFV e IP com o reforço farmacológico do RTV.

A utilização de ddI mostrou-se independentemente associada a risco quatro vezes maior de modificação de HAART por falha, comparados a esquemas que não continham esse anti-retroviral. Esse achado pode estar associado a dificuldades de uso da didanosina (ddI). Até o final do período de avaliação deste estudo, a apresentação de ddI utilizada era a de comprimidos tamponados, que precisavam ser dissolvidos em água ou mastigados e



ingeridos em jejum. É provável que tenha ocorrido interferência de baixa adesão, não reportada como tal, culminando em falha e substituição do esquema terapêutico. Considerando que a utilização do ddl, particularmente em esquemas com IP, traz ainda mais dificuldades pelo maior número de comprimidos que compõem o esquema e pelas diferenças de restrições alimentares entre as medicações, procedeu-se à análise da utilização do ddl quando associado a esquemas baseados em IP e a esquemas baseados em ITRNN. No modelo multivariado que usamos para avaliar essas associações, observamos que o risco para modificação por falha terapêutica associado ao uso de ddl aumentou duas vezes, quando na presença de IP e nove vezes quando na presença de ITRNN, contrariamente ao esperado. A aparente proteção dada à utilização do ddl em combinação com IP (diminuição do risco de modificação da HAART por falha de quatro para duas vezes) e o risco ainda maior nas combinações dessa droga com ITRNN poderia ser explicada pela diferença de barreira genética para resistência viral entre as duas classes. Apesar da maior dificuldade de adesão aos esquemas contendo IP e ddl essa combinação apresentou menor risco para trocas por falha terapêutica quando comparada a esquemas HAART com a combinação ddl + ITRNN. A maior barreira genética dos IP, quando comparados aos ITRNN, pode explicar em parte este achado

O uso de NVP esteve associado a risco duas vezes maior de modificação de HAART por falha terapêutica, quando comparado a sua não utilização.

Os resultados do estudo 2NN, embora não tendo atingido significado estatístico mostraram menos falhas de tratamento (definidas no estudo como falha viral, progressão de doença ou morte e mudança no tratamento) entre os pacientes randomizados para receber efavirenz quando comparados àqueles randomizados para receber nevirapina (van Leth *et al.*, 2004). Outros estudos de coorte encontraram superioridade do efavirenz quando comparado a nevirapina com relação à falha terapêutica (Cozzi-Lepri *et al.*, 2002; Keiser *et al.*, 2002; Matthews *et al.*, 2002).

A presença de lamivudina (3TC) no esquema HAART mostrou-se associada a risco significativamente menor de falha terapêutica. O mesmo foi observado com esquemas

contendo EFV. Estes achados reforçam a importância da utilização de combinações bem toleradas. A interpretação desses achados deve ser feita com cautela, especialmente considerando que neste estudo foi retrospectivo e a distribuição de uso das medicações não foi aleatória.

Foi evidenciado maior risco para modificação de HAART por falha terapêutica para aqueles pacientes que iniciaram tratamento com imunodeficiência avançada. Diversos autores, no Brasil e em países desenvolvidos encontraram relação semelhante, com maior risco de falha terapêutica entre aqueles pacientes com contagens baixas de CD4 antes do início de HAART (Mocroft *et al.*, 1998; Ledergerber *et al.*, 1999; Greub *et al.*, 2000; Chen *et al.*, 2003; Hofer *et al.*, 2004; Severe *et al.*, 2005; Sterne *et al.*, 2005; Egger, 2007; Lawn *et al.*, 2007a), enquanto outros estudos não encontraram essa associação (Girard *et al.*, 2000; Smith *et al.*, 2004).

Avaliando os resultados encontrados nesta coorte quanto à proporcionalidade do modelo estatístico utilizado, constatamos que não pôde ser confirmada a razão de risco constante ao longo do tempo entre os diferentes estratos de CD4 para modificação por falha terapêutica, *i.e.*, o risco de ter CD4 baixo não foi proporcional ao longo do tempo. Assim, não podemos afirmar neste estudo que os pacientes com  $CD4 \leq 199$  células/mm<sup>3</sup> tenham apresentado risco constante de cerca de duas vezes mais de interromper a terapia por esse desfecho. Ao estratificar-se o período analisado em antes de 2000 e a partir de 2001 separadamente para os dois estratos de CD4, observamos que o efeito do  $CD4 < 199$ /mm<sup>3</sup> no risco de troca por falha passou a ser de quase três vezes mais ( $p = 0,01$ ), mantendo sua proporcionalidade. O mesmo não aconteceu para o período a partir de 2001, no qual o risco de troca por falha para  $CD4 < 199$ /mm<sup>3</sup> passou para 1,5 vez e não se mostrou proporcional. Assim parece que a estratificação do calendário a partir de 2001 precisaria ser analisada em mais intervalos de tempo.

Nenhuma relação entre modificação do esquema HAART por falha terapêutica e idade foi encontrada neste estudo. Mocroft e colaboradores (2001) encontraram menor taxa de modificação global (todas as razões associadas) entre pacientes mais velhos

examinando dados de 33 coortes européias com menor frequência de falha terapêutica entre pacientes com mais de 50 anos (Sabin e COHERE, 2007). Nesta coorte, a média de idade foi de 36,81 + /- 9,25 anos e apenas 8,4 dos pacientes tinham idade acima de 50 anos ao iniciar HAART.

Não foi encontrada relação entre a presença de co-infecções com hepatites virais e modificações por falha, em concordância com outros estudos, que mostraram taxas de resposta ao tratamento, semelhantes entre pacientes co-infectados e não co-infectados (Greub *et al.*, 2000; Idoko *et al.*, 2007).

## **6.2 Modificações por toxicidade**

Toxicidade de qualquer tipo ocorreu em 41% dos pacientes que interromperam ou modificaram HAART nesta coorte. Cerca de um terço dos pacientes que precisaram interromper ou modificar a terapia o fez em decorrência de toxicidade de curto prazo e 13% por toxicidade de longo prazo. A maioria dos estudos que avaliou modificações da terapia por toxicidade, não estabeleceu diferenças entre as ocorrências de curto e longo prazo. Nesses estudos, cerca de 25% dos pacientes apresentaram eventos de toxicidade descritos em sua maioria nos três primeiros meses após início do primeiro esquema HAART (Wit *et al.*, 1999; Girard *et al.*, 2000; Dieleman *et al.*, 2002; Medeiros *et al.*, 2002; Chen *et al.*, 2003; O'Brien *et al.*, 2003; Severe *et al.*, 2005; Hart *et al.*, 2007).

A incidência e o tipo de toxicidades encontradas nas diferentes coortes são muito variáveis, dependendo do período de acompanhamento e dos esquemas anti-retrovirais.

No presente estudo, de um modo geral, as toxicidades encontradas tanto em curto quanto em longo prazo foram as esperadas para as combinações utilizadas.

As toxicidades mais frequentemente encontradas foram as gastrintestinais, 78% delas acontecendo em curto prazo. Esse tipo de toxicidade, manifestada principalmente por náuseas, vômitos e diarreia é o mais comumente associado à terapia anti-retroviral, tendo sido assim identificado em diversos estudos (d'Arminio Monforte *et al.*, 2000; Greub *et al.*, 2000; Mocroft *et al.*, 2001; Dieleman *et al.*, 2002; Medeiros *et al.*, 2002; Tuboi *et al.*, 2005;

Padua *et al.*, 2006). Em seguida, e com frequências semelhantes, foi observado anemia, exantema e manifestações neuropsiquiátricas. Este perfil de toxicidade também está dentro do esperado, considerando a maior frequência nesta coorte do uso de combinações contendo zidovudina, droga com conhecida toxicidade hematológica e ITRNN, com a nevirapina contribuindo majoritariamente para as reações cutâneas e o efavirenz para as reações neuropsiquiátricas.

Da mesma forma, Klein *et al.*, no Canadá, identificaram um maior risco de interrupção por toxicidade para esquemas baseados em ITRNN (Klein *et al.*, 2004). Kumarasamy e colaboradores (2004), na Índia, estudaram uma coorte de pacientes que utilizaram primeiro esquema baseado em ITRNN e também encontraram como eventos adversos mais comuns hipersensibilidade cutânea (66%) e hepatotoxicidade (27%). Vale destacar que nesta coorte indiana 82% dos pacientes fizeram uso de esquemas HAART contendo nevirapina.

Quanto às toxicidades de longo prazo, foi encontrado maior risco de modificação/interrupção por esse motivo entre os pacientes que utilizaram esquemas HAART contendo IP quando comparados aos contendo ITRNN ( $p < 0,05$ ). Para os eventos de curto prazo essa associação não foi evidenciada.

Entre as manifestações metabólicas, foram mais frequentes lipodistrofia e dislipidemia na coorte estudada no IPEC. Razões semelhantes foram encontradas no Reino Unido como principais toxicidades que levaram a modificação da HAART, assim como em Joanesburgo (George *et al.*, 2007; Hart *et al.*, 2007).

Neste estudo não foram identificados casos de modificação do primeiro esquema HAART em decorrência de acidose láctica. Diferentemente de outras coortes de países em desenvolvimento, onde a estavudina (d4T) é um ITRN que compõe majoritariamente esquemas HAART de primeira linha, nesta coorte este anti-retroviral foi utilizado por apenas 17,8% dos pacientes. É sabido que as mulheres apresentam risco significativamente maior para desenvolvimento de acidose láctica, quando comparadas aos homens (Bolhaar e Karstaedt, 2007; Osler *et al.*, 2007; Wong *et al.*, 2007). Nesta coorte, entretanto não observamos diferença na frequência de utilização do d4T entre homens e mulheres.

### 6.3 Fatores de risco para modificações por toxicidade de curto prazo

Nesta coorte, foi evidenciado maior risco para modificação de tratamento por toxicidade de curto prazo para as mulheres. Estas apresentaram maior risco nas combinações que continham RTV e IDV. Em diferentes coortes, mulheres interromperam ou modificaram mais freqüentemente seu esquema terapêutico devido à toxicidade, quando comparadas aos homens (d'Arminio Monforte *et al.*, 2000; Greub *et al.*, 2000; Klein *et al.*, 2004; Padua *et al.*, 2006). A maior incidência de toxicidade em mulheres utilizando anti-retrovirais, especialmente os IP, sugere que elas possam ser mais susceptíveis a troca por essa razão (Dieleman *et al.*, 2002; Smith *et al.*, 2004). Embora as mulheres respondam por uma proporção substancial da população global infectada pelo HIV, a maior parte dos ensaios clínicos que avaliaram segurança e eficácia de esquemas anti-retrovirais foram conduzidos em coortes predominantemente masculinas. Desta forma, o conhecimento disponível acerca das diferenças entre os sexos associadas a resposta a estes tratamentos é escasso. Influência potencialmente relacionada ao sexo, tais como hormônios endógenos e exógenos, poderiam interferir na tolerância aos anti-retrovirais. Mulheres também têm perfis farmacocinéticos diferentes para determinados anti-retrovirais, quando comparadas aos homens (Currier e Havlir, 2007). Todos esses fatores podem influenciar a maneira como as mulheres respondem e reagem aos anti-retrovirais.

Mesmo utilizando esquemas que classicamente são mais bem tolerados, como os que contêm EFV, as mulheres parecem interromper mais freqüentemente o tratamento. Num estudo recente conduzido no *Royal Free Hospital*, Inglaterra, foram avaliadas mulheres recebendo diferentes combinações contendo EFV (50% com AZT + 3TC). Os autores concluíram que, embora a efetividade do tratamento tenha sido comparável entre os sexos, as mulheres interromperam mais o tratamento devido a toxicidade (30% por efeitos neuropsiquiátricos e 30% por outros eventos incluindo exantema) (Smith *et al.*, 2007). Mocroft e colaboradores (2001) encontraram menor taxa de modificação entre as mulheres,

entretanto as razões de modificação foram classificadas de modo agrupado (toxicidade, baixa adesão e decisão do paciente associadas num mesmo grupo) e as análises de risco de modificação ou interrupção foram feitas globalmente, o que poderia explicar esse resultado.

O risco de interromper/modificar a HAART por toxicidade de curto prazo foi duas vezes maior para pacientes que iniciaram seu tratamento durante internação hospitalar, o que poderia ser explicado pelo estágio mais avançado da imunodeficiência encontrada nos pacientes hospitalizados, infecções associadas e necessidade de uso de medicações concomitantes que certamente contribuíram para incrementar esse risco. Além disso, pode ser que esses pacientes tenham sido mais atentamente monitorados para eventos adversos. Embora nenhuma associação de risco pudesse ter sido estabelecida entre combinações baseadas em ITRNN ou baseadas em IP e a troca por toxicidade de curto prazo, foi identificado risco para uso de SQV e RTV. Esses AR, quando presente no esquema inicial, determinaram risco significativamente maior de interrupção / modificação de HAART por toxicidade a curto prazo. O uso de NFV, entretanto, mostrou-se protetor em relação a esse desfecho, embora com significado estatístico marginal ( $p = 0,068$ ) e sem afetar o risco de toxicidade para as mulheres.

Cabe ressaltar aqui que cerca de 40% dos pacientes que iniciaram HAART numa internação hospitalar o fizeram com esquemas terapêuticos baseados em IP, incluindo a combinação de saquinavir e ritonavir, usada pela maioria desses pacientes (90%) nas doses de 400/400mg. Essa posologia é sabidamente associada a maior intolerância gastrointestinal (Cooper *et al.*, 2003). Yuam e colaboradores (2006) identificaram forte associação entre o risco de interromper o esquema anti-retroviral e um maior número de comprimidos ( $> 15$  por dia) em pacientes que faziam uso de esquemas HAART, a maioria baseados em IP. A causa mais freqüente de interrupção encontrada neste estudo foi toxicidade. Felizmente, as combinações mais recentemente disponibilizadas envolvem um menor número de comprimidos e tendem a ser mais simples e menos restritivas. Ademais, hoje no Brasil,

combinações iniciais não são mais feitas com SQV, NFV ou IDV e o uso de RTV está restrito ao papel de adjuvante farmacológico.

Nenhuma associação foi observada entre troca ou interrupção da terapia por toxicidade de curto prazo e a utilização de análogos de nucleosídeos. A maioria dos pacientes desta coorte fez uso de esquemas que continham lamivudina e AZT, baseados em ITRNN, predominantemente EFV. É possível que os efeitos tóxicos dessas medicações tenham sido majoritariamente de natureza leve a moderada e tratados sintomaticamente. Klein e colaboradores (2004), por sua vez, encontraram maior incidência de interrupção por intolerância, especialmente por reações alérgicas, alterações neuropsiquiátricas e toxicidade hepática com EFV. Essa diferença pode ser em parte explicada pelo tipo de desenho dos estudos. O estudo canadense foi prospectivo, com o relato das toxicidades feito em tempo real. Além disso, um menor percentual de pacientes iniciou HAART com ITRNN (34%) e a maioria tinha exposição prévia aos análogos (uso prévio de monoterapia ou terapia dupla), fatores que podem ter influenciado nos resultados.

#### **6.4 Fatores de risco de modificações por toxicidade de longo prazo**

Nos últimos anos observa-se a tendência a substituir esquemas terapêuticos em pacientes com controle da replicação viral, mas que apresentam toxicidades de longo prazo, especialmente lipodistrofia e dislipidemia; os AR mais freqüentemente substituídos são os IP e a estavudina (Hoffmann *et al.*, 2006).

Quanto a modificações/interrupções por toxicidades de longo prazo encontradas nesta coorte alguns aspectos são importantes. Além de maior risco para mulheres quando comparadas aos homens, encontrou-se associação desta razão de troca com raça e idade mais avançada. O risco de interrupção/modificação por toxicidade para não-brancos foi cerca de 80% maior. Pacientes mais velhos apresentaram risco cerca de 3% maior para cada ano a mais na idade. É possível que existam diferenças farmacocinéticas ou farmacogenéticas associadas, por exemplo, a polimorfismos nos genes de regulação do sistema enzimático hepático (CYP), influenciando os níveis séricos dos anti-retrovirais e

conseqüentemente aumentando o risco de toxicidades nessa população. Rauch e colaboradores (2006), encontraram menor taxa de hipersensibilidade ao abacavir entre afro-americanos e negros africanos comparada aos brancos associada ao HLA 5701. HAAS e colaboradores (2004), descreveram associação entre polimorfismos no CYP2B6 e maior exposição plasmática ao EFV. Neste estudo não foi encontrada diferença significativa de idade entre brancos e não-brancos ( $p = 0,53$ ).

A população brasileira tem sabidamente uma grande diversidade racial e essas questões necessitam ser mais estudadas no nosso meio. Alguns estudos avaliaram a influência das diferenças raciais e de etnia associada à toxicidade dos anti-retrovirais, mas pouco se estudou dessa relação com os distúrbios metabólicos. Os achados em coortes na África e na Ásia ainda são escassos e mostram apenas a incidência das alterações metabólicas como lipodistrofia e dislipidemia na África do Sul. Quanto às diferenças entre os sexos, Boulassel e colaboradores (2006) estudando uma coorte canadense não encontraram diferença na incidência de toxicidades de longo prazo tais como hiperglicemia, dislipidemias ou lipodistrofia limitando o tratamento mas encontraram maior risco de algumas toxicidades de curto prazo como reações de hipersensibilidade ou acidose láctica para mulheres. Currier e Havlir (2007) encontraram resultados semelhantes. Desta forma, existe concordância de que as mulheres apresentem maior risco de toxicidade de curto prazo, entretanto em longo prazo esse risco não está bem definido.

Cabe discutir aqui que na avaliação de proporcionalidade do modelo estatístico utilizado nesse estudo, não pôde ser confirmada a razão de risco constante ao longo do tempo entre os sexos para o desfecho modificação/interrupção por toxicidade de longo prazo. Para tanto, teria que se estabelecer um modelo para cada período do calendário onde essa proporcionalidade fosse alcançada ou um modelo separado para cada sexo, mas essa alternativa impediria justamente a comparação que se queria fazer entre homens e mulheres. Assim, não se pôde afirmar neste estudo que as mulheres teriam maior risco de interromper a terapia por toxicidade de longo prazo, embora essa afirmação possa ser feita para curto prazo.



A relação entre idade e toxicidade de longo prazo encontrada poderia ser explicada por haver sobreposição de outras co-morbidades, tais como hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes melito, entre outras. Grinspoon e Carr (2005) encontraram maior incidência de toxicidade entre pacientes mais velhos utilizando terapia anti-retroviral no estudo D.A.D que foi especialmente desenhado para acompanhar esse tipo de evento (Sabin e COHERE, 2007).

Maior risco de toxicidade de longo prazo foi encontrado para combinações contendo IP comparadas a combinações contendo ITRNN, corroborando a discussão anterior quanto às toxicidades dos IP, cujos efeitos adversos de longo prazo estão mais bem identificados. O menor risco de modificações por toxicidade de longo prazo encontrado associado às combinações com AZT e EFV também pode estar associado ao perfil de tolerabilidade de curto prazo para essas medicações, já discutido. Uma vez ultrapassado o período mais crítico para ocorrência de eventos adversos esperados em curto prazo para estes medicamentos, os pacientes quando bem orientados sobre a possibilidade de sua ocorrência, na maioria das vezes transitória, passam a tolerar muito bem essa combinação.

Na coorte estudada foram observados 20 casos de distúrbios metabólicos, sendo em sua maioria lipodistrofia e dislipidemia e oito casos de neuropatia periférica que acarretaram modificação da terapia em longo prazo.

O risco de modificações por toxicidade de longo prazo para a estavudina foi três vezes maior para pacientes que utilizaram essa medicação em comparação aos que não utilizaram. Estes achados são concordantes com os dados da literatura (Osler *et al.*, 2007; Wong *et al.*, 2007).

Neuropatia periférica ocorreu mais freqüentemente como manifestação isolada que levou a modificação tardiamente. O tempo mediano para trocas por toxicidade de longo prazo foi de 32 meses. Entretanto, é possível que os médicos, por falta de opções terapêuticas no momento, demorassem a trocar enquanto os pacientes pudessem tolerar seus sintomas. Durante muito tempo, a estavudina foi a medicação utilizada para substituir o AZT nos casos de intolerância gastrointestinal ou de toxicidade hematológica. Entretanto, a

relação entre a utilização de estavudina e o desenvolvimento de toxicidade mitocondrial com manifestações como neuropatia periférica, lipodistrofia, lipoatrofia e dislipidemia foi progressivamente estabelecida em diversos estudos realizados ao longo dos últimos anos (Enanoria *et al.*, 2004; Hoffmann *et al.*, 2006; George *et al.*, 2007; Osler *et al.*, 2007; Wong *et al.*, 2007). Assim, a utilização dessa medicação foi se tornando menos freqüente em esquemas de primeira linha. Cabe ressaltar que a partir de 2006 a Organização Mundial de Saúde passou a alertar acerca da maior toxicidade dessa droga e a aconselhar sua substituição, quando possível, em esquemas de primeira linha (WHO, 2006 rev.). Nos casos de necessidade de sua utilização a dose recomendada passou para 30 mg duas vezes ao dia, independentemente do peso corporal (WHO, 2006 rev.).

O tenofovir (TDF), medicação que poderia ser utilizada em substituição ao AZT e à estavudina nos casos de toxicidade e para a qual é atribuído um perfil mais favorável, foi disponibilizado recentemente. Seu acesso no Brasil, entretanto, permanece bastante limitado, em decorrência de seu elevado custo. O mesmo ocorre com o abacavir, tanto pela razão acima apresentada para o tenofovir quanto pelo receio de reações graves de hipersensibilidade. Nessa coorte menos de 3% dos pacientes usou este medicamento em esquemas tanto de primeira linha quanto de segunda. Grinspoon e Carr (2005), encontraram associação entre lipoatrofia e uso de ITRN, sendo este achado mais freqüente entre os pacientes em uso de estavudina, seguida pela zidovudina. Nesta coorte, o AZT mostrou-se protetor (risco 63% menor) para trocas devido a toxicidade de longo prazo. Alguns fatores podem estar envolvidos nesse achado, tais como a ausência, até pouquíssimo tempo atrás, de uma opção viável para substituição do AZT, uma vez que a disponibilidade do tenofovir e do abacavir são bastante limitadas para primeira linha. Mais ainda, as recomendações do MS só permitiam a prescrição do tenofovir para primeira linha para aqueles pacientes que não pudessem substituir o AZT por estavudina. Além disso, a formulação entérica do ddl só muito recentemente foi disponibilizada mais amplamente. O conhecimento acerca desta toxicidade para o AZT é mais recente.

### 6.5 Interrupção por decisão do paciente

A razão de interrupção da HAART por decisão do paciente contribuiu com percentual de 13,11 (51 pacientes). Neste estudo essa razão foi tão ou mais importante que a razão toxicidade de longo prazo. Da mesma forma que em outras coortes (d'Arminio Monforte *et al.*, 2000; O'Brien *et al.*, 2003; Hart *et al.*, 2007; Kiguba *et al.*, 2007), observou-se que a interrupção por esse motivo ocorre precocemente (mediana de 12 meses). Isso sugere que aqueles pacientes que estão no primeiro ano de HAART são mais sujeitos a interrupção/modificação não apenas pelo maior risco de toxicidade a curto prazo nesse período mas também pela falta de preparo adequado para “lidar” com o tratamento e o uso continuado das medicações. É possível ainda que, à medida que o paciente permaneça em tratamento recebendo constantemente informações e orientações, haja uma melhor adesão, minimizando o risco de interrupção por decisão do paciente. A decisão de interromper o tratamento poderia estar relacionada a toxicidades de curto prazo não detectadas pelo médico ou não sinalizadas pelo paciente. Neste estudo, a maioria dos pacientes que decidiu interromper o tratamento não só o fez sem discutir com a equipe de saúde envolvida como também suspendeu temporariamente o acompanhamento clínico. O fato do paciente não apresentar sintomas relacionados à infecção pelo HIV e considerar que o tratamento não seria necessário pode ter contribuído para este achado. Dos 51 pacientes que interromperam a terapia e o acompanhamento, 100% retornaram ao acompanhamento clínico e a maioria (76,5%) reiniciou o tratamento. O tempo mediano para reiniciar o tratamento entre esses pacientes foi de pouco mais de 12 meses (372 dias; IQR = 143-606 dias), não havendo diferença estatisticamente significativa entre homens e mulheres ( $p = 0,85$ ) e entre não-brancos e brancos ( $p = 0,65$ ). Isso demonstra que esta interrupção possa estar de fato relacionada a uma questão pessoal do paciente, sendo pouco provável que isso se deva a qualquer aspecto do seu relacionamento com a Instituição e sua equipe. Em um centro inglês, entre os pacientes que interromperam o primeiro esquema HAART, 56,1% reiniciaram o tratamento e o tempo mediano para reiniciar foi de sete meses (IC 95%, 5,2 a 9,0 meses) (Mocroft *et al.*, 2001).

Motivos religiosos foram infreqüentes nesta coorte como causa de interrupção da HAART por decisão do paciente, ocorrendo apenas um caso e o paciente não reiniciou a terapia. A influência do uso de álcool e drogas “recreativas” não pôde ser avaliada nesse estudo. É importante ressaltar a possibilidade de influência desses fatores nessa coorte, pois uma avaliação prospectiva de uso de álcool e outras drogas realizada na coorte de mulheres com HIV/AIDS do IPEC encontrou uma elevada proporção de mulheres fazendo uso de álcool (50%) (Grinsztejn *et al.*, 2006). É possível que esse percentual seja ainda maior entre os homens e que de um modo geral haja influência desse comportamento na adesão ao acompanhamento e ao tratamento anti-retroviral.

Idealmente, a avaliação do porque da decisão de interromper precisaria ser feita de forma prospectiva e com a aplicação de questionários explorando especificamente esta questão.

A idade foi uma das variáveis associadas a esse motivo neste estudo. Pacientes mais velhos mostraram-se com menor risco de decidir interromper o tratamento quando comparados aos mais jovens ( $p = 0,01$ ) havendo 5% menos risco para cada ano a mais na idade. Pessoas mais maduras tendem a ter maior estabilidade em suas rotinas e talvez se adaptem melhor às dificuldades de aceitação do tratamento, especialmente no que diz respeito à incorporação do uso crônico de medicações. É possível também que pessoas mais jovens tenham maior tendência a “ocultar” seu diagnóstico do convívio social e que tal fato interfira em suas decisões.

Outros fatores independentemente associados à interrupção da HAART por decisão do paciente foram: raça, duas vezes maior risco para pacientes não-brancos comparados aos brancos ( $p = 0,004$ ); escolaridade 52% menor risco para pacientes com menos de oito anos de estudo ( $p = 0,02$ ); e iniciar tratamento antes de 2000 vs. a partir de 2001 ( $p = 0,01$ ).

Neste estudo não foi possível fazer avaliação socioeconômica. Nas coortes de países com recursos limitados questões financeiras foram identificadas como importante fator para interromper o tratamento, devido ao custo dos medicamentos. Apesar do acesso universal aos medicamentos anti-retrovirais no país, é possível, entretanto, que o nível sócio-

econômico no Brasil influencie a interrupção do tratamento por decisão do paciente já que entre os fatores independentemente associados a esse desfecho foi encontrado maior risco para os não-brancos e com menor nível educacional, fatores que em nosso meio estão relacionados com pior padrão socioeconômico (IBGE, 2006). Talvez ainda, a baixa escolaridade influencie a relação de confiança entre pacientes e a equipe de saúde. A influência do calendário poderia ser explicada por menor conhecimento ou divulgação das questões relativas ao tratamento no período anterior a 2000 ou a melhor estruturação do serviço de assistência que veio progredindo ao longo do tempo ou até o aumento do uso de combinações de medicamentos com maior comodidade posológica.

A associação entre co-infecção com hepatites virais e a decisão de interromper o tratamento, com risco duas vezes maior para os portadores de co-infecção comparados aos não portadores ( $p = 0,04$ ), poderia do mesmo modo ser explicada por fatores comportamentais, especialmente se tivéssemos a informação nessa população referente ao uso de drogas recreativas, comumente associadas à hepatite C. Embora o percentual de categoria UDI nesta coorte tenha sido pequeno, a avaliação do uso dessas substâncias pelos pacientes não foi feita. O número de pacientes portadores de co-infecção foi de 10% e 51% destes tinham idade entre 25 e 35 anos. Na coorte suíça Greub e colaboradores (2000), não encontraram nenhuma a associação entre a soropositividade para HCV contribuindo para uma maior frequência de modificações da terapia.

Uma importante reflexão precisa ser feita para as interrupções decididas pelos próprios pacientes. Mais de 60% dos pacientes iniciou esquema baseado em ITRNN, cuja meia-vida plasmática mais longa comparada aos ITRN pode facilitar o surgimento de mutações virais de resistência. Ao suspender todo o esquema simultaneamente, o paciente fica exposto a um período variável de níveis séricos não ideais do ITRNN, facilitando a seleção de vírus mutantes resistentes aos medicamentos desta classe. Essa preocupação também se aplica aos casos de exantema ou outras toxicidades em que a suspensão precisa ser imediata e nenhuma substituição de medicação pode ser feita devido ao risco de se somar toxicidades ou ainda nos casos em que as mulheres interrompem o uso de anti-retrovirais após término

de uma gestação. Dentre os pacientes que interromperam o tratamento anti-retroviral por decisão própria, na coorte do IPEC, 68% o fizeram em uso de esquemas contendo ITRNN. Em algumas coortes foi observado problema semelhante (O'Brien *et al.*, 2003; Klein *et al.*, 2004; Hart *et al.*, 2007; Kiguba *et al.*, 2007). Assim, sempre que possível, a substituição deve ser feita em oposição à interrupção. Nos casos de eventos agudos não resta dúvida que a melhor opção é a suspensão completa. Em Uganda tem-se sugerido a manutenção da terapia dupla por pelo menos uma semana após a interrupção do ITRNN. Essa conduta envolve uma discussão polêmica e ainda não está bem definida, mas poderia minimizar o risco de desenvolvimento de resistência. Esta recomendação hoje faz parte de alguns guias terapêuticos (Gazzard, 2005). Alguns autores sugerem manter os ITRN e suspender o ITRNN cinco dias antes (Mackie *et al.*, 2004) enquanto outros consideram esse prazo muito curto (Lyons *et al.*, 2005). O período ideal permanece discutível. Numa recente publicação, Taylor e colaboradores (2007), sugerem sete dias ou talvez duas semanas antes das medicações com meia-vida mais curta. Em coortes africanas, o uso de dose fixa combinada de estavudina com lamivudina e nevirapina torna essa conduta impraticável devido a não disponibilidade das medicações isoladas (Kiguba *et al.*, 2007). Felizmente, no Brasil, o acesso universal aos anti-retrovirais em diferentes formulações e opções de doses permitem que essas modificações sejam feitas, minimizando assim os riscos de desenvolvimento de resistência viral.

## **6.6 Modificações devidas à baixa adesão**

A baixa adesão, em muitos estudos, foi uma razão de modificação avaliada em conjunto com falha terapêutica, toxicidade e decisão do paciente. Neste estudo, baixa adesão foi avaliada isoladamente, apesar do reduzido percentual de pacientes para os quais essa razão foi citada como motivo que levou à troca (3,5%; n = 14 pacientes). As taxas referentes à baixa adesão também variaram entre diferentes coortes. Na coorte italiana foi causa de interrupção em aproximadamente 7% dos casos, taxa considerada subestimada já que

foram considerados apenas os casos de não-adesão relacionados ao uso de drogas. Cabe, entretanto ressaltar que era grande o percentual de pacientes usuários de droga na coorte italiana (d'Arminio Monforte *et al.*, 2000).

Um estudo retrospectivo talvez não seja o mais adequado para avaliar adesão. Apesar disso, buscou-se, nesta coorte, identificar quais fatores poderiam estar associados a essa razão, em vez de analisá-la em conjunto com as demais. Para essa razão, no modelo multivariado, a maioria das associações não mostrou diferença estatisticamente significativa apesar de ter-se encontrado uma forte relação de risco entre elas. Isso poderia ser explicado pela pouca frequência dessa razão de modificação/interrupção na população estudada. O número pequeno desses eventos associado a um forte risco explica os intervalos de confiança amplos encontrados para esse desfecho.

Por tratar-se de estudo retrospectivo, o que pôde ser resgatado do prontuário em relação à baixa adesão foi apenas a informação anotada nas evoluções médicas. Idealmente, para avaliação de adesão ao tratamento seria necessário definir o termo a priori e utilizar ferramentas especificamente desenvolvidas para este fim, como questionários e contabilidade de medicamentos, só possíveis num estudo prospectivo. Nesse estudo, entretanto, alguns importantes fatores foram associados ao desfecho modificar/interrromper por baixa adesão, tais como apresentar CD4 inicial mais baixo ( $\leq 199$  células/mm<sup>3</sup>). Observou-se ainda que a utilização de esquemas baseados em IP comparada aos ITRNN esteve significativamente associada a maior risco de troca por baixa adesão. Risco quatro vezes maior de modificar/interrromper esteve ainda associado ao uso de RTV comparado a sua não-utilização ( $p = 0,05$ ), assim como ao uso de IDV (nove vezes maior risco;  $p = 0,002$ ). O uso de LPV/r mostrou-se associado a risco quase três vezes maior de modificar por baixa adesão quando comparado a sua não utilização para pacientes com CD4 inicial  $\leq 199$  células/mm<sup>3</sup> ( $p = 0,31$ ). Cabe ressaltar a importante relação da comodidade posológica e a chance de se manter boa adesão. Os pacientes com CD4 mais baixo poderiam apresentar-se mais doentes e ter maior dificuldade de manter o uso regular das medicações. Além disso, a baixa adesão nesses casos poderia ser consequência de toxicidade.

Avaliando o tempo mediano para acontecer modificação por baixa adesão neste estudo constatamos que foi longo (22 meses) e isso sugere que a relação entre baixa adesão e toxicidade, se ocorreu, teria sido a toxicidade de longo prazo. Outra hipótese seria a de que os pacientes em algum momento se cansam de utilizar as medicações ou algo acontece para modificar suas rotinas de vida. Pode-se especular ainda que esses pacientes tenham tido seu esquema anti-retroviral mantido apesar da baixa adesão pelo fato de os médicos acreditarem que isso fosse transitório e se resolvesse através de orientação continuada.

Neste estudo, para 22 pacientes (5,33%) com boa tolerância e adesão a modificação foi feita visando facilitar ainda mais a adesão. É possível que os médicos percebam ou os próprios pacientes questionem a possibilidade de trocarem seu esquema HAART por outro com maior comodidade posológica e menor toxicidade.

Nesse estudo não foi avaliada a influência de medicações concomitantes na interrupção do tratamento. Entretanto, pudemos observar que interação medicamentosa foi razão de modificação de HAART em 4,88%, prioritariamente relacionada à necessidade de utilização de rifampicina para o tratamento de tuberculose, tendo sido mais freqüente no período inicial da disponibilização de HAART, quando os esquemas eram baseados em de IP não potencializados por ritonavir ou contendo NVP. Com a utilização mais recente de esquemas de primeira linha contendo EFV, essa tendência talvez seja minimizada. Na coorte de Uganda (Kiguba *et al.*, 2007) foi encontrada relação entre interrupção de HAART (duas vezes maior) e o uso de terapias alternativas, particularmente tratamentos com ervas, quando comparada a sua não utilização, podendo ser explicada pela crença de que esse tipo de terapia possa ser efetiva e também possivelmente influenciada pelo custo e dificuldade de acesso à HAART naquela coorte. Nos países desenvolvidos, porém, é mais comum a utilização apenas de suplementos vitamínicos como terapia auxiliar e não como substitutos à HAART (Standish *et al.*, 2001; Mikhail *et al.*, 2004; Cho *et al.*, 2006; Dhalla *et al.*, 2006). Em nosso meio, considerando o acesso universal a terapia, além da ampla divulgação de seus benefícios, a utilização de terapias alternativas parece restrita a poucos



casos. Além disso, parece haver entre os pacientes no Brasil uma grande confiança no tratamento médico, nessa área de atuação (Hoffmann *et al.*, 2006).

Em resumo, apesar de toda a evolução da terapia anti-retroviral, modificações e interrupções do tratamento ao longo do tempo, especialmente aquelas relacionadas à toxicidade continuam ocorrendo em um número significativo de pacientes, mais intensamente, as de curto prazo, nos primeiros 3 meses de tratamento. Dentro do primeiro ano de tratamento também foi importante a razão decisão do paciente cuja probabilidade de ocorrência foi de 48%. Assim, ambas contribuem para tornar esse período do tratamento mais difícil. Como as modificações por falha, toxicidade de longo prazo e baixa adesão tendem a ocorrer mais tardiamente com tempo mediano próximo a dois anos a partir do início de HAART, podemos concluir que na realidade a fase mais crítica do tratamento AR compreende os dois primeiros anos, período no qual, todos os esforços devem ser concentrados para minimizar as razões de troca ou interrupção.

Parece bem estabelecida a relação de maior toxicidade de curto prazo para o sexo feminino, pelos dados da literatura. Neste estudo pudemos reafirmar essa relação. Quanto as toxicidades de longo prazo, ainda que nesse estudo sua relação não possa ter sido confirmada, deve-se considerar que a mesma ainda não foi bem estabelecida em estudos publicados. São, portanto, necessários estudos de coortes prospectivas de mulheres com acompanhamento em longo prazo para que esta relação possa ser mais bem estabelecida.

De modo semelhante, considerando-se as toxicidades de longo prazo, deve-se acompanhar cuidadosamente os pacientes mais velhos, especialmente pelo risco de haver doenças associadas. Para tal seria necessário maior inclusão de pacientes com esse perfil em ensaios clínicos.

Cabe destacar ainda, o risco de interrupção/modificação por toxicidade para não-brancos que foi cerca de 80% maior. Como a população brasileira tem sabidamente uma grande diversidade racial e essas questões necessitam ser mais estudadas no nosso meio.

Os achados encontrados para a estavudina na coorte estudada aliados às últimas recomendações da organização mundial de saúde reforçam a necessidade de revisão de

sua utilização no Brasil, especialmente para os pacientes que passaram a utilizá-la em substituição ao AZT num primeiro momento de seu tratamento. Embora o foco de conclusões desse estudo tenha sido o primeiro esquema HAART, a manutenção do uso de estavudina em longo prazo pode trazer as mesmas repercussões nos esquemas futuros.

As diferenças de comodidade das medicações hoje disponíveis comparadas ao passado são indiscutíveis. Assim num olhar retrospectivo podemos imaginar como foi para um paciente tratado antes de 2000 ingerir inúmeras cápsulas a intervalos regulares, algumas com alimentos, outras em jejum e todas, quase sempre com efeitos colaterais importantes, para concluirmos o quanto a adesão ao tratamento pode ter influenciado o desfecho modificação/interrupção, ainda que um estudo retrospectivo não seja o mais adequado para avaliar adesão.

Quanto as dificuldades encontradas em relação a proporcionalidade de risco para o CD4 e o sexo identificadas respectivamente nos modelos estatísticos utilizados para os desfechos modificação por falha e toxicidade de longo prazo, concluímos que seria necessário utilizar para essas variáveis nestes desfechos, o modelo de Cox modificado conhecido como o modelo de Cox com variável tempo-dependente.

### **6.7 Limitações do estudo**

A interpretação dos dados de sobrevida e de sua tendência é habitualmente difícil. Comparar a sobrevida entre diferentes estudos, sendo estes provenientes de séries clínicas ou de populações definidas geograficamente, se torna tarefa ainda mais difícil (Bustamante-Teixeira e Latorre, 2002).

Exemplos clássicos de tipos de estudos que podem utilizar o tempo como variável de interesse incluem os ensaios clínicos controlados e com distribuição aleatória da intervenção que se quer estudar e os estudos de coorte observacionais, cujos dados podem ser obtidos pela coleta direta em prontuários médicos ou em bases de dados já existentes (dados secundários). Ambos têm limitações. Um estudo de coorte onde os dados são

capturados retrospectivamente, por exemplo, sofre a influência de uma ampla gama de fatores (definição do desfecho, qualidade de apuração dos dados, definições de datas, definição da doença e sua evolução no tempo, além da qualidade do acompanhamento (Bustamante-Teixeira e Latorre, 2002).

## 7 CONCLUSÕES

1- A incidência de modificações por quaisquer motivos na coorte estudada foi de 29,63/100 pessoas/ano de acompanhamento e sua probabilidade de ocorrência foi de 44% no primeiro ano após início de HAART.

2- As razões mais freqüentemente encontradas para o desfecho de interesse modificar/interrromper foram: toxicidades de curto prazo, falha terapêutica, decisão do paciente, toxicidades de longo prazo e, baixa adesão.

3- Modificações/interrupções por toxicidades de curto prazo ocorreram no tempo mediano de 1,5 mês (IQR = 1-2,5 meses). Toxicidade de curto prazo foi a razão mais freqüente de modificação/interrupção de HAART, tendo sido responsável por 28,28% destas, e com uma incidência de 25/100 pessoas/ano de acompanhamento. Por definição as toxicidades de curto prazo aconteceram no primeiro ano do tratamento. Ser mulher, iniciar tratamento durante internação hospitalar e utilizar esquemas contendo e saquinavir (SQV) e ritonavir (RTV) mostraram-se associados a um maior risco para este tipo de modificação/interrupção. O uso de efavirenz e raça não-branca mostraram-se protetores para este desfecho.

4- A modificação/interrupção falha terapêutica aconteceu para 18% dos pacientes. A probabilidade de ocorrência foi de 25% no primeiro ano após início de HAART e a incidência foi de 5,6/100 pessoas/ano de acompanhamento. Ter iniciado HAART antes de 2000, ter CD4 < 199 células/mm<sup>3</sup> (risco não proporcional no tempo) e utilizar didanosina (ddl) ou nevirapina (NVP) mostraram-se associados a um maior risco de modificação/interrupção do primeiro esquema HAART por esse desfecho. Ser mulher em uso de combinações contendo efavirenz (EFV) e ter utilizado a combinação AZT + 3TC + EFV comparados aos que não utilizaram mostraram-se protetores em relação a esse desfecho.

5- A ocorrência de modificação/interrupção por decisão do paciente também ocorreu precocemente dentro do primeiro ano de tratamento e entre as diferentes razões foi a que apresentou maior probabilidade de ocorrer nesse período (48%). Esta razão de foi responsável por 13,8% de todas as modificações/interrupções. Com uma incidência de

aproximadamente 4/100 pessoas/ano de acompanhamento. Ter iniciado HAART antes do ano 2000, ser não-branco e portador de co-infecção com hepatite virais mostraram-se associados a um maior risco para este desfecho, enquanto que ser mais velho (5% menor risco por ano adicional) e ter menos de oito anos de estudo formal mostraram-se protetores para este desfecho.

6- Modificação/interrupção por toxicidade de longo prazo: As toxicidades de longo prazo por definição não contribuíram para modificações/interrupções dentro do primeiro ano de tratamento e essa razão foi identificada como ocorrendo no tempo mediano de 32 meses. Foi responsável por 12,85% das modificações/interrupções, com uma incidência de aproximadamente 4/100 pessoas/ano de acompanhamento a partir do primeiro ano de tratamento. Ser mulher (não proporcional no tempo), utilizar estavudina (d4T), ritonavir (RTV) ou indinavir (IDV), ser não-branco e ser mais velho (3% maior risco para cada ano adicional) e utilizar IP comparado a ITRNN mostraram-se associados a um maior risco de modificação/interrupção do primeiro esquema HAART por esse desfecho. Um menor risco para esse desfecho foi identificado para pacientes utilizando combinações contendo AZT e combinações contendo EFV comparadas a sua não utilização.

7- Modificação/interrupção por baixa adesão foi responsável por 3,6% de todas as modificações/interrupções e ocorreu no tempo mediano de 1,5 mês (IQR = 1-2,5 meses), com uma incidência de aproximadamente 1/100 pessoas/ano de acompanhamento. A probabilidade de ocorrência foi de 36% no primeiro ano após início da HAART. Ter CD4 inicial  $\leq 199$  células/mm<sup>3</sup>, ter utilizado ddl, IDV, SQV ou RTV ou combinações com IP na presença de ddl e CD4 baixo mostraram-se associados a maior risco para esse desfecho. A utilização de efavirenz foi protetora para este desfecho, com 88% menor risco para aqueles que iniciaram terapia após 2001. Da mesma maneira a lamivudina mostrou-se associada a risco 52% menor para esse desfecho.

## 8 BIBLIOGRAFIA

- Altice, F. L. e Friedland, G. H. The era of adherence to HIV therapy. Ann Intern Med, v.129, n.6, Sep 15, p.503-5. 1998.
- Amoroso, A., Sheneberger, R., Edozien, A., Fielder, J., Etienne, M. e Stafford, K. Antiretroviral-associated Drug Toxicities Leading to a Switch in Medication: Experience in Uganda, Kenya, and Zambia. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections - CROI. Los Angeles, 2007. Abstract 789 p.
- Bangsberg, D. R., Charlebois, E. D., Grant, R. M., *et al.* High levels of adherence do not prevent accumulation of HIV drug resistance mutations. Aids, v.17, n.13, Sep 5, p.1925-32. 2003.
- Bangsberg, D. R., Moss, A. R. e Deeks, S. G. Paradoxes of adherence and drug resistance to HIV antiretroviral therapy. J Antimicrob Chemother, v.53, n.5, May, p.696-9. 2004a.
- Bangsberg, D. R., Porco, T. C., Kagay, C., *et al.* Modeling the HIV protease inhibitor adherence-resistance curve by use of empirically derived estimates. J Infect Dis, v.190, n.1, Jul 1, p.162-5. 2004b.
- Bartlett, J. A., DeMasi, R., Quinn, J., Moxham, C. e Rousseau, F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. Aids, v.15, n.11, Jul 27, p.1369-77. 2001.
- Bartlett, J. A., Fath, M. J., Demasi, R., *et al.* An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults. Aids, v.20, n.16, Oct 24, p.2051-64. 2006.
- Benhamou, Y., Di Martino, V., Bochet, M., *et al.* Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus-and hepatitis C virus-coinfected patients: impact of protease inhibitor therapy. Hepatology, v.34, n.2, Aug, p.283-7. 2001.
- Bini, T., Testa, L., Chiesa, E., *et al.* Outcome of a second-line protease inhibitor-containing regimen in patients failing or intolerant of a first highly active antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr, v.24, n.2, Jun 1, p.115-22. 2000.
- Bolhaar, M. G. e Karstaedt, A. S. A high incidence of lactic acidosis and symptomatic hyperlactatemia in women receiving highly active antiretroviral therapy in Soweto, South Africa. Clin Infect Dis, v.45, n.2, Jul 15, p.254-60. 2007.
- Boulassel, M. R., Morales, R., Murphy, T., Lalonde, R. G. e Klein, M. B. Gender and long-term metabolic toxicities from antiretroviral therapy in HIV-1 infected persons. J Med Virol, v.78, n.9, Sep, p.1158-63. 2006.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). Coordenação Nacional de DST e Aids. Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV 2002/2003. Brasília. 2003a.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). A resposta brasileira a epidemia de aids. Site: [http://www.aids.gov.br/final/biblioteca/resposta/resp\\_espanhol.pdf](http://www.aids.gov.br/final/biblioteca/resposta/resp_espanhol.pdf) 2003b.

- Brasil. Ministério da Saúde (MS). Programa Nacional de DST/AIDS. Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV. Brasília. 2004.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). Campanha Fique Sabendo -Site da campanha de sensibilização da população sobre a importância do teste de diagnóstico do HIV. Site:<http://www.aids.gov.br/figuesabendo/> 2005.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). Programa Nacional de DST/AIDS. PN divulga nota e informa que apóia agência aids por entender que este trabalho amplia a visibilidade sobre as questões referentes às dst/aids, fortalecendo a resposta contra a epidemia. Data: 28/09/06. Site: <http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMISDA56F374ITEMID3DEAAA12D50A4A25BA2C31BF51C8E6E5PTBRIE.htm> 2006a.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). Programa Nacional de DST/AIDS. Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV. Brasília. 2006b.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids - janeiro a junho de 2006, Brasil. Boletim Epidemiológico de AIDS, v.Ano III, n. n<sup>o</sup> 1 - 01<sup>a</sup> a 26<sup>a</sup> semanas epidemiológicas. 2006c.
- Brigido, L., Rodrigues, R., Casseb, J., *et al.* CD4+ T-cell recovery and clinical outcome in HIV-1-infected patients exposed to multiple antiretroviral regimens: partial control of viremia is associated with favorable outcome. AIDS Patient Care STDS, v.18, n.4, Apr, p.189-98. 2004.
- Brown, T. T., Li, X., Cole, S. R., *et al.* Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study. Aids, v.19, n.13, Sep 2, p.1375-83. 2005.
- Bustamante-Teixeira, M. T. e Latorre, M. R. Técnicas de análise de sobrevida - Survival analysis techniques. Cad. Saúde Pública, v.18, n.3, mai-jun, p.579-594. 2002.
- Campos, D. P., Ribeiro, S. R., Grinsztejn, B., *et al.* Survival of AIDS patients using two case definitions, Rio de Janeiro, Brazil, 1986-2003. Aids, v.19 Suppl 4, Oct, p.S22-6. 2005.
- Cardiello, P. G., Hassink, E., Ananworanich, J., *et al.* A prospective, randomized trial of structured treatment interruption for patients with chronic HIV type 1 infection. Clin Infect Dis, v.40, n.4, Feb 15, p.594-600. 2005.
- Carvalho, M. S., Andreozzi, V. L. e Codeço, C. T. Análise de sobrevida: teoria e aplicações em saúde. Rio de Janeiro: FIOCRUZ. 2005
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pneumocystis pneumonia. Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 30, p.250-2. 1981
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. 1993. (MMWR RR-17, 1992)

- Chauvel, O., Lacombe, K., Pialoux, G., *et al.* Risk Factors for Liver Enzymes Elevation in HIV/HBV-co-Infected Patients: Impact of ART. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections - CROI. Los Angeles, 2007. Abstract 938 p.
- Chen, R. Y., Westfall, A. O., Mugavero, M. J., *et al.* Duration of highly active antiretroviral therapy regimens. Clin Infect Dis, v.37, n.5, Sep 1, p.714-22. 2003.
- Cho, M., Ye, X., Dobs, A. e Cofrancesco, J., Jr. Prevalence of complementary and alternative medicine use among HIV patients for perceived lipodystrophy. J Altern Complement Med, v.12, n.5, Jun, p.475-82. 2006.
- Colosimo, E. A. e Giolo, S. R. Análise de sobrevivência aplicada. São Paulo: Edgard Blücher. 2006
- Cooper, C. L., van Heeswijk, R. P., Gallicano, K. e Cameron, D. W. A review of low-dose ritonavir in protease inhibitor combination therapy. Clin Infect Dis, v.36, n.12, Jun 15, p.1585-92. 2003.
- Cozzi-Lepri, A., Phillips, A. N., d'Arminio Monforte, A., *et al.* Virologic and immunologic response to regimens containing nevirapine or efavirenz in combination with 2 nucleoside analogues in the Italian Cohort Naive Antiretrovirals (I.Co.N.A.) study. J Infect Dis, v.185, n.8, Apr 15, p.1062-9. 2002.
- Currier, J. S. e Havlir, D. V. Complications of HIV disease and therapy. Top HIV Med, v.15, n.2, Apr-May, p.40-7. 2007.
- d'Arminio Monforte, A., Lepri, A. C., Rezza, G., *et al.* Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients. Aids, v.14, n.5, Mar 31, p.499-507. 2000.
- Danel, C., Moh, R., Minga, A., *et al.* CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. Lancet, v.367, n.9527, Jun 17, p.1981-9. 2006.
- Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. 10 October 2006. Site: <http://AIDSinfo.nih.gov>. 2006.
- Dhalla, S., Chan, K. J., Montaner, J. S. e Hogg, R. S. Complementary and alternative medicine use in British Columbia--a survey of HIV positive people on antiretroviral therapy. Complement Ther Clin Pract, v.12, n.4, Nov, p.242-8. 2006.
- Dieleman, J. P., Jambroes, M., Gyssens, I. C., *et al.* Determinants of recurrent toxicity-driven switches of highly active antiretroviral therapy. The ATHENA cohort. Aids, v.16, n.5, Mar 29, p.737-45. 2002.
- Dorr, P., Westby, M., Dobbs, S., *et al.* Maraviroc (UK-427,857), a potent, orally bioavailable, and selective small-molecule inhibitor of chemokine receptor CCR5 with broad-spectrum anti-human immunodeficiency virus type 1 activity. Antimicrob Agents Chemother, v.49, n.11, Nov, p.4721-32. 2005.
- Egger, M. Outcomes of ART in Resource-limited and Industrialized Countries. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections - CROI. Los Angeles, 2007. Abstract 62 p.



- Egger, M., May, M., Chene, G., *et al.* Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. Lancet, v.360, n.9327, Jul 13, p.119-29. 2002.
- El-Sadr, W. M., Lundgren, J. D., Neaton, J. D., *et al.* CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. N Engl J Med, v.355, n.22, Nov 30, p.2283-96. 2006.
- Enanoria, W. T., Ng, C., Saha, S. R. e Colford Jr, J. M. Treatment outcomes after highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Infect Dis, v.4, n.7, Jul, p.414-25. 2004.
- Falco, V., Rodriguez, D., Ribera, E., *et al.* Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of 12 cases and review of the literature. Clin Infect Dis, v.34, n.6, Mar 15, p.838-46. 2002.
- Firnhaber, C., Reyneke, A., Azzoni, L., *et al.* HBV/HCV Prevalence in an Urban South African HIV Clinic: Implications for Antiretroviral Care in the Resource-limited Setting. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections - CROI. Los Angeles, 2007. Abstract 919 p.
- Fischl, M. A., Richman, D. D., Hansen, N., *et al.* The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection. A double-blind, placebo-controlled trial. The AIDS Clinical Trials Group. Ann Intern Med, v.112, n.10, May 15, p.727-37. 1990.
- Forna, F., Moore, D., Mermin, J., *et al.* Hematologic Changes Associated with Zidovudine after Single-drug Substitution from Stavudine in a Home-based AIDS Care Program in Rural Uganda. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections - CROI. Los Angeles, 2007. Abstract 793 p.
- Friedl, A. C., Ledergerber, B., Flepp, M., *et al.* Response to first protease inhibitor- and efavirenz-containing antiretroviral combination therapy. The Swiss HIV Cohort Study. Aids, v.15, n.14, Sep 28, p.1793-800. 2001.
- Gallego, O., de Mendoza, C., Perez-Elias, M. J., *et al.* Drug resistance in patients experiencing early virological failure under a triple combination including indinavir. Aids, v.15, n.13, Sep 7, p.1701-6. 2001.
- Gazzard, B. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy (2005). HIV Med, v.6 Suppl 2, Jul, p.1-61. 2005.
- George, J., Lutchman, N. e Crowther, N. Metabolic Complications of ART in Black South African Patients. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections - CROI. Los Angeles, 2007. Abstract 796 p.
- Girard, P. M., Guiguet, M., Bollens, D., *et al.* Long-term outcome and treatment modifications in a prospective cohort of human immunodeficiency virus type 1-infected patients on triple-drug antiretroviral regimens. Triest Cohort Investigators. Clin Infect Dis, v.31, n.4, Oct, p.987-94. 2000.
- Greub, G., Ledergerber, B., Battegay, M., *et al.* Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. Lancet, v.356, n.9244, Nov 25, p.1800-5. 2000.

- Grinspoon, S. e Carr, A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. N Engl J Med, v.352, n.1, Jan 6, p.48-62. 2005.
- Grinsztejn, B., Bastos, F. I., Veloso, V. G., *et al.* Assessing sexually transmitted infections in a cohort of women living with HIV/AIDS, in Rio de Janeiro, Brazil. Int J STD AIDS, v.17, n.7, Jul, p.473-8. 2006.
- Grinsztejn, B., Nguyen, B. Y., Katlama, C., *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, v.369, n.9569, Apr 14, p.1261-9. 2007.
- Gulick, R. M. Current antiretroviral therapy: an overview. Qual Life Res, v.6, n.6, Aug, p.471-4. 1997.
- Gulick, R. M., Mellors, J. W., Havlir, D., *et al.* Simultaneous vs sequential initiation of therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine for HIV-1 infection: 100-week follow-up. Jama, v.280, n.1, Jul 1, p.35-41. 1998.
- Haas, D. W., Ribaud, H. J., Kim, R. B., *et al.* Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. Aids, v.18, n.18, Dec 3, p.2391-400. 2004.
- Hammer, S. M., Squires, K. E., Hughes, M. D., *et al.* A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. N Engl J Med, v.337, n.11, Sep 11, p.725-33. 1997.
- Hart, E., Curtis, H., Wilkins, E. e Johnson, M. National review of first treatment change after starting highly active antiretroviral therapy in antiretroviral-naive patients. HIV Med, v.8, n.3, Apr, p.186-91. 2007.
- Haubrich, R. H., Riddler, S., DiRienzo, G., *et al.* Metabolic Outcomes of ACTG 5142: A Prospective, Randomized, Phase III Trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing Regimens for Initial Treatment of HIV-1 Infection. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections - CROI. Los Angeles, 2007. Abstract 38 p.
- Hocqueloux, L., Lopez, J., Mille, C., Hernangomez, S., Cosin, J. e Prazuck, T. Prolonged Discontinuation of Successful Antiretroviral Therapy Based on CD4 T Cells: A French-Spanish Prospective Study. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections - CROI. Boston, 2005. Abstract 585 p.
- Hofer, C. B., Schechter, M. e Harrison, L. H. Effectiveness of antiretroviral therapy among patients who attend public HIV clinics in Rio de Janeiro, Brazil. J Acquir Immune Defic Syndr, v.36, n.4, Aug 1, p.967-71. 2004.
- Hoffmann, C., Rockstroh, J. K. e Kamps, B. S. HIV Medicine 2006: Flying Publisher. 2006
- Horne, R. e Weinman, J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. J Psychosom Res, v.47, n.6, Dec, p.555-67. 1999.
- Howard, A. e Arnsten, J. Lack of multidrug resistance in nin responders to antiretroviral with poor adherence. First International AIDS Society. Buenos Aires, 2002. abstract 604e p.

- Hung, C. C., Chen, M. Y., Hsiao, C. F., Hsieh, S. M., Sheng, W. H. e Chang, S. C. Improved outcomes of HIV-1-infected adults with tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. Aids, v.17, n.18, Dec 5, p.2615-22. 2003.
- Idoko, J., Meloni, S., Muazu, M., *et al.* Hepatitis B Virus Co-infection Affects Baseline HIV Parameters and HAART-related Hepatotoxicity Risk in an HIV-infected Nigerian Cohort. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections - CROI. Los Angeles, 2007. Abstract 920 p.
- Imhof, A., Ledergerber, B., Gunthard, H. F., Haupts, S. e Weber, R. Risk factors for and outcome of hyperlactatemia in HIV-infected persons: is there a need for routine lactate monitoring? Clin Infect Dis, v.41, n.5, Sep 1, p.721-8. 2005.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Síntese de Indicadores Sociais 2005. Estudos e Pesquisas - Informação Demográfica e Socioeconômica, n.17. 2006.
- Jackson, J. B., Becker-Pergola, G., Guay, L. A., *et al.* Identification of the K103N resistance mutation in Ugandan women receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission. Aids, v.14, n.11, Jul 28, p.F111-5. 2000.
- Jaggy, C., von Overbeck, J., Ledergerber, B., *et al.* Mortality in the Swiss HIV Cohort Study (SHCS) and the Swiss general population. Lancet, v.362, n.9387, Sep 13, p.877-8. 2003.
- Keiser, P., Nassar, N., White, C., Koen, G. e Moreno, S. Comparison of nevirapine- and efavirenz-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naive patients: a cohort study. HIV Clin Trials, v.3, n.4, Jul-Aug, p.296-303. 2002.
- Kiguba, R., Byakika-Tusiime, J., Karamagi, C., Ssali, F., Mugenyi, P. e Katabira, E. Discontinuation and modification of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected Ugandans: prevalence and associated factors. J Acquir Immune Defic Syndr, v.45, n.2, Jun 1, p.218-23. 2007.
- Kitchen, C. M., Kitchen, S. G., Dubin, J. A. e Gottlieb, M. S. Initial virological and immunologic response to highly active antiretroviral therapy predicts long-term clinical outcome. Clin Infect Dis, v.33, n.4, Aug 15, p.466-72. 2001.
- Klein, M. B., Willemot, P., Murphy, T. e Lalonde, R. G. The impact of initial highly active antiretroviral therapy on future treatment sequences in HIV infection. Aids, v.18, n.14, Sep 24, p.1895-904. 2004.
- Kumarasamy, N., Chaguturu, S., Mayer, K. H., *et al.* Incidence of immune reconstitution syndrome in HIV/tuberculosis-coinfected patients after initiation of generic antiretroviral therapy in India. J Acquir Immune Defic Syndr, v.37, n.5, Dec 15, p.1574-6. 2004.
- Lampe, F. C., Gatell, J. M., Staszewski, S., *et al.* Changes over time in risk of initial virological failure of combination antiretroviral therapy: a multicohort analysis, 1996 to 2002. Arch Intern Med, v.166, n.5, Mar 13, p.521-8. 2006.
- Law, M., Friis-Moller, N., Weber, R., *et al.* Modelling the 3-year risk of myocardial infarction among participants in the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) study. HIV Med, v.4, n.1, Jan, p.1-10. 2003.

- Lawn, S., Myer, L., Bekker, L. G. e Wood, R. Early Mortality among Patients with HIV-associated TB in Africa: Implications for the Time to Initiate ART. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections - CROI. Los Angeles, 2007a. Abstract 81 p.
- Lawn, S., Myer, L., Bekker, L. G. e Wood, R. TB-associated Immune Reconstitution Disease: Incidence, Risk Factors, and Effect within an ART Program in Sub-Saharan Africa. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections - CROI. Los Angeles, 2007b. Abstract 863 p.
- Lawrence, J., Hullsiek, K. H., Thackeray, L. M., *et al.* Disadvantages of structured treatment interruption persist in patients with multidrug-resistant HIV-1: final results of the CPCRA 064 study. J Acquir Immune Defic Syndr, v.43, n.2, Oct 1, p.169-78. 2006.
- Ledergerber, B., Egger, M., Opravil, M., *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, Mar 13, p.863-8. 1999.
- Levi, G. C. e Vitoria, M. A. Fighting against AIDS: the Brazilian experience. Aids, v.16, n.18, Dec 6, p.2373-83. 2002.
- Lewis, M. P., Colbert, A., Erlen, J. e Meyers, M. A qualitative study of persons who are 100% adherent to antiretroviral therapy. AIDS Care, v.18, n.2, Feb, p.140-8. 2006.
- Loo, V. S., Diaz, T., Gadelha, A. M., *et al.* Managing HIV-infected patients on antiretroviral therapy in Rio de Janeiro, Brazil: do providers follow national guidelines? AIDS Care, v.16, n.7, Oct, p.834-40. 2004.
- Lowrance, D., Makombe, S., Harries, A., *et al.* Cotrimoxazole Prophylaxis Reduced the Early Mortality of HIV-infected Patients on ART in Malawi. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections - CROI. Los Angeles, 2007. Abstract 83 p.
- Lucas, G. M., Chaisson, R. E. e Moore, R. D. Survival in an urban HIV-1 clinic in the era of highly active antiretroviral therapy: a 5-year cohort study. J Acquir Immune Defic Syndr, v.33, n.3, Jul 1, p.321-8. 2003.
- Lyons, F. E., Coughlan, S., Byrne, C. M., Hopkins, S. M., Hall, W. W. e Mulcahy, F. M. Emergence of antiretroviral resistance in HIV-positive women receiving combination antiretroviral therapy in pregnancy. Aids, v.19, n.1, Jan 3, p.63-7. 2005.
- Mackie, N. E., Fidler, S., Tamm, N., *et al.* Clinical implications of stopping nevirapine-based antiretroviral therapy: relative pharmacokinetics and avoidance of drug resistance. HIV Med, v.5, n.3, May, p.180-4. 2004.
- Marins, J. R., Jamal, L. F., Chen, S. Y., *et al.* Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. Aids, v.17, n.11, Jul 25, p.1675-82. 2003.
- Matthews, G. V., Sabin, C. A., Mandalia, S., *et al.* Virological suppression at 6 months is related to choice of initial regimen in antiretroviral-naive patients: a cohort study. Aids, v.16, n.1, Jan 4, p.53-61. 2002.
- Matthews, T., Salgo, M., Greenberg, M., Chung, J., DeMasi, R. e Bolognesi, D. Enfuvirtide: the first therapy to inhibit the entry of HIV-1 into host CD4 lymphocytes. Nat Rev Drug Discov, v.3, n.3, Mar, p.215-25. 2004.

- May, M., Sterne, J. A., Sabin, C., *et al.* Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. Aids, v.21, n.9, May 31, p.1185-97. 2007a.
- May, M. T., Sterne, J. A., Costagliola, D., *et al.* HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. Lancet, v.368, n.9534, Aug 5, p.451-8. 2006.
- May, S. B., Barroso, P. F., Nunes, E. P., *et al.* Effectiveness of highly active antiretroviral therapy using non-brand name drugs in Brazil. Braz J Med Biol Res, v.40, n.4, Apr, p.551-5. 2007b.
- Medeiros, R., Diaz, R. S. e Filho, A. C. Estimating the length of the first antiretroviral therapy regimen durability in Sao Paulo, Brazil. Braz J Infect Dis, v.6, n.6, Dec, p.298-304. 2002.
- Melbourne, K. M., Geletko, S. M., Brown, S. L., Willey-Lessne, C., Chase, S. e Fisher, A. Medication adherence in patients with HIV infection: a comparison of two measurement methods. AIDS Read, v.9, n.5, Aug, p.329-38. 1999.
- Mikhail, I. S., DiClemente, R., Person, S., *et al.* Association of complementary and alternative medicines with HIV clinical disease among a cohort of women living with HIV/AIDS. J Acquir Immune Defic Syndr, v.37, n.3, Nov 1, p.1415-22. 2004.
- Miller, L., McCutchan, J. e Keiser, P. The impact of medication Adherence. Antiviral therapy, v.8, p.S169. 2003.
- Mocroft, A., Devereux, H., Kinloch-de-Loes, S., *et al.* Immunological, virological and clinical response to highly active antiretroviral therapy treatment regimens in a complete clinic population. Royal Free Centre for HIV Medicine. Aids, v.14, n.11, Jul 28, p.1545-52. 2000.
- Mocroft, A., Gill, M. J., Davidson, W. e Phillips, A. N. Predictors of a viral response and subsequent virological treatment failure in patients with HIV starting a protease inhibitor. Aids, v.12, n.16, Nov 12, p.2161-7. 1998.
- Mocroft, A., Phillips, A. N., Friis-Moller, N., *et al.* Response to antiretroviral therapy among patients exposed to three classes of antiretrovirals: results from the EuroSIDA study. Antivir Ther, v.7, n.1, Mar, p.21-30. 2002.
- Mocroft, A., Youle, M., Moore, A., *et al.* Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. Aids, v.15, n.2, Jan 26, p.185-94. 2001.
- Mondy, K., Henry, K., Overton, E., *et al.* Carotid Intima-media Thickness, Coronary Artery Calcium Scores, and Framingham Risk Scores among HIV-infected Patients in the Study to Understand the Natural History of HIV/AIDS in the Era of Effective Therapy. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections - CROI. Los Angeles, 2007. Abstract 810 p.
- Moore, D., Yiannoutsos, C., Musick, B., *et al.* Determinants of Mortality among HIV-infected Individuals Receiving Home-based ART in Rural Uganda. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections - CROI. Los Angeles, 2007. Abstract 34 p.

- Moore, R. D., Keruly, J. C., Gebo, K. A. e Lucas, G. M. An improvement in virologic response to highly active antiretroviral therapy in clinical practice from 1996 through 2002. J Acquir Immune Defic Syndr, v.39, n.2, Jun 1, p.195-8. 2005.
- Munderi, P., Watera, C., Nakiying, J. e al., E. Survival and causes os death, 2 years after intrduction of antiretroviral therapy in Africa: a historiacal cohort comparision in Entebbe, Ubanda. XVI International AIDS Conference. Toronto, Canadá. 13-18 Agosto, 2006. THLB0208 p.
- Narita, M., Stambaugh, J. J., Hollender, E. S., Jones, D., Pitchenik, A. E. e Ashkin, D. Use of rifabutin with protease inhibitors for human immunodeficiency virus-infected patients with tuberculosis. Clin Infect Dis, v.30, n.5, May, p.779-83. 2000.
- Navas, E., Martin-Davila, P., Moreno, L., *et al.* Paradoxical reactions of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome who are treated with highly active antiretroviral therapy. Arch Intern Med, v.162, n.1, Jan 14, p.97-9. 2002.
- Nemes, M. I. Aderência ao tratamento por anti0retrovirais em serviços públicos de saúde no Estado de São Paulo. Brasília: Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST e Aids. 2000. 172 p. (Série avaliação - Número 1)
- Nemes, M. I., Carvalho, H. B. e Souza, M. F. Antiretroviral therapy adherence in Brazil. Aids, v.18 Suppl 3, Jun, p.S15-20. 2004.
- O'Brien, M. E., Clark, R. A., Besch, C. L., Myers, L. e Kissinger, P. Patterns and correlates of discontinuation of the initial HAART regimen in an urban outpatient cohort. J Acquir Immune Defic Syndr, v.34, n.4, Dec 1, p.407-14. 2003.
- Osler, M., Stead, D., Rebe, K., Boulle, A. e Meintjes, G. Severe Hyperlactatemia Complicating ART with Stavudine First-line Therapy in South Africa: Incidence, Risk Factors, and Outcomes. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections - CROI. Los Angeles, 2007. Abstract 792 p.
- Padua, C. A., Cesar, C. C., Bonolo, P. F., Acurcio, F. A. e Guimaraes, M. D. High incidence of adverse reactions to initial antiretroviral therapy in Brazil. Braz J Med Biol Res, v.39, n.4, Apr, p.495-505. 2006.
- Palella, F. J., Jr, Chmiel, J. S., Moorman, A. C. e Holmberg, S. D. Durability and predictors of success of highly active antiretroviral therapy for ambulatory HIV-infected patients. Aids, v.16, n.12, Aug 16, p.1617-26. 2002.
- Palella, F. J., Jr., Deloria-Knoll, M., Chmiel, J. S., *et al.* Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. Ann Intern Med, v.138, n.8, Apr 15, p.620-6. 2003.
- Parianti, J. J., Massari, V., Descamps, D., *et al.* Predictors of virologic failure and resistance in HIV-infected patients treated with nevirapine- or efavirenz-based antiretroviral therapy. Clin Infect Dis, v.38, n.9, May 1, p.1311-6. 2004.
- Park-Wyllie, L. Y., Scalera, A., Tseng, A. e Rourke, S. High rate of discontinuations of highly active antiretroviral therapy as a result of antiretroviral intolerance in clinical practice: missed opportunities for adherence support? Aids, v.16, n.7, May 3, p.1084-6. 2002.

- Patel, P., Novak, R. M., Tong, T., *et al.* Incidence of Non-AIDS-defining Malignancies in the HIV Outpatient Study. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections - CROI. São Francisco, 2004. Abstract 81 p.
- Paterson, D. L., Swindells, S., Mohr, J., *et al.* Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. Ann Intern Med, v.133, n.1, Jul 4, p.21-30. 2000.
- Peters, P., Moore, D., Mermin, J., *et al.* Renal Function Improves among Ugandans on NNRTI-based HAART: 24-Month Follow-up from the Home-based AIDS Care Program in Rural Uganda. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections - CROI. Los Angeles, 2007. Abstract 791 p.
- Phillips, A. N., Dunn, D., Sabin, C., *et al.* Long term probability of detection of HIV-1 drug resistance after starting antiretroviral therapy in routine clinical practice. Aids, v.19, n.5, Mar 25, p.487-94. 2005.
- Piroth, L., Binquet, C., Buisson, M., *et al.* Clinical, immunological and virological evolution in patients with CD4 T-cell count above 500/mm<sup>3</sup>: is there a benefit to treat with highly active antiretroviral therapy (HAART)? Eur J Epidemiol, v.19, n.6, p.597-604. 2004.
- Qurishi, N., Kreuzberg, C., Luchters, G., *et al.* Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. Lancet, v.362, n.9397, Nov 22, p.1708-13. 2003.
- Rauch, A., Nolan, D., Martin, A., McKinnon, E., Almeida, C. e Mallal, S. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort study. Clin Infect Dis, v.43, n.1, Jul 1, p.99-102. 2006.
- Rolla, V. C., da Silva Vieira, M. A., Pereira Pinto, D., *et al.* Safety, efficacy and pharmacokinetics of ritonavir 400mg/saquinavir 400mg twice daily plus rifampicin combined therapy in HIV patients with tuberculosis. Clin Drug Investig, v.26, n.8, p.469-79. 2006.
- Rothman, K. J. Epidemiology: an introduction. New York, N.Y.: Oxford University Press. 2002. viii, 223 p. p.
- Sabin, C. e the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Study. Response to Combination ART: Variation by Age. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections - CROI. Los Angeles, 2007. Abstract 528 p.
- Sabin, C. A., Hill, T., Lampe, F., *et al.* Treatment exhaustion of highly active antiretroviral therapy (HAART) among individuals infected with HIV in the United Kingdom: multicentre cohort study. Bmj, v.330, n.7493, Mar 26, p.695. 2005.
- Sabine, C. AIDS events among individuals initiating HAART: do some patients experience a greater benefit from HAART than others? Aids, v.19, n.17, Nov 18, p.1995-2000. 2005.
- Schneider, M. F., Gange, S. J., Williams, C. M., *et al.* Patterns of the hazard of death after AIDS through the evolution of antiretroviral therapy: 1984-2004. Aids, v.19, n.17, Nov 18, p.2009-18. 2005.

- Sendi, P., Gunthard, H. F., Simcock, M., Ledergerber, B., Schupbach, J. e Battegay, M. Cost-effectiveness of genotypic antiretroviral resistance testing in HIV-infected patients with treatment failure. PLoS ONE, v.2, p.e173. 2007.
- Sepkowitz, K. A. AIDS--the first 20 years. N Engl J Med, v.344, n.23, Jun 7, p.1764-72. 2001.
- Sethi, A. K., Celentano, D. D., Gange, S. J., Moore, R. D. e Gallant, J. E. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. Clin Infect Dis, v.37, n.8, Oct 15, p.1112-8. 2003.
- Severe, P., Leger, P., Charles, M., *et al.* Antiretroviral therapy in a thousand patients with AIDS in Haiti. N Engl J Med, v.353, n.22, Dec 1, p.2325-34. 2005.
- Simon, V., Ho, D. D. e Abdool Karim, Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. Lancet, v.368, n.9534, Aug 5, p.489-504. 2006.
- Smith, C. J., Sabin, C. A., Youle, M. S., *et al.* Factors influencing increases in CD4 cell counts of HIV-positive persons receiving long-term highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis, v.190, n.10, Nov 15, p.1860-8. 2004.
- Smith, C. J., Sabin, C. A., Youle, M. S., *et al.* Response to Efavirenz-Containing Regimens in Previously Antiretroviral-Naive HIV-Positive Patients: The Role of Gender. J Acquir Immune Defic Syndr, v.Publish Ahead of Print, Jul 19. 2007.
- Standish, L. J., Greene, K. B., Bain, S., *et al.* Alternative medicine use in HIV-positive men and women: demographics, utilization patterns and health status. AIDS Care, v.13, n.2, Apr, p.197-208. 2001.
- Staszewski, S., Morales-Ramirez, J., Tashima, K. T., *et al.* Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. N Engl J Med, v.341, n.25, Dec 16, p.1865-73. 1999.
- Steinbrook, R. Battling HIV on many fronts. N Engl J Med, v.337, n.11, Sep 11, p.779-81. 1997.
- Sterne, J. A., Hernan, M. A., Ledergerber, B., *et al.* Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. Lancet, v.366, n.9483, Jul 30-Aug 5, p.378-84. 2005.
- Stone, V. E., Jordan, J., Tolson, J., Miller, R. e Pilon, T. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence. J Acquir Immune Defic Syndr, v.36, n.3, Jul 1, p.808-16. 2004.
- Taylor, S., Boffito, M., Khoo, S., Smit, E. e Back, D. Stopping antiretroviral therapy. Aids, v.21, n.13, Aug 20, p.1673-1682. 2007.
- Tebas, P., Henry, K., Mondy, K., *et al.* Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4+ T cell decline in human immunodeficiency virus-infected patients: implications for intermittent therapeutic strategies. J Infect Dis, v.186, n.6, Sep 15, p.851-4. 2002.



- Tuboi, S. H., Harrison, L. H., Sprinz, E., Albernaz, R. K. e Schechter, M. Predictors of virologic failure in HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy in Porto Alegre, Brazil. J Acquir Immune Defic Syndr, v.40, n.3, Nov 1, p.324-8. 2005.
- U.S. Census Bureau. Population Division. International Programs Center. CSPro (Census and Survey Processing System). Site: <http://www.census.gov/ipc/www/cspro/>.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA). Drugs Used in the Treatment of HIV Infection. Site: <http://www.fda.gov/oashi/aids/virals.html> 2007.
- UNAIDS - Joint United Nations Programme on HIV/AIDS and World Health Organization. AIDS epidemic update: December 2006. Geneva: UNAIDS/WHO. 2006.
- van Leth, F., Phanuphak, P., Ruxrungtham, K., *et al.* Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. Lancet, v.363, n.9417, Apr 17, p.1253-63. 2004.
- Walker, B. D. Immune control and immune failure in HIV infection. In: J. P. Phair, Poppa, A. e King, E. (Ed.). HIV/AIDS Annual Update 2006: Clinical Care Options, 2006. Immune control and immune failure in HIV infection, p.5-15
- Walsh, J. C., Pozniak, A. L., Nelson, M. R., Mandalia, S. e Gazzard, B. G. Virologic rebound on HAART in the context of low treatment adherence is associated with a low prevalence of antiretroviral drug resistance. J Acquir Immune Defic Syndr, v.30, n.3, Jul 1, p.278-87. 2002.
- Wendel, K. A., Alwood, K. S., Gachuhi, R., Chaisson, R. E., Bishai, W. R. e Sterling, T. R. Paradoxical worsening of tuberculosis in HIV-infected persons. Chest, v.120, n.1, Jul, p.193-7. 2001.
- Wit, F. W., van Leeuwen, R., Weverling, G. J., *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, Apr, p.790-8. 1999.
- Wong, E. B., Murdoch, D., Wing, J., Feldman, C. e Venter, W. High Rates of Non-fatal Toxicities in a 24-Month Cohort Receiving Publicly Funded HAART in South Africa. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections - CROI. Los Angeles, 2007. Abstract 795 p.
- World Health Organization (WHO). Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Adults and Adolescents: Recommendations for a Public Health Approach: 128 p. 2006 rev.
- Wright, E. C. Non-compliance--or how many aunts has Matilda? Lancet, v.342, n.8876, Oct 9, p.909-13. 1993.
- Yuan, Y., L'Italien, G., Mukherjee, J. e Iloeje, U. H. Determinants of discontinuation of initial highly active antiretroviral therapy regimens in a US HIV-infected patient cohort. HIV Med, v.7, n.3, Apr, p.156-62. 2006.

## Anexo 1 Ficha de coleta de dados

### I) DEMOGRÁFICO

I.a) Prontuário: \_\_\_\_\_

I.b) Iniciais: \_\_\_\_\_

I.c) Sexo: (    ) 1 – Masculino                      (    ) 2 – Feminino

I.d) Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

I.e) Escolaridade:

1- (    ) Analfabeto

4- (    ) Médio/Segundo grau

2- (    ) Básico/Primario/1 a 4 série

5- (    ) Universitário/Superior

3- (    ) Fundamental/Ginásio/5 a

9- (    ) Ignorado

8<sup>a</sup>

I.f) Categoria de exposição:

Categoria de exposição	
código	descrição
1	Heterossexual
2	Hemotransfusão
3	Bissexual
4	UDI
5	Bissexual e UDI
9	IGN
10	HSH
11	Vertical

I.g) Data da sorologia HIV+: Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**I.h) Co-Morbidades:**

- ( ) 1 - DM
  - ( ) 2 - Hipertensão arterial sistêmica
  - ( ) 3 - Diabetes
  - ( ) 4 - Hepatite C
  - ( ) 5 - Hepatite B
  - ( ) 6 - Outros – Especificar:
- 
- 

**Indicação de início de tratamento HAART:**

- ( ) 1- CD4
- ( ) 2- Doença oportunista definidora – Qual? : \_\_\_\_\_

Data do diagnóstico \_\_\_\_\_

Se há mais de uma, quantas são? \_\_\_\_\_

- ( ) 3- Carga viral
  - ( ) 4- Gestação
  - ( ) 5- Sintomas constitucionais: ( ) febre inexplicada, ( ) anorexia ( ) outros  
( ) diminuição de peso >10% do peso corporal,
  - ( ) 6- Outros – Especificar:
-

**Primeiro esquema de tratamento HAART :**

– Drogas usadas:

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> 1- AZT-Zidovudina (Retrovir)                  | <input type="checkbox"/> 11- Amprenavir (Agenerase)         |
| <input type="checkbox"/> 2- DDI - Didanosina ( Videx)                  | <input type="checkbox"/> 12- NVP - Nevirapina (Viramune)    |
| <input type="checkbox"/> 3- DDC - Zalcitabina (Hivid)                  | <input type="checkbox"/> 13- EFZ - Efavirenz (Stocrin)      |
| <input type="checkbox"/> 4- D4T - Estavudina ( Zerit)                  | <input type="checkbox"/> 14- DLV - Delavirdina (Rescriptor) |
| <input type="checkbox"/> 5- 3TC - Lamivudina (Epivir)                  | <input type="checkbox"/> 15- LOP - Lopinavir (Kaletra)      |
| <input type="checkbox"/> 6- Abacavir (Ziagenavir)                      | <input type="checkbox"/> 16- T20 - Efavirtide (Zerit)       |
| <input type="checkbox"/> 7- SQV - Saquinavir (Invirase)<br>(Fortovase) | <input type="checkbox"/> 17- BMS - 262232 ( Atazanavir)     |
| <input type="checkbox"/> 8- RTV - Ritonavir (Norvir)                   | <input type="checkbox"/> 18- TDF - Tenofovir ( Viread )     |
| <input type="checkbox"/> 9- IDV - Indinavir (Crixivan)                 | <input type="checkbox"/> 19- TPV – Tipranavir               |
| <input type="checkbox"/> 10- NFV- Nelfinavir (Viracept)                | <input type="checkbox"/> 20 – ddl- EC- ( Videx EC)          |

**Data inicio HAART :** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_**Término do tratamento HAART - Data :** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ **Em uso**

CD4 inicial mais próximo HAART : \_\_\_\_\_

Data CD4 inicial mais próximo HAART: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Carga viral inicial mais próxima HAART : \_\_\_\_\_

Data Carga viral inicial mais próxima HAART: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Internação no inicio de HAART?  1- Sim  2- Não

**Causa da interrupção do tratamento HAART inicial: Marcar uma opção**

causa modificacao	
Código	modificacao
1	Falha virológica
2	Falha imunológica
3	Falha clínica
4	Efeito tóxico longo prazo
5	Efeito tóxico curto prazo
6	Interações medicamentosas
7	Decisão médica
8	Outros
9	Ignorado
10	Decisão paciente
11	Facilitar adesão
12	Baixa adesão

OBS: Efeito tóxico curto prazo: com menos de 1 ano do início HAART e longo prazo os que aconteceram com mais de 1 ano do início da HAART.

## IV.a) Toxicidade:

- ( ) 1- Anemia  
 ( ) 2- Leucopenia  
 ( ) 3- Hiperamilasemia  
 ( ) 4- Hiperlipasemia  
 ( ) 5- Pancreatite  
 ( ) 6- Outros – Especificar:

---



---

Início do Tratamento HAART em Ensaios Clínicos? ( ) 1- Sim ( ) 2- Não

**Esquema de tratamento HAART subsequente (2º esquema HAART) :**

IV.b) – Drogas usadas:

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> 1- AZT-Zidovudina (Retrovir)    | <input type="checkbox"/> 10- NFV- Nelfinavir (Viracept)     |
| <input type="checkbox"/> 2- DDI - Didanosina ( Videx)    | <input type="checkbox"/> 11- Amprenavir (Agenerase)         |
| <input type="checkbox"/> 3- DDC - Zalcitabina (Hivid)    | <input type="checkbox"/> 12- NVP - Nevirapina (Viramune)    |
| <input type="checkbox"/> 4- D4T - Estavudina ( Zerit)    | <input type="checkbox"/> 13- EFZ - Efavirenz (Stocrin)      |
| <input type="checkbox"/> 5- 3TC - Lamivudina (Epivir)    | <input type="checkbox"/> 14- DLV - Delavirdina (Rescriptor) |
| <input type="checkbox"/> 6- Abacavir (Ziagenavir)        | <input type="checkbox"/> 15- LOP - Lopinavir (Kaletra)      |
| <input type="checkbox"/> 7- SQV - Saquinavir (Invirase)  | <input type="checkbox"/> 16- T20 - Efavirtide (Zerit)       |
| (Fortovase)  | <input type="checkbox"/> 17- BMS - 262232 ( Atazanavir)     |
| <input type="checkbox"/> 8- RTV - Ritonavir (Norvir)     | <input type="checkbox"/> 18- TDF - Tenofovir ( Viread )     |
| <input type="checkbox"/> 9- IDV - Indinavir (Crixivan)   |   |
| <input type="checkbox"/> 19- Outros - Especificar: _____ |   |

Data do tratamento AR subsequente- Data : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Óbito:  1- Sim  2- Não

Data do óbito: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Relacionado a AIDS:  1- Sim  2- Não

V.a) Data da última consulta: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## Anexo 2

### TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE

Eu, Sandra Wagner Cardoso, coordenadora do Projeto de pesquisa intitulado “Razões Para Modificação e Interrupção da Terapia Anti-retroviral Altamente Potente (HAART) em Pacientes co Infecção pelo HIV em um centro de Referência de Atendimento a pacientes Portadores de HIV/Aids, comprometo-me a manter a confidencialidade, assim como a privacidade dos participantes do Projeto.

A identidade dos participantes, assim como os resultados obtidos com este projeto, serão mantidos em um banco de dados sob minha responsabilidade.

Os resultados obtidos com esta pesquisa serão divulgados em comunicações científicas, mantendo o anonimato dos participantes e o material utilizado não será empregado em outras pesquisas, a ser quando abertos novos protocolos.

Rio de Janeiro, 11 de junho de 2005

---

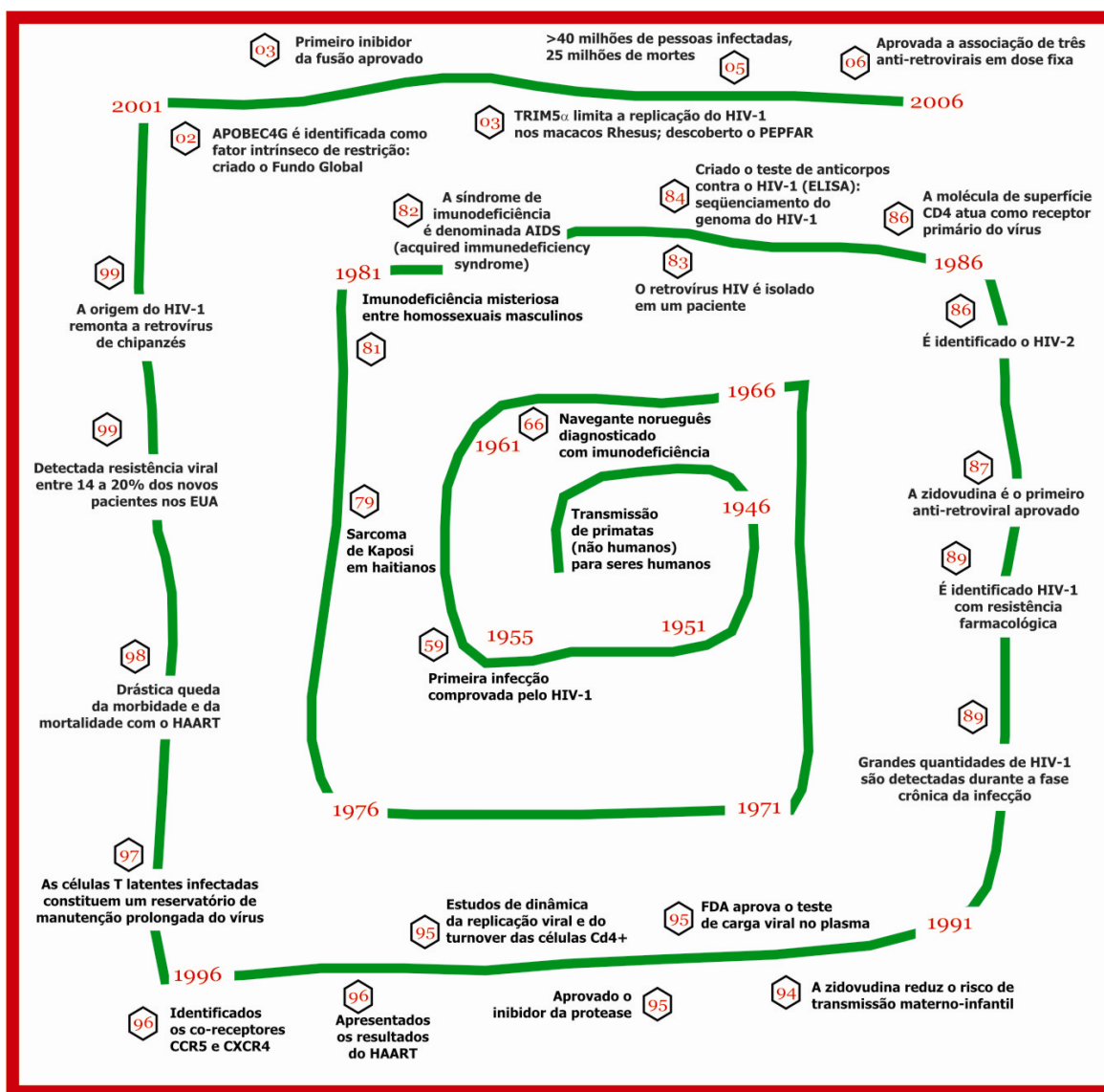
Dra. Sandra Wagner Cardoso  
CRM 52 48138-3



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
 Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas

### ANEXO 3

#### Eventos históricos da AIDS



Traduzido de: Simon et al. (2006) HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment. Lancet (2006) 368: 489-504.