

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Otimização do esquema de antirretrovirais de 1ª linha para pacientes virologicamente suprimidos: uma revisão sistemática e metanálise

Cecília Menezes Farinasso

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção de Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientador: Mauricio Gomes Pereira

Brasília

2017

Ao Rei dos reis e seu Reino,
Aos seus caminhos misteriosos e
Ao seu tempo perfeito.

Agradecimentos

Ao Senhor Jesus, em quem estão escondidos todos os tesouros da sabedoria e do conhecimento (Cl 2:3); Ele é o verdadeiro mestre.

À minha mãe, cujo sonho de fazer mestrado se tornou um dos meus também. Ao meu pai, por seu vício de estudo, que me inspira.

À minha família e amigos, que tiveram paciência e me apoiaram desde o começo dessa empreitada.

Ao professor Maurício Gomes Pereira, por me dar essa oportunidade de ouro.

À professora Patrícia Medeiros, por ter me colocado nesse caminho.

À professora Kelly Magalhães, por me introduzir na ciência e pelo “cordão umbilical” que se recusou a cortar, mesmo depois que me afastei da Imunologia.

Às minhas famílias da UnB, LIMI (Laboratório de Imunologia e Inflamação) e Núcleo de Pesquisa de Saúde Baseada em Evidências e Comunicação Científica.

Às revisoras que aceitaram enfrentar essa sopa de letrinhas comigo, Fabiana da Mata (e Alice), Gabriela Britto, Ana Figueiredo e Roberta Borges, e aos demais colegas do núcleo pelas críticas e considerações.

Aos estagiários no Núcleo, Talita, José, Roniélcio, Andressa e Prislene.

“Espera pelo SENHOR,
tem bom ânimo,
e fortifique-se o teu coração;
espera, pois, pelo SENHOR.”

Salmo 27:14

RESUMO

Introdução: A terapia antirretroviral é altamente efetiva, porém provoca diversas reações adversas, que podem levar à não adesão à terapia. É necessário o estudo de novas opções para o tratamento medicamentoso da infecção por HIV.

Objetivo: Investigar regimes alternativos para a otimização da eficácia e da segurança da terapia antirretroviral em pacientes cuja carga viral está suprimida.

Métodos: Revisão sistemática das bases eletrônicas EMBASE, Cochrane CENTRAL, Pubmed via MEDLINE, Scielo, LILACS, Scopus, Web of Science, Clinical trials, Google Scholar e Banco de teses e dissertações da Capes. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que reportavam o uso do primeiro tratamento após o diagnóstico e cujos pacientes tiveram a carga viral suprimida no momento da randomização. Os desfechos estudados foram as contagens de células T CD4, da carga viral, e a toxicidade.

Resultados: Foram recuperados 5.094 registros, sete artigos foram incluídos na revisão sistemática e quatro na metanálise. Foram incluídos 4.140 pacientes, que tinham entre 30 e 50 anos e sistema imunológico preservado. Não houve diferença significativa entre os grupos tratados com TAF (tenofovir alafenamida fumarato) ou TDF (tenofovir disoproxil fumarato) quanto à supressão da carga viral [RR=1,09 (IC 95%: 0,85 – 1,39)]. Houve, porém, maior probabilidade de incidência de efeitos adversos no grupo que permaneceu em uso de TDF [RR=1,11 (IC 95%: 1,02 – 1,20)].

Conclusão: Houve uma associação fraca que sugere a não inferioridade da substituição de TDF por TAF no tratamento de pacientes virologicamente suprimidos. A busca por regimes alternativos está voltada para a substituição de drogas tradicionais por inovadoras e para a alteração do número de drogas do esquema.

Palavras-chave: terapia antirretroviral, eficácia, segurança, HIV

ABSTRACT

Background: Antiretroviral therapy is highly effective, but causes several adverse reactions, which may lead to non-adherence to therapy. It is necessary to study new options for the drug treatment of HIV infection.

Objective: To investigate alternative regimens to optimize the efficacy and safety of antiretroviral therapy in patients whose viral load is suppressed.

Methods: Systematic review of the electronic databases EMBASE, Cochrane CENTRAL, Pubmed via MEDLINE, SciELO, LILACS, Scopus, Web of Science, Clinical trials, Google Scholar and Database of theses and dissertations of Capes. We included randomized clinical trials that reported on the first treatment after diagnosis, and whose patients had suppressed viral load at the time of randomization. The outcomes studied were CD4 cell count, viral load and toxicity.

Results: 5,094 records were retrieved, seven articles were included in the systematic review and four in the meta-analysis. The review included 4,140 patients, who were between 30 and 50 years old and had a preserved immune system. There was no significant difference between groups treated with TAF (tenofovir alafenamide fumarate) and TDF (tenofovir disoproxil fumarate) regarding viral load suppression [RR = 1.09 (95% CI: 0.85 - 1.39)]. There was a higher probability of incidence of adverse events in the group that remained using TDF [RR = 1.11 (95% CI: 1.02 - 1.20)].

Conclusion: There was a weak association that suggests the non-inferiority of TDF replacement by TAF in the treatment of virologically suppressed patients. The search for alternative regimens is aimed at replacing traditional drugs with innovative ones and changing the number of drugs in the scheme.

Keywords: antiretroviral therapy, efficacy, safety, HIV

Lista de ilustrações

Figura 1: Fluxograma da busca na literatura

Figura 2: Gráfico da avaliação do risco de viés da Cochrane

Figura 3: Comparação da manutenção da supressão viral entre os grupos tenofovir alafenamida fumarato e tenofovir disoproxil fumarato (análise por protocolo)

Figura 4: Comparação da manutenção da supressão viral entre os grupos tenofovir alafenamida fumarato e tenofovir disoproxil fumarato (análise por intenção de tratar)

Figura 5: Comparação da incidência de efeitos adversos entre os grupos tenofovir alafenamida fumarato e tenofovir disoproxil fumarato (análise por protocolo)

Figura 6: Comparação da incidência de efeitos adversos entre os grupos tenofovir alafenamida fumarato e tenofovir disoproxil fumarato (análise por intenção de tratar)

Lista de tabelas

Tabela 1: Características principais dos estudos incluídos

Tabela 2: Avaliação do risco de viés da Cochrane

Lista de abreviaturas e siglas

Drogas usadas no tratamento da infecção por HIV

3TC: lamivudina

ATV: atazanavir

AZT: zidovudina

DTG: dolutegravir

EFV: efavirenz

FTC: emtricitabina

RPV: rilpivirina

TAF: tenofovir alafenamida fumarato

TDF: tenofovir disoproxil fumarato

Demais abreviaturas

AIDS: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

CD4: cluster of differentiation 4

HIV: vírus da imunodeficiência humana

OMS: Organização Mundial da Saúde

UNAIDS: Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS

Sumário

1. APRESENTAÇÃO	11
1.1. HIV e AIDS	11
1.2. HIV no mundo e no Brasil	12
1.3. Manejo do HIV	12
1.4. Eficácia e segurança	14
1.5. Desafio 90-90-90	16
2. INTRODUÇÃO	18
3. MÉTODO	20
3.1. Protocolo	20
3.2. Intervenções avaliadas	20
3.3. Desfechos de otimização	20
3.4. Critérios de elegibilidade	20
3.5. Métodos de busca para identificação dos estudos	21
3.6. Coleta de dados e análise	22
3.7. Extração de dados e procedimentos	22
3.8. Avaliação de risco de viés	23
3.9. Análise de dados	23
4. RESULTADOS	24
4.1. Resultado da busca	24
4.2. Características dos estudos incluídos	24
4.3. Contexto e participantes	25
4.4. Intervenções e comparadores	25
4.5. Risco de viés	28
4.6. Efeitos das intervenções	29
4.7. Comparações e desfechos	30
4.7.1. Comparação TAF <i>versus</i> TDF	30
5. DISCUSSÃO	33
5.1. Sumário dos resultados principais	33
5.1.1. TAF, TDF e ensaios de não inferioridade	33
5.1.2. Alteração da carga de comprimidos	34
5.2. Qualidade da evidência	35

5.3. Comparação com a literatura	36
5.4. Fortalezas e limitações da revisão	37
5.5. Aplicabilidade dos dados.....	39
6. CONCLUSÕES.....	40
7. REFERÊNCIAS	41
APÊNDICE 1 – Estratégias de busca.....	47
(HIV OR Acquired Immunodeficiency Syndrome OR HIV infections OR HIV-1) AND (tenofovir OR TDF OR lamivudine OR 3TC OR emtricitabine OR FTC OR zidovudine OR AZT).....	47
APÊNDICE 2 – Características dos estudos incluídos.....	49
Havlir, 1998.....	49
Gulick 2007	50
Mills, 2015.....	51
Gallant, 2016.....	52
Orkin, 2017	53
DeJesus, 2017	54
Harris, 2017	55
APÊNDICE 3 – Triagem de textos completos	56

1. APRESENTAÇÃO

Pessoas vivendo com HIV são pacientes cuja condição é crônica, porém controlada, e cuja qualidade de vida é similar à da população em geral. Se estas pessoas estão em uso regular de tratamento medicamentoso, podem retardar a progressão da doença, manter o sistema imune íntegro e não correr risco de transmitir o vírus para seus companheiros ou filhos. Contudo, o tratamento antirretroviral (TARV) provoca reações adversas leves e graves, que podem interromper esse equilíbrio. Por esse motivo, muitos pacientes desistem da terapia, ou não têm acesso contínuo a ela, e seu bem-estar pode ser prejudicado. É necessário, portanto, o estudo de novas opções para melhorar o tratamento medicamentoso da infecção por HIV.

Existem diversas maneiras para otimizar um tratamento terapêutico. No caso de uma terapia complexa como a TARV, é possível tanto substituir drogas em um esquema, quanto aumentar ou diminuir o número de componentes deste. O objetivo final dessas alterações é obter ganhos em segurança, sem perder a eficácia dos regimes atuais.

1.1. HIV e AIDS

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) tem sido amplamente estudada ao longo dos últimos 30 anos. Apesar de haver relatos de pacientes que não sofreram a progressão da doença, é provável que todos os indivíduos portadores do vírus passem por esse processo se não forem tratados. (1) Essa progressão diz respeito à deterioração do sistema imunológico, o que caracteriza três estágios: infecção aguda, infecção crônica e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). (2) Essa imunodeficiência tem muitas características definidoras, como a susceptibilidade a doenças oportunistas, ou seja, aquelas que não afetariam alguém com o sistema imune íntegro, e as malignidades advindas desse desequilíbrio, como o sarcoma de Kaposi.

Houve grande esforço dedicado ao estudo do vírus e suas mutações, porém sua biologia é desafiadora. Atualmente circulam os vírus HIV-1 e HIV-2, sendo o primeiro o mais prevalente, e o segundo, menos, concentrado principalmente no

oeste do continente africano (3). No decorrer do texto, apenas a abreviação HIV será usada, referência, portanto, ao vírus mais frequente, isto é, o HIV-1. O que se observa é que a incidência de infecção continua significativamente alta apesar do conhecimento dos meios de transmissão (4). Além disso, a cronificação da doença contribui para a elevação de sua prevalência.

1.2. HIV no mundo e no Brasil

De acordo com os dados de 2016 do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS), 36,7 milhões de pessoas vivem com HIV globalmente (5). No mesmo ano, a AIDS foi responsável pela morte de cerca de um milhão de pessoas. De acordo com dados estimados de 2017, a incidência da doença é maior no continente africano, seguido pelas regiões da Ásia e do Pacífico (4).

Em torno de 43% do número total de novas infecções ocorreram no leste e sudeste da África, contudo, esse indicador decresceu 29% entre os anos de 2010 e 2016. Da mesma forma, na África oeste e central, as novas infecções decresceram em 9% e, no Oriente Médio e no norte da África, em 4% (5). Uma particularidade do oeste da África é a prevalência de até 19% de coinfeções do vírus HIV-1 e HIV-2 (3). As regiões da Ásia e do Pacífico seguiram a mesma tendência, com diminuição de 13% da incidência no mesmo período. Este indicador, contudo, não variou na América Latina, e, na Europa oriental e na África central, aumentou em 60% (4).

No Brasil, o número de adultos infectados com o vírus HIV com idade superior a 15 anos chega a 820.000, com prevalência de 0,6 e incidência de 0,42 por 1.000 pessoas ao ano, segundo dados de 2016. Cerca de 70.000 pessoas iniciaram a TARV no período citado, com retenção ao tratamento, após 12 meses, de 81% (5).

1.3. Manejo do HIV

Existem diversas medidas de controle da doença, como novas terapias de profilaxia pré e pós-exposição, uso de preservativos e circuncisão masculina voluntária. Além disso, são essenciais à contenção da epidemia do vírus medidas sociais para diminuir a estigmatização e aumentar o conhecimento sobre a doença, a melhoria dos serviços de saúde e as ações específicas para populações

vulneráveis. Em mulheres grávidas portadoras do vírus, o manejo da doença é fundamental para impedir a transmissão vertical da mãe para o recém-nascido. Como ainda não há cura, uma medida crucial contra o avanço da doença é o uso da TARV e a garantia de acesso universal a ela.

Anteriormente, o início da terapia era indicado apenas com a redução da contagem de linfócitos CD4, ou seja, com a deterioração da resposta imunológica. Desde 2013, a TARV não é mais reservada aos estágios mais avançados da doença, e sim, indicada a todos os pacientes diagnosticados, independentemente da contagem de CD4 (6). Foi reportado que, se a TARV for iniciada em tempo hábil, a expectativa de vida de pessoas vivendo com HIV é similar à do restante da população (7).

Em 2016, 70% das pessoas vivendo com HIV tinham conhecimento de sua condição, 53% das quais estavam fazendo uso da TARV, e apenas 44% haviam alcançado supressão da carga viral (4). Estima-se que 95% das pessoas que atualmente estão recebendo a TARV residam em países de baixa e média renda e que sua maioria esteja em uso da primeira linha de terapia (8). No Brasil, não é conhecida a porcentagem de pessoas vivendo com HIV que têm conhecimento de sua condição, entretanto, no mesmo período, o Brasil alcançou cobertura de tratamento de 60%, ultrapassando a média mundial, o que conduz à estimativa de que 54% das pessoas vivendo com HIV no país tenham a carga viral suprimida (4).

A TARV é composta tradicionalmente de um regime de três drogas: *backbone*, isto é, duas drogas da classe terapêutica Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (NRTI) [ex. zidovudina (AZT) e tenofovir (TDF)], e um terceiro elemento. A droga acompanhante pode ser um Inibidor da Transcriptase Reversa Não Análogo de Nucleosídeos (NNRTI) [ex. efavirenz (EFV) ou nevirapina] ou um Inibidor de Protease [ex. atazanavir (ATZ), darunavir ou lopinavir, os quais são usados em conjunto com o ritonavir, que é potencializador deles]. Os inibidores de integrase [dolutegravir (DTG) ou raltegravir] também integram essa lista de possíveis terceiros agentes (9).

Em 2016, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou que o tratamento de primeira linha para o HIV fosse composto de: tenofovir + [lamivudina ou emtricitabina] + [efavirenz ou dolutegravir] (10).

O momento do início da terapia pode definir seu sucesso. A intervenção durante a fase aguda da infecção por HIV reduz o estabelecimento de reservatórios virais no corpo, limita a variedade de vírus resistentes e preserva o sistema imunológico (11). Reservatórios virais são formados por agentes que “se escondem” no sistema nervoso central ou no trato genital masculino, por exemplo. Sendo assim, a infecção pode persistir apesar da supressão da carga viral plasmática com TARV (12). Estima-se que, se a terapia for iniciada dentro de 40 dias da data estimada de infecção, ocorre um aumento significativo da razão de células CD4/CD8, o que resulta em melhor prognóstico (13). No entanto, apesar de ser o momento ideal, tratar um paciente na fase aguda da infecção é muito raro.

A decisão de quais drogas compõem as combinações de tratamento é feita por médicos de acordo com as particularidades de cada paciente e embasada pelas diretrizes nacionais. Pacientes residentes em países de baixa e média renda geralmente precisam esperar que os novos regimes sejam recomendados pela OMS ou por seus próprios países para que haja disponibilidade de formulações de drogas genéricas (9).

A recomendação de tratamentos por órgãos internacionais é, por conseguinte, fundamental para guiar a resposta global contra a AIDS. Muitos parâmetros podem ser usados para orientar a formulação de uma diretriz terapêutica, como o custo do tratamento e sua tolerabilidade, no entanto alguns pontos são constantes, como as evidências sobre eficácia e segurança.

1.4. Eficácia e segurança

É necessário acompanhar a resposta ao tratamento com consultas e exames laboratoriais. Os resultados de eficácia esperados são o aumento da contagem de linfócitos T CD4 e a diminuição da concentração plasmática do vírus. A segurança proporciona a manutenção do tratamento, isto é, o monitoramento de efeitos adversos, que podem atrapalhar a adesão dos pacientes.

Apesar de a contagem de CD4 não ser mais um fator condicional para início do tratamento em diversos países, é essencial que esse exame seja realizado nesse momento, uma vez que o prognóstico do paciente é influenciado por ele (12).

Demonstrou-se que pacientes com baixa contagem de CD4 têm o risco de morte aumentado e que a determinação de CD4 orienta as decisões de triagem e profilaxia de infecções oportunistas (14,15). Além disso, esse parâmetro pode ajudar a priorizar o cuidado clínico de pacientes que iniciam a TARV tardiamente, apresentam falha no tratamento ou retomam a terapia após interrupção (16).

O monitoramento da carga viral tem ganhado cada vez mais importância com a indicação de tratamento independentemente da contagem de CD4. Esse indicador também é fator determinante de mortalidade associada ao HIV, já que aponta a falha virológica antes da deterioração clínica e imunológica do paciente. Além disso, mostra a necessidade de se dar maior suporte à adesão e de se realizarem testes de genotipagem para verificação de possível resistência viral (17,18). Esse procedimento, todavia, tem alto custo de manutenção, o que impede seu uso como principal teste de monitoramento em países de baixa e média renda (19).

Nesse contexto, os conceitos de falha de tratamento e de falha virológica muitas vezes são confundidos. O primeiro caracteriza qualquer razão que tenha levado o paciente a interromper a terapia e o último especifica que o tratamento não promoveu a supressão viral, isto é, a diminuição da carga viral plasmática a níveis considerados indetectáveis. É necessário também destacar que os pontos de corte considerados como “indetectáveis” foram alterados com o tempo e com o desenvolvimento tecnológico. O risco de falha terapêutica é constante, pois o tratamento é complicado, pode sofrer alterações ao longo da vida do paciente e, em alguns cenários, pode ocorrer a falta de medicamentos.

O monitoramento da segurança da TARV observa a incidência e a variedade de eventos adversos. A toxicidade ainda é uma das principais barreiras entre o paciente e o tratamento. Em recente revisão, foi descrita a associação entre a ocorrência de efeitos adversos e a não adesão à TARV. Alguns dos principais empecilhos ao início da terapia são o trauma e as restrições relacionadas ao fato de a terapia ser vitalícia. O tratamento foi associado a trauma psicológico e sofrimento emocional. Além disso, reações adversas visíveis podem atrapalhar rotinas diárias, ameaçar a divulgação do diagnóstico e causar constrangimento em público, o que pode aumentar o fardo psicológico e emocional trazido pela doença. Esse sofrimento exacerba a autoestigmatização e baixa a autoestima dos pacientes. Exemplos de

reações adversas visíveis incluem excesso de sudorese, escurecimento da pele, odores corporais, perda/ ganho de peso. Por outro lado, o sofrimento psicológico referido por pacientes aborda a lembrança de estar doente, a sensação de estar sendo morto por tomar os medicamentos, e até mesmo de delirar. (20)

Em razão desse quadro, fazem-se necessárias estratégias de otimização da TARV não só para os indivíduos recém-diagnosticados, mas principalmente para aqueles que já iniciaram a terapia e esperam alcançar a supressão da carga viral e o consequente sucesso terapêutico a longo prazo. Algumas alternativas de otimização possíveis são a redução do número de comprimidos, dos efeitos adversos ou do custo.

1.5. Desafio 90-90-90

A comunidade mundial tem sido mobilizada pelo propósito de erradicar a AIDS e prover tratamento para todos os que são diagnosticados. Em 2014, foi lançado o desafio 90-90-90 pela UNAIDS com o objetivo de erradicar a doença até o final de 2030. Para cumprir essa meta, é necessário que, até 2020, 90% de todos os portadores do vírus tenham sido diagnosticados; 90% dos pacientes que conhecem sua condição estejam em uso da TARV; e 90% das pessoas em tratamento tenham a carga viral suprimida. É alarmante que cerca de 36,9 milhões de pessoas globalmente precisem da TARV e que quase metade delas não tenha acesso ao tratamento, pois isso mantém a taxa de infecção alta (21).

Acredita-se que a crescente cobertura de tratamento pode contribuir para a eliminação da AIDS. Como exemplo, já foi provado que o uso adequado da TARV previne a transmissão do vírus em casais sorodiscordantes (22). A teoria de que quanto maior a porcentagem de pacientes tratados e com virologia suprimida menor a taxa de transmissão é conhecida como Tratamento como Prevenção. Esse conceito tem consideráveis implicações na saúde pública, pois a redução da incidência de novos casos e a melhoria da saúde dos pacientes portadores do vírus podem alterar o rumo da epidemia global.

Tendo em vista os empecilhos ao sucesso terapêutico de pacientes em uso da TARV, esta dissertação é composta por um único capítulo, que trata da

investigação de esquemas de antirretrovirais alternativos, com o objetivo de verificar a otimização da eficácia e da segurança em relação àqueles recomendados pela OMS como primeira linha de tratamento.

2. INTRODUÇÃO

A epidemia de AIDS mudou a forma de discussão das doenças sexualmente transmissíveis, na década de 80 (23). Houve grande dedicação da comunidade científica ao estudo da infecção por HIV até o desenvolvimento dos primeiros antirretrovirais e dos meios de prevenção. Como consequência da falta de informação nos primeiros anos da epidemia, permanece na sociedade grande preconceito e estigma contra pessoas que vivem com HIV/AIDS.

A distribuição mundial da carga da doença demonstra a magnitude do problema. A maioria dos novos casos em 2017 está localizada em países do leste e do sudeste da África, ainda que com tendência à diminuição, ao passo que a Europa oriental e a Ásia central tiveram aumento de 60% na incidência entre 2010 e 2016 (4). Estima-se que 70% das pessoas vivendo com HIV já tenham sido diagnosticadas; 53% estejam em uso de terapia; e 44% dos pacientes tratados tenham alcançado a supressão da carga viral em 2016 (4).

Existem variadas intervenções no combate à doença, com a consequente diminuição de incidência. Atualmente a TARV é bastante eficaz em promover a supressão viral, o que, por sua vez, preserva o sistema imune, de forma que o desenvolvimento da doença é desacelerado (11). A toxicidade da terapia, no entanto, é um grande empecilho para a adesão e para a retenção no tratamento, fatores essenciais ao sucesso terapêutico (20).

Tal êxito se inicia com a implementação adequada da TARV e com a retenção dos pacientes no tratamento. O estudo da primeira linha da TARV é extenso, principalmente para pacientes *naive*, ou seja, virgens de tratamento. Em metanálise de 144 estudos, foi constatado que a TARV está aquém do ideal a longo prazo e que interferir quando a carga viral é <100.000 cópias/ml é a melhor indicação. Além disso, na busca de alternativas terapêuticas, foi constatado que os inibidores de integrase, como dolutegravir ou raltegravir, são os mais apropriados para a terceira droga do regime (24). Essa informação foi confirmada por duas outras revisões, que buscaram melhores alternativas de tratamento, e o dolutegravir foi sugerido como terceira droga de escolha (25,26).

A UNAIDS considera o propósito de eliminar a AIDS uma dívida com todos os pacientes que faleceram em decorrência da doença (21). A organização propôs uma ação internacional denominada Desafio 90-90-90, cuja ambição é erradicar a AIDS até 2030. Para tanto, é necessário que, até 2020, 90% das pessoas infectadas tenham sido diagnosticadas; 90% dos pacientes que conhecem sua condição usem a TARV; e 90% dos indivíduos tratados tenham sucesso terapêutico, isto é, a supressão da carga viral.

É importante que pacientes em supressão virológica mantenham sucesso terapêutico, porém um grande número de fatores pode afetar esse equilíbrio, como a interação com outros medicamentos de uso crônico, o desenvolvimento de resistência viral e os efeitos adversos, que podem se manifestar ao longo dos anos em TARV. É necessário, portanto, o estudo de melhores, mais eficazes e seguras alternativas para pacientes virologicamente suprimidos.

O objetivo deste trabalho é investigar regimes de tratamento alternativos aos propostos pela OMS em 2016 para a otimização de sua eficácia e segurança em pacientes cuja carga viral está suprimida.

3. MÉTODO

3.1. Protocolo

O presente estudo se trata de uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, e foi registrada na plataforma PROSPERO sob o número CRD42017077955. A pergunta de pesquisa busca responder quais esquemas de TARV têm melhor perfil de eficácia e segurança em comparação com os regimes recomendados pela OMS para pacientes com carga viral suprimida.

3.2. Intervenções avaliadas

Pelo menos um dos braços de tratamento deveria conter um dos seguintes *backbones* na terapia de indução: (TDF+3TC) ou (TDF+FTC) ou (AZT+3TC), que são os *backbones* recomendados pela OMS para a terapia de primeira linha. (10) O terceiro agente do braço da intervenção não foi especificado previamente, nem os regimes comparadores, que poderiam ser compostos de um a cinco drogas em doses fixas combinadas ou em comprimidos separados.

3.3. Desfechos de otimização

Os desfechos estudados foram: a contagem de CD4, de forma a acessar a condição da resposta imunológica do paciente; a contagem de carga viral, para avaliar a continuidade da supressão virológica plasmática; e a toxicidade dos tratamentos, medida pela incidência de efeitos adversos. Todos os desfechos foram considerados como sendo dicotômicos: número de pacientes com contagem de CD4 superior a 500 células/ul ou inferior a esse parâmetro, presença ou ausência de supressão viral e presença ou ausência de efeitos adversos.

3.4. Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos com as seguintes características: ensaios clínicos randomizados que reportavam o uso do primeiro tratamento após o diagnóstico. Na ausência dessa informação, esse critério foi definido pela ausência de falha terapêutica ou de resistência viral. A população de estudo deveria ser de pacientes

que já estavam com a carga viral suprimida no momento da randomização. Além disso, o delineamento desses ensaios deveria ser composto de um período de indução, seguido de randomização e de um período de manutenção do tratamento. O período de indução foi definido como o tempo em que o paciente já estava em uso de terapia, durante o qual sua carga viral foi suprimida.

Estudos em inglês, português e espanhol foram incluídos. Para serem elegíveis, os estudos precisavam relatar ao menos um dos desfechos primários como objetivo principal da investigação. O período de publicação não foi considerado critério de exclusão.

Os critérios de exclusão foram: estudos cujo objetivo principal era avaliar a melhora de eventos adversos específicos; pacientes que já tiveram falha terapêutica ou que já fizeram uso prévio e interromperam o tratamento (ex. profilaxia pós-exposição); aqueles infectados com HIV-2 ou coinfectados com HIV-1 e HIV-2; coinfeções como hepatite B ou C ou tuberculose; estudos cuja população fosse composta de crianças, mulheres grávidas, idosos ou unicamente de adolescentes; pacientes com infecção crônica, avançada ou com complicações associadas à AIDS (incluindo doenças oportunistas); uso concomitante de imunomoduladores; estudo de escalonamento de doses e de farmacocinética; e ensaios do tipo *cross-over*, de forma a evitar um fator de confundimento.

3.5. Métodos de busca para identificação dos estudos

As bases eletrônicas pesquisadas foram: EMBASE, Cochrane CENTRAL, MEDLINE via Pubmed, Scielo, LILACS, Scopus e Web of Science. As bases Clinical trials, Google Scholar e Banco de teses e dissertações da Capes foram consideradas literatura cinzenta, ou seja, não publicada em revistas indexadas. As buscas foram realizadas entre abril e maio de 2017. A estratégia de busca usada para a base de dados Pubmed e adaptada para as demais bases é descrita:

("HIV" [tiab] OR "HIV" [mesh] OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome" [tiab] OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome" [mesh] OR "HIV infections" [mesh] OR "HIV infections" [tiab] OR "HIV-1" [mesh] OR "HIV-1" [tiab]) AND ("adult" [tiab] OR "adult" [mesh] OR "people" [tiab] OR "persons" [mesh] OR "persons" [tiab]) AND

("tenofovir" [mesh] OR "tenofovir" [tiab] OR "TDF" [tiab] OR "lamivudine" [mesh] OR "lamivudine" [tiab] OR "3TC" [tiab] OR "emtricitabine" [mesh] OR "emtricitabine" [tiab] OR "FTC" [tiab] OR "zidovudine" [mesh] OR "zidovudine" [tiab] OR "AZT" [tiab]) AND ("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" [tiab] OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" [mesh] OR "CD4 Lymphocyte Count" [tiab] OR "CD4 Lymphocyte Count" [mesh] OR "Viral Load" [mesh] OR "Viral Load" [tiab]) AND ("Randomized Controlled Trial" [tiab] OR "Randomized Controlled Trial" [mesh] OR "Clinical Trial" [tiab] OR "Clinical Trial" [mesh] OR "randomized controlled trial" [pt] OR "controlled clinical trial" [pt] OR "randomized" [tiab] OR "placebo" [tiab] OR "clinical trials as topic" [mesh: noexp] OR "randomly" [tiab] OR "trial" [ti])

Nessa estratégia, foram incluídos os termos da pergunta de pesquisa e o filtro desenvolvido pela organização Cochrane para recuperar ensaios clínicos randomizados (27). Os autores dos artigos cujos relatos completos não puderam ser recuperados foram contatados por *e-mail*. As listas de referências dos estudos incluídos foram avaliadas, a fim de se verificarem registros que possivelmente pudessem atender aos critérios de inclusão.

3.6. Coleta de dados e análise

Ao selecionar os estudos, os colaboradores (CF, GB, FM, AF) avaliaram se os registros recuperados estavam enquadrados nos critérios descritos anteriormente. O processo de seleção foi feito de forma pareada e independente e seguiu a ordem: triagem de títulos e resumos, leitura de textos completos e eleição dos artigos que compuseram a presente revisão. Desacordos foram resolvidos por consenso ou pela intervenção de um terceiro revisor.

3.7. Extração de dados e procedimentos

Os dados foram extraídos de forma independente e, em seguida, os revisores (CF, RB) conferiram sua congruência. As discrepâncias também foram discutidas e resolvidas por consenso ou pela intervenção de um terceiro revisor.

As variáveis de interesse incluíram: autor e data de publicação; delineamento de estudo; número de participantes; regimes de TARV usados nas terapias de

indução e manutenção; períodos de indução e de manutenção; tempo de seguimento; se havia menção de infecção recente; se o ensaio era de não inferioridade; características dos pacientes no início do estudo; limiar de carga viral usado para definir supressão virológica; financiamento do estudo; incidência de efeitos adversos, e informações adicionais providas pelos estudos.

3.8. Avaliação de risco de viés

A avaliação da qualidade dos estudos incluídos foi realizada de forma pareada e independente com base na ferramenta Risco de Viés da Cochrane para Ensaio Clínicos Randomizados (28).

3.9. Análise de dados

Os estudos foram investigados quanto à contagem de CD4 e carga viral no momento da randomização e ao final do tempo de seguimento, sendo ambas as variáveis consideradas como medidas de eficácia do tratamento. A medida de segurança foi a incidência de efeitos adversos, de forma a garantir a homogeneidade dos dados.

A heterogeneidade para os defechos estudados foi avaliada por meio da estatística I^2 , que indica: baixa heterogeneidade com porcentagem entre 0 e 50%; heterogeneidade média entre 50 e 75%; e considerável, se acima de 75%. Se houvesse estudos suficientes para a avaliação de viés de publicação, isto é, dez ou mais, os autores planejavam verificar o gráfico de funil e de testes estatísticos, como o de Egger. (27)

Para síntese de dados, os autores usaram a análise de efeitos fixos pelo método de Mantel e Haenzel. Entretanto, o modelo randômico pelo método de DerSimonian e Laird não foi descartado, sendo usado para confirmar os resultados gerados. A heterogeneidade foi aferida pelo inverso da variância do modelo de efeitos fixos. Todas as análises estatísticas foram feitas usando o pacote estatístico STATA Versão 15.

4. RESULTADOS

4.1. Resultado da busca

Foram recuperados 5.094 registros nas bases de dados pesquisadas. Somente um estudo foi incluído por contato com autores. Após a avaliação dos 79 textos selecionados para leitura completa, 72 foram excluídos, sete foram incluídos na revisão sistemática (29–35) e quatro (31–34), na metanálise (Figura 1). A Tabela 1 contém a descrição das principais informações dos estudos escolhidos, e o Apêndice 2 apresenta as características completas dos estudos incluídos.

Com a leitura de textos completos, 26 artigos foram excluídos, por não apresentarem o tratamento ou *backbone* de interesse; 12 não eram ensaios clínicos randomizados; 13 não apresentaram período de indução; 14 eram compostos por populações específicas, que poderiam introduzir vieses; e sete não apresentavam os desfechos primários como objetivo principal da investigação (Apêndice 3).

4.2. Características dos estudos incluídos

O tempo de seguimento médio dos ensaios clínicos randomizados foi de 75,5 semanas, com variação entre 24 e 96 semanas. A maioria das investigações recebeu financiamento privado. Quanto à forma de dispensação das drogas, cinco forneceram doses fixas combinadas aos pacientes, um forneceu o esquema em comprimidos separados e um, de forma mista. Dois estudos definiram supressão viral como carga viral inferior a 200 cópias de RNA HIV/ml, já outros foram mais conservadores ao fixar esse valor em menos que 50 cópias/ml, ou até com menos de 40 cópias/ml.

No que se refere ao período de investigação, somente um estudo era composto por três braços de tratamento; os demais artigos tinham dois braços de comparação, sendo que o braço de controle tinha o mesmo regime do período da indução. Os quatro estudos incluídos na metanálise foram de não inferioridade, característica não compartilhada pelos outros.

Os estudos incluídos na metanálise foram os únicos que descreveram os efeitos adversos estudados, que incluíam porcentagem de mudança na densidade mineral óssea do quadril e da coluna vertebral, efeitos específicos atribuídos ao

efavirenz, mudanças no *clearance* de creatinina sérica e outros marcadores de função renal e metabólicos.

4.3. Contexto e participantes

Foram incluídos na presente análise 4.140 pacientes. Em geral, os estudos foram conduzidos na América do Norte e na Europa, e os 4 estudos da metanálise (31–34) foram multicêntricos. Os pacientes tinham entre 30 e 50 anos no momento da randomização e seu sistema imunológico estava preservado (número satisfatório de células CD4) (Tabela 1). A maioria das investigações verificou se a função renal estava comprometida antes da randomização e não reportou critérios de exclusão. Aqueles que reportaram fizeram menção de resistência às drogas de intervenção; uso concomitante de inibidores de bomba de prótons, de rifampicina, de erva de São João ou de suplementos de alho; gravidez; comprometimento renal, entre outros (Apêndice 2).

4.4. Intervenções e comparadores

Dois estudos analisaram o *backbone* (AZT+3TC): um deles comparou indinavir (IDV), (AZT+3TC) e (IDV+AZT+3TC), e o outro comparou um regime quádruplo de nucleosídeos (AZT+3TC+ABC+TDF) contra um regime contendo efavirenz (AZT+3TC+ABC+EFV) (30). Os quatro artigos incluídos na metanálise compararam regimes contendo (TAF+FTC) com aqueles com (TDF+FTC). Houve o emprego de diversos terceiros agentes, muitas vezes potencializados, como ATV, EVG, EFV e rilpivirina (RPV) (Tabela 1). Outro estudo ainda apresentou os seguintes braços de comparação: (TDF+FTC/3TC+ATV/r) *versus* (TDF+FTC/3TC+ATV), na tentativa de simplificar o tratamento.

Figura 1: Fluxograma da busca na literatura

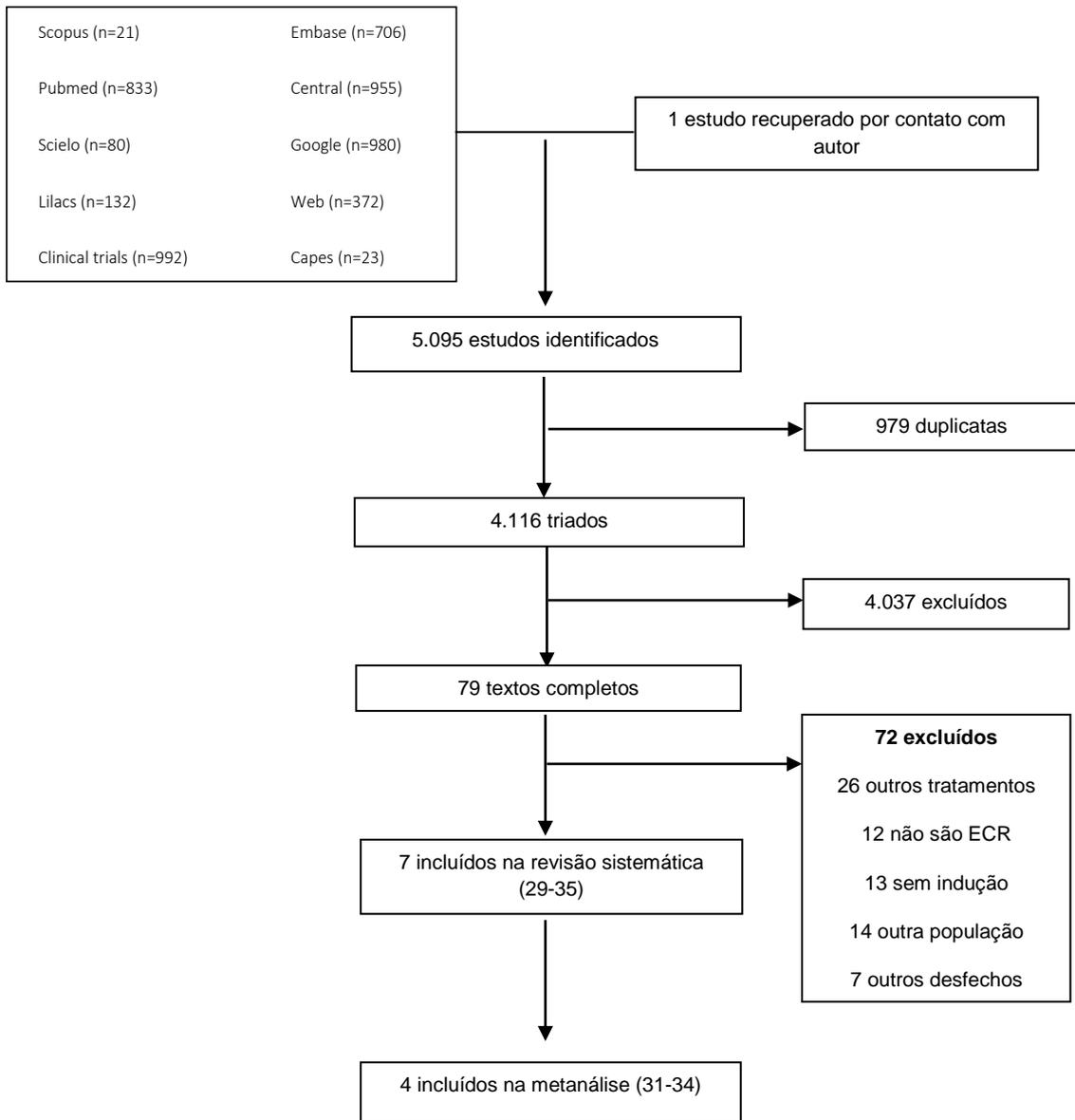


Tabela 1: Características principais dos estudos incluídos (*valor em log₁₀)

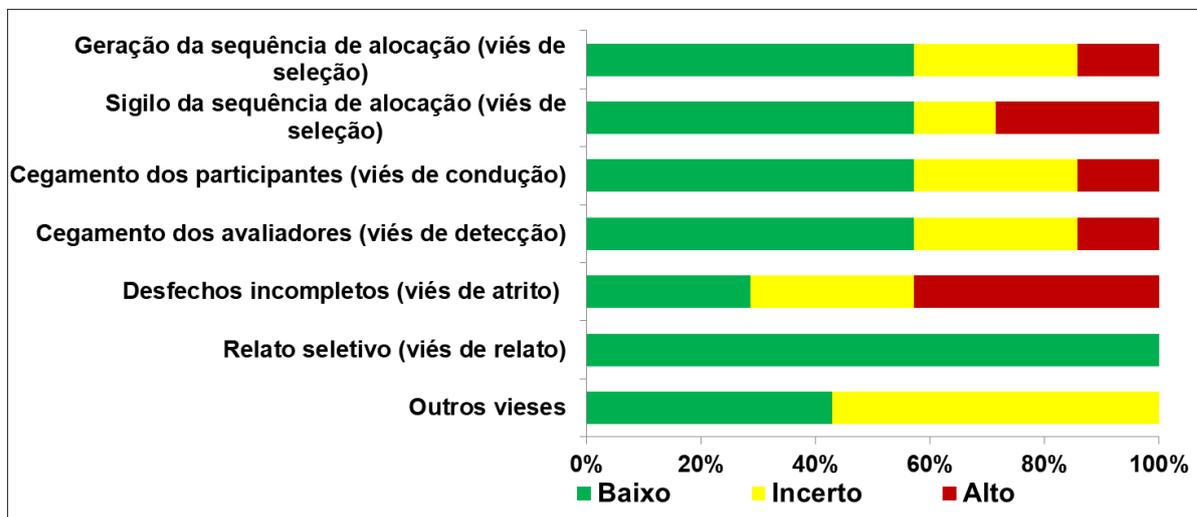
Autor, ano	Delineamento	É estudo de não-inferioridade	Amostra Indução	Indução	Período de indução (semanas)	Manutenção, intervenção	Amostra Manutenção. intervenção	Manutenção, comparador	Amostra Manutenção. comparador	Período de manutenção (semanas)	Idade, (DP)	CD4 (células/ul)	Carga viral (cópias/ml)
Havir, 1998 (29)	Duplo-cego	Não	316	(AZT+3TC)	24	(AZT+3TC)+IDV	106	AZT+3TC	103/107	8	37	448	4,1*
Gulick, 2007 (30)	Aberto	Não	170	(AZT+3TC+ABC)	8	(AZT+3TC+ABC)+TDF	85	(AZT+3TC+ABC)+EFV	85	79	39 (9)	485	1,44*
Mills, 2015 (31)	Aberto	Sim	1436	(TDF+FTC)	96	(TAF+FTC)+EVG/c	959	(TDF+FTC)+3º agente	477	48	40,5	668.5	704,5
Gallant, 2016 (32)	Duplo-cego	Sim	663	(TDF+FTC)	24	(TAF+FTC)+3º agente	333	(TDF+FTC)+3º agente	330	48	48,5	643.5	-
Orkin, 2017 (33)	Duplo-cego	Sim	630	(TDF+FTC)	24	(TAF+FTC)+RPV	316	(TDF+FTC)+RPV	314	48	45	670.5	309,5
DeJesus, 2017 (34)	Duplo-cego	Sim	875	(TDF+FTC)	24	(TAF+FTC)+RPV	438	(TDF+FTC)+RPV	437	48	48,5	669.5	431
Harris, 2017 (35)	Aberto	Não	50	(TDF+FTC/3TC)	44,1	(TDF+FTC/3TC) + ATV/r	25	(TDF+FTC/3TC) + ATV	25	48	47	570	<40

4.5. Risco de viés

Tabela 2: Avaliação de risco de viés da Cochrane

Estudo	Viés de seleção		Viés de performance		Viés de detecção	Viés de atrito	Viés de relato	Outros vieses
	1- Geração da sequência de alocação	2- Sigilo da alocação	3- Cegamento de profissionais e participantes	4- Cegamento dos avaliadores de desfecho	5- Desfechos incompletos	6- Relato de desfecho seletivo	7- Outras fontes de vieses	
Havliř, 1998 (29)	Alto	Baixo	Incerto	Incerto	Alto	Baixo	Baixo	
Gulick, 2007 (30)	Incerto	Alto	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	
Mills, 2015 (31)	Baixo	Incerto	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Incerto	
Gallant, 2016 (32)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	
Orkin, 2017 (33)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Incerto	
DeJesus, 2017 (34)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Incerto	
Harris, 2017 (35)	Incerto	Alto	Baixo	Alto	Alto	Baixo	Baixo	

Figura 2: Gráfico de avaliação do risco de viés da Cochrane



A avaliação da Figura 2 mostra que quatro estudos tiveram qualidade mediana, com três de sete avaliações de baixo risco de viés. Três estudos incluídos na metanálise tiveram cinco ou seis de sete avaliações de baixo risco. A Tabela 2 revela que a estratificação foi em média 50% para baixo risco. No que se refere à geração de sequência aleatória, um estudo foi considerado de alto risco; dois, como

incertos; e os demais reportaram sequência gerada por computador. Quanto ao sigilo da alocação, apenas três mencionaram a ocultação de alocação por uma central. Sobre o viés de *performance*, quatro estudos reportaram ser duplo-cegos de forma assegurada.

A maioria dos estudos descreveu os motivos para as perdas, porém não havia equilíbrio entre os grupos. Todos tiveram baixo risco de viés de relato, devido à existência de protocolos e pelo fato de os desfechos propostos terem sido revelados. Sobre outras fontes de vieses, quatro estudos foram considerados como de risco de viés incerto, pois financiados pela empresa Gilead, produtora do medicamento TAF (tenofovir alafenamida fumarato).

4.6. Efeitos das intervenções

O desfecho de contagem de CD4 não foi explorado, pois muitos estudos não avaliaram esse parâmetro. Somente um estudo (35) reportou a contagem final de CD4. Os outros estudos mencionaram somente a mudança na contagem.

A supressão viral pôde ser estudada, pois foi possível sintetizar os dados em quatro estudos, que tiveram cinco ou seis avaliações de baixo risco de viés, pela comparação comum de *backbone* contendo TDF *versus* TAF. Somente um estudo reportou o *backbone* (AZT+3TC), e outro, apesar de incluí-lo, também inclui em ambos os braços a droga abacavir (ABC), impossibilitando a metanálise. Uma das investigações inovou em relação às demais por tentar a simplificação do tratamento. Contudo, como o *backbone* é o mesmo nos braços de comparação, e também não foi possível incluí-lo na metanálise. Portanto, para a síntese de medidas, somente a comparação de TDF *versus* TAF foi possível.

As medidas de incidência de efeitos adversos foram usadas para a geração de medida sumária nos mesmos estudos, pela comparação comum de *backbone* contendo TDF com *backbone* contendo TAF. Os detalhes dos eventos adversos estudados estão descritos no Apêndice 2 e incluem principalmente mudanças na densidade mineral óssea no quadril e na espinha vertebral, efeitos relacionados ao efavirenz, marcadores de função renal e marcadores metabólicos em geral.

4.7. Comparações e desfechos

4.7.1. Comparação TAF versus TDF

Figura 3: Comparação da manutenção da supressão viral entre os grupos tenofovir alafenamida fumarato e tenofovir disoproxil fumarato (análise por protocolo)

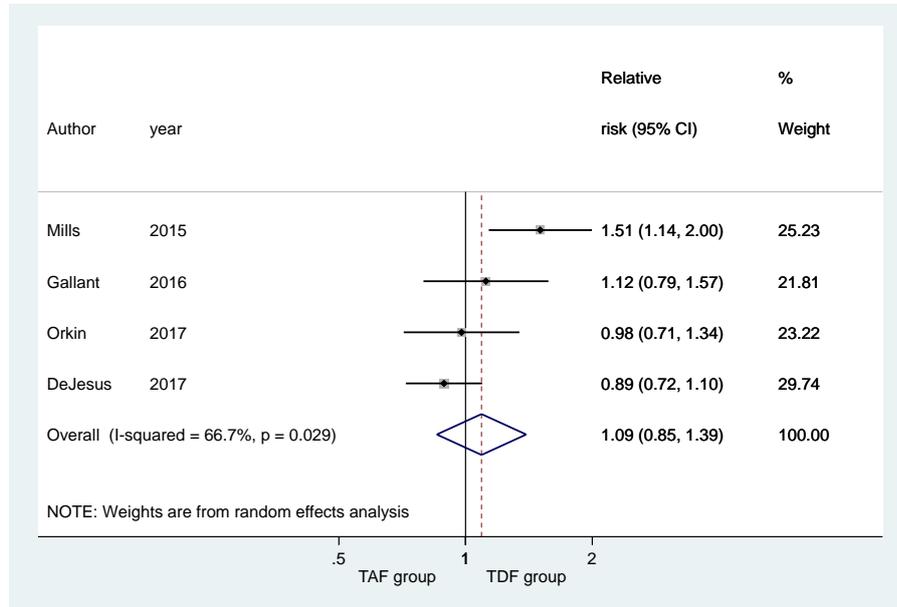


Figura 4: Comparação da manutenção da supressão viral entre os grupos tenofovir alafenamida fumarato e tenofovir disoproxil fumarato (análise por intenção de tratar)

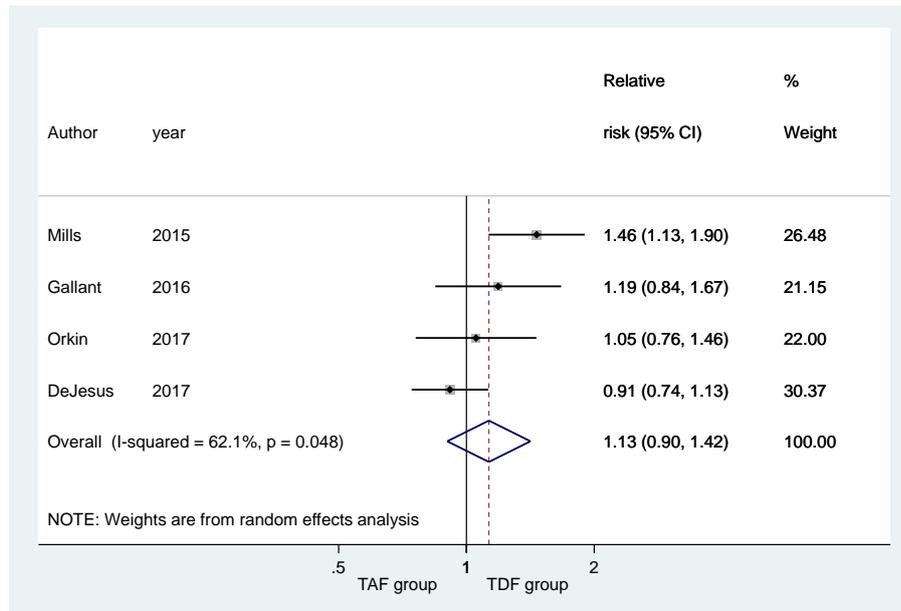


Figura 5: Comparação da incidência de efeitos adversos entre os grupos tenofovir alafenamida fumarato e tenofovir disoproxil fumarato (análise por protocolo).

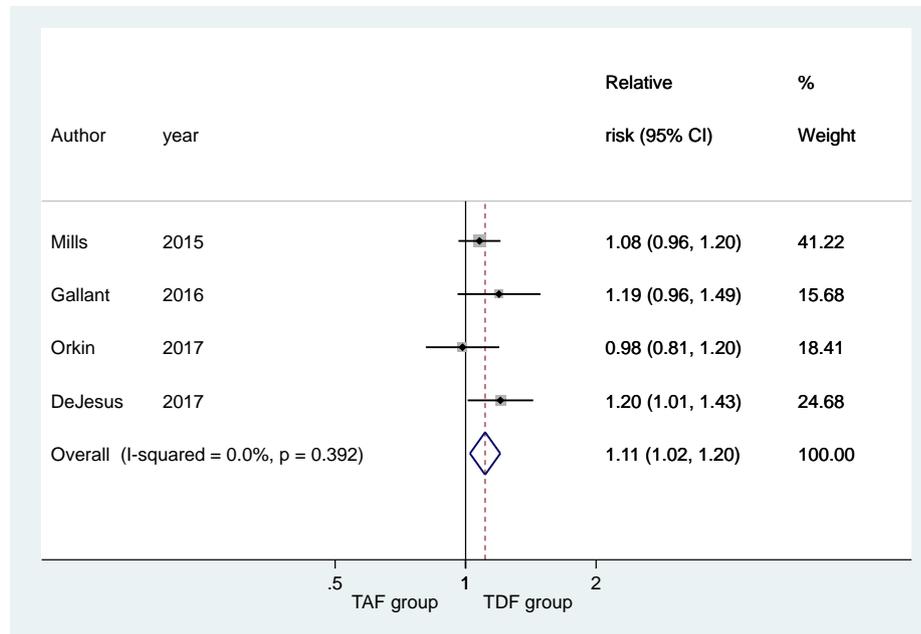
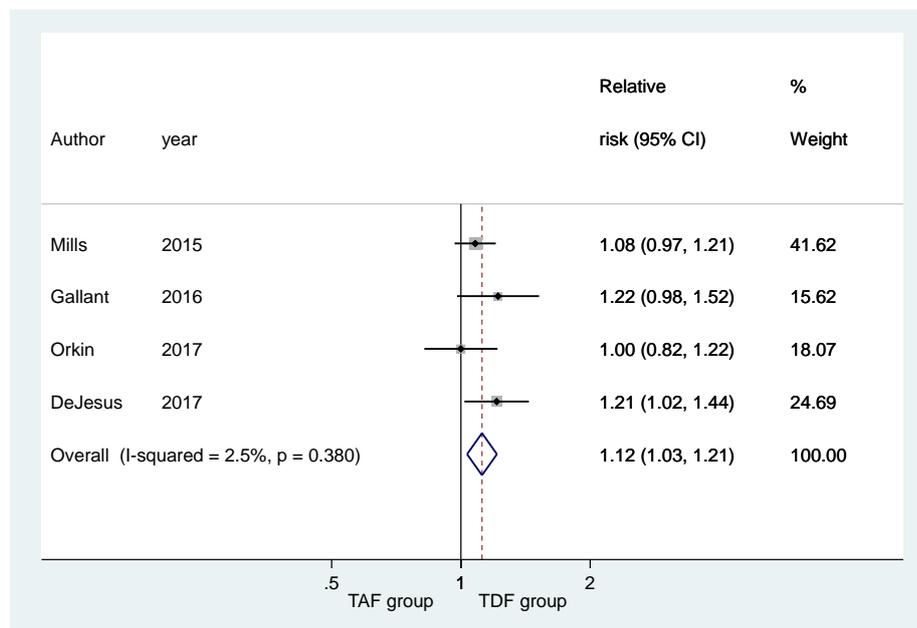


Figura 6: Comparação da incidência de efeitos adversos entre os grupos tenofovir alafenamida fumarato e tenofovir disoproxil fumarato (análise por intenção de tratar)



As metanálises realizadas compararam grupos tratados com TDF e com TAF tanto em análise por intenção de tratar quanto por protocolo. Por se tratar de ensaios de não inferioridade, a análise por intenção de tratar poderia superestimar os resultados, por isso esse efeito foi controlado pela avaliação por protocolo. (30)

Nota-se que o $RR=1,09$ (IC 95%: 0,85 – 1,39) não é estatisticamente significativo, portanto, não é possível saber se a diferença observada entre os grupos é devida a outros fatores que não o acaso (Figura 3). Quando analisados os dados coletados por intenção de tratar, observa-se que essa medida é ligeiramente aumentada (Figura 4). Contudo, como os intervalos de confiança incluíram a linha de nulidade, nenhuma das medidas é considerada estatisticamente significativa. Os tamanhos de amostra dos artigos contribuem de maneira uniforme para a medida sumária. A princípio, essa análise foi calculada usando o modelo de efeitos fixos, porém, dada a heterogeneidade observada, os autores julgaram a análise por efeitos randômicos mais apropriada.

A metanálise da incidência de efeitos adversos revelou $RR=1,11$ (IC 95%: 1,02 – 1,20), mostrando maior probabilidade de novos casos no grupo que permaneceu em uso de TDF (Figura 5). No caso desses estudos, os desfechos analisados foram os de mudança na densidade mineral óssea no quadril e na espinha vertebral e marcadores de função renal. Dada a heterogeneidade nula, o modelo de efeitos fixos foi usado. A análise por intenção de tratar confirma esse resultado, havendo ligeira variação entre as medidas (Figura 6). Essa medida tem significância estatística, porém o limite inferior do intervalo de confiança é muito próximo da linha da nulidade, o que caracteriza uma associação fraca. Se houvesse, por exemplo, uma variação de tamanho de amostra de um dos estudos, essa medida poderia perder significância estatística.

Não foi possível realizar análises de subgrupos, tampouco a verificação de vieses de publicação, devido ao número limitado de estudos.

5. DISCUSSÃO

5.1. Sumário dos resultados principais

Na presente revisão, foram incluídos estudos que investigaram terapias alternativas ao tratamento de primeira linha recomendado pela OMS para pacientes infectados por HIV, com ênfase nos desfechos de eficácia e segurança. O principal achado é a indicação da não inferioridade da substituição de TDF por TAF no tratamento de pacientes virologicamente suprimidos. A metanálise revelou que não houve diferença entre os grupos quanto à supressão viral, ao passo que o grupo que trocou para TAF teve toxicidade reduzida.

5.1.1. TAF, TDF e ensaios de não inferioridade

Foi possível incluir quatro ensaios clínicos randomizados na metanálise, uma vez que todos comparavam TAF *versus* TDF após a randomização. Ambos são pró-drogas de tenofovir, sendo que o TDF é mais antigo e tradicionalmente empregado, e o TAF é uma droga recém-lançada no mercado, cujos dados de longa duração ainda estão sendo coletados. Pró-drogas são aquelas administradas em uma forma conjugada, e que posteriormente são metabolizadas em seus princípios ativos. A diferença de efeito reflete a necessidade do delineamento de não inferioridade: apesar de não haver ganho em eficácia, há algum ganho em segurança. Embora seja uma associação fraca, o comprometimento renal e ósseo causado pelo TDF justifica a necessidade de otimização, uma vez que a terapia antirretroviral é vitalícia.

No delineamento de não inferioridade, os estudos não buscam comprovar superioridade de um tratamento em relação a outro, antes, procuram demonstrar que uma terapia é não inferior a outra, ou não inaceitavelmente pior (36), de acordo com uma margem especificada de antemão. Em inspeção visual à metanálise, é possível perceber que o estudo de Mills destoa dos demais. Uma das possíveis explicações para isso é que Mills adotou a margem de não inferioridade mais larga, porém ainda considerada clinicamente relevante para estudos sobre TARV (37). Individualmente, todos comprovaram a não inferioridade de TAF em relação a TDF,

mesmo com diferentes margens de não inferioridade: 12% (31), 10% (32) e 8% (33,34).

O estudo de Mills também relata a superioridade da troca para o esquema (elvitegravir 150mg + cobicistat 150mg + FTC 200mg + TAF 10mg) em substituição a quatro diferentes regimes baseados em TDF (31). Os autores dessa investigação citaram o viés de relato (por se tratar de um estudo aberto) e o viés de seleção (pacientes que preferiram o regime anterior) como explicação para a frequência maior de efeitos adversos no grupo que trocou para TAF. Em consenso, os quatro estudos relataram melhora da densidade mineral óssea e da função renal após trocar para esquemas com TAF. Os autores admitem a necessidade de dados com maior tempo de seguimento para confirmar suas conclusões.

5.1.2. Alteração da carga de comprimidos

Três artigos foram incluídos somente na revisão e não na metanálise. O estudo mais antigo comparou três braços de terapia: IDV, (AZT+3TC) e (IDV+AZT+3TC). A droga indinavir está sendo descontinuada por causar lipodistrofia, perda de peso, disfunção renal obstrutiva e por interagir com antidepressivos. Dessa forma, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) brasileiro recomenda: “A estavudina, bem como o indinavir, não devem compor esquemas antirretrovirais, de modo que os pacientes adultos em uso dessas drogas deverão ter seus esquemas reestruturados” (38). Essa tentativa, todavia, foi frustrada, pois a retirada parcial da terapia de indução causou um “efeito rebote” viral em 23% dos pacientes (29).

Posteriormente, outra tentativa de otimização foi intensificar a terapia de base, composta pelos nucleosídeos (AZT+3TC+ABC) (nome comercial Trizivir). Esse ensaio foi a continuação de um primeiro, cujo resultado não favoreceu essa combinação. O grupo de pacientes que alcançou a supressão viral com esse regime foi randomizado para a adição de TDF ou de EFV. Não houve diferença entre os regimes intensificados quanto à falha do tratamento, segurança, tolerabilidade, aumento da contagem de células CD4, adesão ou mutações de resistência viral. Em razão disso, os autores propuseram o aprofundamento de estudos com regimes quádruplos (30).

Por outro lado, uma das estratégias de otimização propostas sugere a “despotencialização” do inibidor de protease ATV, isto é, a redução do número de comprimidos do regime (35). De acordo com dados fornecidos pelo autor, (TDF+FTC) era dispensado na forma de dose fixa combinada (nome comercial Truvada), e as demais drogas eram administradas como comprimidos separados. Foi demonstrado que pacientes virológicamente suprimidos em uso de *backbones* contendo TDF, ao trocar de ATV/ritonavir para ATV somente, não sofreram prejuízo de segurança ou eficácia e, adicionalmente, tiveram melhora de função renal.

No que diz respeito às intervenções, ou seja, os *backbones* recomendados pela OMS, o *backbone* do período de indução mais comum foi o (TDF+FTC), porém isso não significa que ele é o mais usado na vida real. Sabe-se que a realização de ensaios clínicos randomizados é de grande custo e geralmente ocorre em países desenvolvidos. Em alguns deles, o uso do FTC já é recomendado pelas diretrizes nacionais. O motivo pelo qual o AZT ainda é recomendado pela OMS é seu amplo uso em países de baixa e média renda. Essa consideração é confirmada quando se verificam os locais de realização dos ensaios (4.3. Contexto e participantes).

5.2. Qualidade da evidência

De maneira geral, observou-se risco de viés mediano nos ensaios clínicos randomizados incluídos nesta revisão. Alguns dos estudos têm delineamento aberto, o que pode atribuir incerteza aos resultados, pois o não cegamento dos avaliadores pode levá-los a favorecer o braço de tratamento do qual esperam melhor resultado. Além disso, uma vez que pacientes e profissionais conhecem o tratamento, podem interpretar excessivamente desfechos subjetivos como efeitos adversos. A ausência de cegamento pode ainda atrapalhar a comparabilidade de perdas e a adesão (40).

Apesar de haver justificativas para a perda de seguimento na maioria dos estudos, os motivos de perda geram incerteza por estarem relacionados aos desfechos estudados. Adicionalmente, todos os estudos comparando TAF e TDF foram considerados de risco incerto, pois financiados pela indústria farmacêutica produtora do TAF, havendo, portanto, risco de conflito de interesses.

Outro ponto importante acerca da qualidade da evidência desse trabalho é a metanálise de quatro estudos de não inferioridade e a confiabilidade desses resultados. Como a eficácia de TARV elevou-se a 70% (31) e 75% (40) nos últimos anos, o espaço para melhorar a terapia quanto à sua eficácia é pequeno. O número de ensaios de não inferioridade na pesquisa sobre HIV e AIDS tem aumentado, sendo assim, novas drogas devem provar a não inferioridade no controle prolongado da replicação do vírus e, somente então, observarem-se as vantagens adicionais, como toxicidade a longo termo e carga de comprimidos tomados (37).

É importante considerar o delineamento e a execução desse tipo de estudo, pois a baixa qualidade pode favorecer um parecer de não inferioridade. Dessa forma, é possível usarem-se pontos-chave para a verificação da qualidade de estudos de não inferioridade (39). As margens de não inferioridade foram pré-especificadas, porém não foi evidenciado julgamento clínico para justificar a escolha. Já que a análise por intenção de tratar pode superestimar o resultado, as análises por protocolo devem ser reportadas nos ensaios e, de fato, foram, portanto os ensaios incluídos na metanálise são de boa qualidade e seus resultados, confiáveis.

5.3. Comparação com a literatura

A comparação específica de TAF e TDF já foi abordada em metanálise recente, incluindo pacientes *naive* e experimentados (40). É necessário relatar que dois dos estudos incluídos anteriormente atenderam também aos critérios de elegibilidade da presente revisão (31,32). Antes, foi demonstrado que pacientes suprimidos que trocaram de TDF para TAF tiveram maior taxa de supressão virológica em 48 semanas. A segurança e a tolerabilidade foram similares entre os grupos, sendo que pacientes que trocaram para TAF tiveram aumento da densidade óssea e melhora da função renal em comparação com os que permaneceram no regime anterior.

Acrescida de dois estudos de 2017 (33,34), a presente revisão discorda do desfecho de eficácia, pois a metanálise demonstrou que não houve diferença entre os grupos quanto à supressão viral. Acerca do perfil de toxicidade, os resultados aqui apresentados sugerem que os pacientes que permaneceram em uso de TDF tiveram maior probabilidade de desenvolver toxicidade quando comparados aos que

fizeram uso de TAF em 48 semanas, porém a associação é fraca. Embora haja questionamentos acerca da significância estatística, a significância clínica desses achados não deve ser desprezada. É necessário que estudos mais robustos sejam realizados, com maior período de manutenção, para confirmação dos achados.

Por outro lado, regimes simplificados de duas drogas já foram comparados ao tradicional esquema triplo para a primeira linha. Apesar de haverem demonstrado pouca diferença quanto à eficácia avaliada por falha virológica, houve risco aumentado de desenvolvimento de mutações de resistência em terapias duplas. Além disso, o tratamento com duas drogas demonstrou menor toxicidade que resultasse em descontinuação do uso. Sugere-se que o esquema duplo seja composto por inibidor de protease potencializado, acompanhado de 3TC ou de inibidores de integrase (41).

Em importante estudo que guiou mudanças nas Diretrizes da OMS, Kanfers e colaboradores também procuraram alternativas para a primeira linha da TARV. A pesquisa mostrou melhor tolerabilidade de DTG, EFV 400mg e RPV e reforçou a necessidade de novas combinações de antirretrovirais (42). Os autores apontam que esse ganho em tolerabilidade pode contribuir para a retenção no tratamento, o que concorda com o desafio proposto pela UNAIDS.

5.4. Fortalezas e limitações da revisão

Algumas limitações precisam ser citadas. Em primeiro lugar, resultados de ensaios clínicos randomizados podem ser aplicados somente à população estudada, mas não são representativos da vida real. Pacientes em TARV têm dificuldade de ajuste à terapia e passam por falhas até alcançar a supressão viral, logo, pacientes com carga viral suprimida geralmente têm resistência a uma ou a mais classes de medicamentos. Além disso, o período de seguimento de ensaios clínicos randomizados impossibilita a coleta de dados sobre o perfil de segurança de antirretrovirais a longo termo.

Além disso, pacientes que estão dispostos a participar desse tipo de estudo tendem a ser mais aderentes à terapia, mais preocupados com a saúde e têm acesso garantido ao tratamento. Portanto, esses dados não representam

populações de risco, como usuários de drogas injetáveis e trabalhadores do sexo, tampouco residentes de países de baixa e média renda, cujo acesso ao tratamento nem sempre é confiável.

A questão do financiamento pela empresa fabricante de TAF é preocupante por causa do risco de conflito de interesses. Seria de extrema valia que esses resultados fossem confirmados por autores independentes, sem vínculo com a indústria. Ainda não há dados sobre o uso prolongado de TAF, assim, seus efeitos adversos a longo prazo, são desconhecidos.

Há reservas por parte da comunidade científica quanto ao delineamento de não inferioridade e às suas conclusões. Contudo, os ensaios incluídos são de boa qualidade, e esse tipo de estudo é cada vez mais empregado no caso de estudos de antirretrovirais e quimioterápicos.

Quanto à integralidade dos dados, os autores acreditam que esses não são os únicos ensaios cuja intervenção tenha contido os *backbones* de escolha. Inúmeros estudos tiveram de ser excluídos da presente revisão por não detalharem as drogas usadas, referindo-se a elas meramente como “2 NRTIs”. Em outros casos, apenas uma porcentagem da população usava os *backbones* de interesse, a qual era descrita no início do estudo. As medidas de associação ao final do seguimento, contudo, não eram estratificadas, de modo a permitir sumarizar os dados para os fins deste trabalho.

A presente revisão sistemática foi conduzida conforme o padrão e teve pontos fortes, a saber: a ampla pesquisa da literatura, incluindo estudos não publicados, e critérios restritos para verificar melhorias em relação ao tratamento preconizado pela OMS, além do aprofundamento em estudos de não inferioridade, os quais são relevantes para a pesquisa sobre antirretrovirais. Pelo fato de não haver limitações quanto ao período de publicação, foi possível observar variadas tentativas de otimização da terapia ao longo do avanço da pesquisa sobre HIV, embora com a ressalva das mudanças na definição de supressão de carga viral. Pela especificidade de incluir estudos com os *backbones* descritos, foi possível reunir estudos homogêneos, o que traz confiabilidade aos resultados. Apesar de haver questionamentos sobre dados de vida real, o ensaio clínico randomizado é considerado a melhor evidência possível, e somente esse tipo de estudo foi incluído.

5.5. Aplicabilidade dos dados

Calcula-se que a expectativa de vida média de um adulto vivendo com HIV em países desenvolvidos ultrapassa em 40 anos a data do diagnóstico. (43) É possível, portanto, prever que os próximos anos serão oportunos para o estudo de efeitos adversos a longo prazo, assim como de interações medicamentosas de TARV com outras drogas de uso crônico de doenças prevalentes na população com mais de 60 anos. É interessante, por conseguinte, que haja um arsenal medicamentoso ao qual o paciente não foi exposto, de modo a suprir as eventuais falhas terapêuticas.

Um dos estudos sugere a eficácia e a segurança de esquemas quádruplos, enquanto outro, mais recente, demonstra que um esquema de quatro drogas pode ser substituído por um de três sem prejuízo para o paciente. Uma vez que são pacientes em terapia estável, os autores da presente revisão julgam mais apropriado diminuir o número de drogas do esquema, pois existe a possibilidade de mutações virais resistentes e o desenvolvimento de efeitos adversos causados pelo uso crônico de TARV.

Outra estratégia de otimização é a substituição de drogas tradicionais pelas inovadoras. Atualmente a droga TAF é uma possível alternativa ao TDF, pois já está sendo produzida como dose fixa combinada desde 2016. (44) A inovação de TAF está em sua metabolização, que produz alta concentração intracelular do princípio ativo tenofovir, ao passo que tem menor concentração plasmática do ativo. Isso faz com que ofereça menor risco de desenvolvimento de efeitos adversos renais e ósseos. (9) Outras vantagens do TAF incluem: eficácia similar ao do TDF (33), perfil de toxicidade superior ao AZT e ao TDF (46) e sua posologia de 25 mg ativo/dia, uma vez que o AZT requer 600 mg/dia e o TDF, 300 mg/dia. (9)

Um estudo de projeção de aceitação estima que, se (TAF+FTC) entrar no mercado oficialmente em 2019, 31% dos pacientes em primeira linha usarão TAF em 2025, sendo que 65% ainda estarão em uso de TDF e 1% de AZT. Mesmo com a introdução de nova alternativa medicamentosa, a demanda pelas drogas tradicionais continuará crescendo, visto que o objetivo internacional é aumentar o número de diagnósticos e o acesso à TARV. (9)

6. CONCLUSÕES

Por meio desta revisão, foi possível observar alternativas de tratamento para melhorar o perfil de eficácia e segurança em pacientes com carga viral suprimida previamente. A inclusão de quatro ensaios clínicos randomizados com baixo risco de viés demonstrou uma associação fraca que indica a não inferioridade da substituição da droga TDF por TAF. A pesquisa sobre antirretrovirais parece favorecer delineamentos de não inferioridade para se obter eficácia significativa, ao mesmo tempo em que se procura ganhos em segurança ou diminuição do custo do tratamento.

Novos ensaios clínicos sobre terapias otimizadas devem ser mais detalhados quanto aos tratamentos usados previamente, para embasar a decisão de clínicos e pacientes quando da necessidade de troca de regimes. Além disso, delineamentos de não inferioridade devem ser guiados pelo rigor e pela transparência na pesquisa. Os estudos de drogas inovadoras devem ter maior tempo de seguimento e resultados de vida real, usando, por exemplo, coortes ou ensaios clínicos pragmáticos. Ao se usar corretamente a medicina baseada em evidências, será possível contribuir ativamente com o alvo 90-90-90 proposto pela UNAIDS.

Para fim à epidemia de AIDS até 2030 requer diagnosticar aqueles que desconhecem sua condição de portadores do vírus e iniciá-los e retê-los no tratamento. As tentativas e estratégias de otimização da terapia têm papel fundamental em tal iniciativa. A manutenção da supressão virológica, além de prolongar e melhorar a qualidade de vida do paciente, contribui para a eliminação da síndrome.

7. REFERÊNCIAS

1. Sabin CA, Lundgren JD. The natural history of HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2013 Jul;8(4):311-7.
2. HIV.gov. What are HIV and AIDS? [homepage na Internet]. United States: CDC's HIV Basics. [updated 2017 May 15; acess 2017 october 23]. Available from: <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/about-hiv-and-aids/what-are-hiv-and-aids>
3. da Silva ZJ, Oliveira I, Andersen A, Dias F, Rodrigues A, Holmgren B, et al. Changes in prevalence and incidence of HIV-1, HIV-2 and dual infections in urban areas of Bissau, Guinea-Bissau: is HIV-2 disappearing?. *AIDS*. 2008 Jun 19;22(10):1195-202.
4. UNAIDS. Fact Sheet July 2017 [homepage na Internet]. [updated 2017; acess 2017 october 10]. Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf
5. UNAIDS Aidsinfo. Global Factsheets 2016, HIV and AIDS Estimates [homepage na Internet]. [updated 2016; acess 2017 october 10]. Available from: <http://aidsinfo.unaids.org>
6. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. 2013.
7. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2008 Jul 26 [cited 2017 Sep 9];372(9635):293–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673608611137>
8. UNAIDS. How AIDS changed everything DMDG6: 15 years, 15 lessons of hope from the AIDS response. [Internet]. Geneva; 2015. Available from: http://www.unaids.org/en/resources/documents/2015/%0AMDG6_15years-15lessonsfromtheAIDSresponse
9. Gupta A, Juneja S, Vitoria M, Habiyambere V, Nguimfack BD, Doherty M, et al. Projected Uptake of New Antiretroviral (ARV) Medicines in Adults in Low- and

Middle-Income Countries: A Forecast Analysis 2015-2025. Sluis-Cremer N, editor. PLoS One. 2016 Oct 13;11(10):e0164619.

10. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. 2° ed. Geneva: WHO; 2016.

11. Rutstein SE, Ananworanich J, Fidler S, Johnson C, Sanders EJ, Sued O, et al. Clinical and public health implications of acute and early HIV detection and treatment: a scoping review. J Int AIDS Soc. 2017 Jun 28;20(1):21579.

12. Pierson T, McArthur J, Siliciano RF. Reservoirs for HIV-1: Mechanisms for Viral Persistence in the Presence of Antiviral Immune Responses and Antiretroviral Therapy. Annu Rev Immunol. 2000 Apr;18(1):665-708.

13. Hoenigl M, Chaillon A, Little SJ. CD4/CD8 Cell Ratio in Acute HIV Infection and the Impact of Early Antiretroviral Therapy. Clin Infect Dis. 2016 Aug 1;63(3):425-6.

14. Braitstein P, Brinkhof MWG, Dabis F, Schechter M, Boulle A, Miotti P, et al. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. Lancet [Internet]. 2006 Mar 11 [cited 2017 Sep 9];367(9513):817–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530575>

15. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. N Engl J Med [Internet]. 2011;365(6):493–505. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21767103>

16. Ford N, Meintjes G, Vitoria M, Greene G CT. The evolving role of CD4 cell counts in HIV care. Curr Opin HIV AIDS. 2017;12:123–128.

17. Bonner K, Mezocho A, Roberts T, Ford N, Cohn J. Viral load monitoring as a tool to reinforce adherence: a systematic review. J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2017 Sep 9];64(1):74–8. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00126334-201309010-00012>

18. Rutherford GW, Anglemyer A, Easterbrook PJ, Horvath T, Vitoria M, Penazzato M, et al. Predicting treatment failure in adults and children on antiretroviral therapy: a systematic review of the performance characteristics of the 2010 WHO immunologic and clinical criteria for virologic failure. *AIDS* [Internet]. 2014 Mar [cited 2017 Sep 9];28 Suppl 2:S161-9. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002030-201403002-00010>
19. Ford N, Meintjes G, Pozniak A, Bygrave H, Hill A, Peter T, et al. The future role of CD4 cell count for monitoring antiretroviral therapy. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2015 Feb [cited 2017 Sep 7];15(2):241–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25467647>
20. Li H, Marley G, Ma W, Wei C, Lackey M, Ma Q, et al. The Role of ARV Associated Adverse Drug Reactions in Influencing Adherence Among HIV-Infected Individuals: A Systematic Review and Qualitative Meta-Synthesis. *AIDS Behav*. 2017 Feb; 21(2):341-351.
21. UNAIDS. Fast-Track: ending the AIDS epidemic by 2030. Geneva: UNAIDS; 2014.
22. Eshleman SH, Hudelson SE, Redd AD, Swanstrom R, Ou S-S, Zhang XC, et al. Treatment as Prevention: Characterization of Partner Infections in the HIV Prevention Trials Network 052 Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017 Jan 1;74(1):112-6.
23. Centers for Disease Control (CDC). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1981 Jul 3;30(25):305-8.
24. Lee FJ, Amin J, Carr A. Efficacy of Initial Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of 114 Studies with up to 144 Weeks' Follow-Up. *PLoS One*. 2014 May 15;9(5):e97482.
25. Patel DA, Snedecor SJ, Tang WY, Sudharshan L, Lim JW, Cuffe R, et al. 48-week efficacy and safety of dolutegravir relative to commonly used third agents in treatment-naive HIV-1-infected patients: a systematic review and network meta-

analysis. PLoS One. 2014 Sep 4;9(9):e105653.

26. Rutherford GW, Horvath H. Dolutegravir Plus Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors versus Efavirenz Plus Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors As Initial Antiretroviral Therapy for People with HIV: A Systematic Review. PLoS One. 2016 Oct 13;11(10):e0162775.

27. Higgins J, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0. [homepage na Internet]. Cochrane C. Oxford; [updated 2011; acess 2017 september 20]. Available from: www.cochrane-handbook.org

28. Carvalho APV, Silva V, Grande AJ. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. Diagn Trat. 2013;18(1):38-4.

29. Havlir DV, Marschner IC, Hirsch MS, Collier AC, Tebas P, Bassett RL, et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV-infected subjects with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. AIDS Clinical Trials Group Study 343 Team. N Engl J Med. 1998 Oct 29;339(18):1261–8.

30. Gulick RM, Lalama CM, Ribaldo HJ, Shikuma CM, Schackman BR, Schouten J, et al. Intensification of a triple-nucleoside regimen with tenofovir or efavirenz in HIV-1-infected patients with virological suppression. AIDS. 2007 Apr 23;21(7):813-23.

31. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, DiPerri G, Van Lunzen J, Koenig E, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. Lancet Infect Dis. 2016 Jan; 16(1):43-52.

32. Gallant JE, Daar ES, Raffi F, Brinson C, Ruane P, DeJesus E, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for 42 treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. Lancet HIV. 2016 Apr;3(4):e158-65.

33. Orkin C, DeJesus E, Ramgopal M, Crofoot G, Ruane P, LaMarca A, et al.

Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet HIV*. 2017 May];4(5):e195-204.

34. DeJesus E, Ramgopal M, Crofoot G, Ruane P, LaMarca A, Mills A, et al. Switching from efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet HIV*. 2017 May;4(5):e205-13.

35. Harris M, Ganase B, Watson B, Hull MW, Guillemi SA, Zhang W, et al. Efficacy and safety of “unboosting” atazanavir in a randomized controlled trial among HIV-infected patients receiving tenofovir DF. *HIV Clin Trials*. 2017 Jan 2;18(1):39-47.

36. Schumi J, Wittes JT. Through the looking glass: understanding non-inferiority. *Trials*. 2011 May 3;12(1):106.

37. Parienti JJ, Verdon R, Massari V. Methodological standards in non-inferiority AIDS trials: moving from adherence to compliance. *BMC Med Res Methodol*. 2006 Sep 20;6(1):46.

38. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. 1º ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.

39. Mounsey A, Viera AJ, Dominik R. 7 questions to ask when evaluating a noninferiority trial. *J Fam Pract*. 2014 Mar;63(3):E4-8.

40. Wang H, Lu X, Yang X, Xu N. The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy: Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Oct;95(41):e5146.

41. Achhra AC, Mwasakifwa G, Amin J, Boyd MA. Efficacy and safety of contemporary dual-drug antiretroviral regimens as first-line treatment or as a simplification strategy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2016 Aug;3(8):e351-60.

42. Kanters S, Vitoria M, Doherty M, Socias ME, Ford N, Forrest JI, et al. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV*. 2016 Nov;3(11):e510-20.
43. UNAIDS. The Gap Report 2013. Geneva: UNAIDS; 2014.
44. Gilead Science. U.S. Food and Drug Administration Approves Descovy¹ (Emtricitabine, Tenofovir Alafenamide), Gilead's Third TAF-Based HIV Therapy [homepage na Internet]. United States [updated 2016 Apr 04; acess 2017 october 1st]. Available from: <http://www.gilead.com/news/press-releases/2016/4/us-food-and-drug-administration-approves-descovy-emtricitabine-tenofovir-alafenamide-gileads-third-tafb-based-hiv-therapy>
45. Ribera E, Larrousse M, Curran A, Negredo E, Clotet B, Estrada V, et al. Impact 43 of switching from zidovudine/lamivudine to tenofovir/emtricitabine on lipoatrophy: the RECOMB study. *HIV Med*. 2013 Jul;14(6):327-36.
46. Bygrave H, Ford N, van Cutsem G, Hilderbrand K, Jouquet G, Goemaere E, et al. Implementing a tenofovir-based first-line regimen in rural Lesotho: clinical outcomes and toxicities after two years. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Mar 1;56(3):e75-8.

APÊNDICE 1 – Estratégias de busca

Estratégia de busca por Base de dados

SCOPUS

('HIV' OR 'Acquired Immunodeficiency Syndrome' OR 'HIV infections' OR 'HIV-1') AND ('adult' OR 'people' OR 'persons') AND ('tenofovir' OR 'TDF' OR 'lamivudine' OR '3TC' OR 'emtricitabine' OR 'FTC' OR 'zidovudine' OR 'AZT') AND ('Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions' OR 'CD4 Lymphocyte Count' OR 'Viral Load') AND ('randomized controlled trial' OR 'clinical trial' OR 'crossover-procedure' OR 'double-blind procedure' OR 'single-blind procedure')

PUBMED

("HIV" [tiab] OR "HIV" [mesh] OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome" [tiab] OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome" [mesh] OR "HIV infections" [mesh] OR "HIV infections" [tiab] OR "HIV-1" [mesh] OR "HIV-1" [tiab]) AND ("adult" [tiab] OR "adult" [mesh] OR "people" [tiab] OR "persons" [mesh] OR "persons" [tiab]) AND ("tenofovir" [mesh] OR "tenofovir" [tiab] OR "TDF" [tiab] OR "lamivudine" [mesh] OR "lamivudine" [tiab] OR "3TC" [tiab] OR "emtricitabine" [mesh] OR "emtricitabine" [tiab] OR "FTC" [tiab] OR "zidovudine" [mesh] OR "zidovudine" [tiab] OR "AZT" [tiab]) AND ("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" [tiab] OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" [mesh] OR "CD4 Lymphocyte Count" [tiab] OR "CD4 Lymphocyte Count" [mesh] OR "Viral Load" [mesh] OR "Viral Load" [tiab]) AND ("Randomized Controlled Trial" [tiab] OR "Randomized Controlled Trial" [mesh] OR "Clinical Trial" [tiab] OR "Clinical Trial" [mesh] OR "randomized controlled trial" [pt] OR "controlled clinical trial" [pt] OR "randomized" [tiab] OR "placebo" [tiab] OR "clinical trials as topic" [mesh: noexp] OR "randomly" [tiab] OR "trial" [ti])

SCIELO

(HIV OR Acquired Immunodeficiency Syndrome OR HIV infections OR HIV-1) AND (tenofovir OR TDF OR lamivudine OR 3TC OR emtricitabine OR FTC OR zidovudine OR AZT)

LILACS

(HIV OR Acquired Immunodeficiency Syndrome OR HIV infections OR HIV-1) [Palavras] and (adult OR people OR persons) [Palavras] and (tenofovir OR TDF OR lamivudine OR 3TC OR emtricitabine OR FTC OR zidovudine OR AZT) [Palavras]

EMBASE

('HIV'/exp OR 'HIV' OR 'Acquired Immunodeficiency Syndrome'/exp OR 'Acquired Immunodeficiency Syndrome' OR 'HIV infections'/exp OR 'HIV infections' OR 'HIV-1'/exp OR 'HIV-1') AND ('adult'/exp OR 'adult' OR 'people' OR 'persons'/exp OR 'persons') AND ('tenofovir'/exp OR 'tenofovir' OR 'TDF' OR 'lamivudine'/exp OR 'lamivudine' OR '3TC' OR 'emtricitabine'/exp OR 'emtricitabine' OR 'FTC' OR 'zidovudine'/exp OR 'zidovudine' OR 'AZT') AND ('Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions'/exp OR 'Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions' OR 'CD4 Lymphocyte Count'/exp OR 'CD4 Lymphocyte Count' OR 'Viral Load'/exp OR 'Viral Load') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR 'clinical trial'/exp OR 'clinical trial' OR 'random\$' OR 'factorial\$' OR 'crossover\$' OR 'cross over\$' OR 'cross-over\$' OR 'placebo\$' OR 'doubl\$ adj blind\$' OR 'singl\$ adj blind\$' OR 'assign\$' OR 'allocat\$' OR 'volunteer\$' OR 'crossover-procedure'/exp OR 'crossover-procedure' OR 'double-blind procedure'/exp OR 'double-blind procedure' OR 'single-blind procedure'/exp OR 'single-blind procedure') NOT

[medline]/lim

Cochrane CENTRAL

("HIV" OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome" OR "HIV infections" OR "HIV-1") AND ("adult" OR "people" OR "persons") AND ("tenofovir" OR "TDF" OR "lamivudine" OR "3TC" OR "emtricitabine" OR "FTC" OR "zidovudine" OR "AZT") AND ("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "CD4 Lymphocyte Count" OR "Viral Load")

Google Scholar

(HIV OR Acquired Immunodeficiency Syndrome OR HIV infections OR HIV-1) AND (adult OR people OR persons) AND (tenofovir OR TDF OR lamivudine OR 3TC OR emtricitabine OR FTC OR zidovudine OR AZT) AND (Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions OR CD4 Lymphocyte Count OR Viral Load) AND (Randomized Controlled Trial OR Clinical Trial OR randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR randomized OR placebo OR randomly OR trial)

Web of Science

(HIV OR Acquired Immunodeficiency Syndrome OR HIV infections OR HIV-1) AND (adult OR people OR persons) AND (tenofovir OR TDF OR lamivudine OR 3TC OR emtricitabine OR FTC OR zidovudine OR AZT) AND (Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions OR CD4 Lymphocyte Count OR Viral Load) AND (Randomized Controlled Trial OR Clinical Trial OR randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR randomized OR placebo OR randomly OR trial)

Banco de Teses da CAPES

(HIV OR Acquired Immunodeficiency Syndrome OR HIV infections OR HIV-1) AND (adult OR people OR persons) AND (tenofovir OR TDF OR lamivudine OR 3TC OR emtricitabine OR FTC OR zidovudine OR AZT) AND (Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions OR CD4 Lymphocyte Count OR Viral Load)

APÊNDICE 2 – Características dos estudos incluídos

Havlr, 1998

Delineamento	Ensaio clínico randomizado duplo-cego
Local	EUA
Critérios de inclusão	Todos eram adultos infectados por HIV com contagem de CD4 de pelo menos 200 cells/mm ³ , e um nível plasmático de RNA HIV de pelo menos 1000 cópias/ml no início do estudo. <i>Status de performance</i> Karnofsky de pelo menos 70 e habilidade de dar consentimento. Nível de hemoglobina de pelo menos 9,1g/dl para homens ou de 8,9g/dl para mulheres, neutrófilos pelo menos 1000/mm ³ , plaquetas pelo menos 65.000/mm ³ , níveis de amino transferases não mais que 5x o limite superior normal, níveis de bilirrubina não mais que 1,5x o limite superior normal, níveis de creatinina não mais que 2x o limite superior normal
Critérios de exclusão	Sujeitos que receberam terapia com inibidores de protease por mais que 2 semanas ou lamivudina ou abacavir a qualquer momento não eram elegíveis. Intolerância a zidovudina, neuropatia periférica moderada ou severa dentro de 60 dias antes no início do estudo. Infecção aguda dentro de 2 semanas antes de entrar no estudo. Febre inexplicada, diarreia crônica ou hepatite dentro de 30 dias antes de entrar no estudo. Câncer requerendo quimioterapia sistêmica. Os sujeitos não podiam estar sendo tratados com interferon, GM-CSF ou vacinas para HIV dentro de 30 dias no início do estudo, rifampicina ou rifabutin dentro de 2 semanas antes da entrada no estudo ou drogas contraindicadas na presença de indinavir. Mulheres grávidas foram excluídas
Definição de supressão viral	Pacientes que tinham níveis de RNA HIV menor que 200 cópias/ml nas semanas 16, 20, 24
Desfechos primários	Perda de supressão viral durante a terapia de manutenção definida como aumento nos níveis de RNA HIV de 200 cópias/ml de plasma, confirmado com segundo teste
Desfechos secundários	Não reportados
Intervenções	Indinavir, zidovudina, lamivudina
Comparadores	Indinavir (braço 1) e AZT+3TC (braço 2)

Gulick 2007

Delineamento	Ensaio clínico randomizado open-label
Local	Estados Unidos da América
Critérios de inclusão	Adultos infectados por HIV-1 no grupo ACTG 5095 originalmente randomizados para o regime zidovidina/ lamivudina/ abacavir; pacientes estavam usando o regime com nível plasmático de RNA HIV de menos que 200 cópias/ml dentre 8 semanas antes da intensificação
Critérios de exclusão	Gravidez ou <i>clearance</i> de creatinina estimada
Definição de supressão viral	< 200 cópias/ml
Desfechos primários	Determinar a segurança dos regimes intensificados e avaliar a eficácia relativa por tolerabilidade e manutenção de resposta virológica durável; primário: tempo para falha virológica
Desfechos secundários	Não reportados
Intervenções	ZDV/3TC/ABC+TDF
Comparadores	ZDV/3TC/ABC+EFV

Mills, 2015

Delineamento	Ensaio clínico randomizado, controlado, <i>open-label</i> , multicêntrico, de não inferioridade
Local	América do Norte, Europa, América Latina, Ásia e Austrália
Critérios de inclusão	Adultos infectados por HIV-1 advindos de estudos clínicos da Gilead pré-definidos, que estavam usando um regime contendo tenofovir recomendado por Guidelines. Todos os pacientes estavam virologicamente suprimidos (HIV-1 RNA < 50 cópias por ml), taxa de filtração glomerular estimada em mais que 50 ml por minuto. Todos estavam em um de 4 regimes por pelo menos 96 semanas: TDF+FTC+EVG/c; TDF+FTC+EFV; TDF+FTC+ATZ/c; TDF+FTC+ATZ/r
Critérios de exclusão	Não reportados
Definição de supressão viral	Sucesso virológico = supressão virológica = pacientes com RNA HIV-1 < 50 cópias por ml na semana 48
Desfechos primários	Desfecho primário de eficácia foi a proporção de pacientes com RNA HIV-1 de menos que 50 cópias/ml na semana 48 depois da randomização
Desfechos secundários	Porcentagem de mudança na densidade mineral óssea do quadril e da espinhal vertebral, e mudança no escore de sintomas relacionados ao EFV na semana 48. A eficácia, segurança e tolerabilidade também foram avaliadas até 96 semanas
Intervenções	(TAF+FTC)+EVG/c
Comparadores	1. TDF+FTC+EVG/c 2. TDF+FTC+EFV 3. TDF+FTC+ATZ/c 4. TDF+FTC+ATZ/r

Gallant, 2016

Delineamento	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado, de fase 3
Local	América do Norte e Europa
Critérios de inclusão	Adultos (idade ≥ 18 anos) virologicamente suprimidos (HIV < 50 cópias/ml) por pelo menos 6 meses em regimes de dose fixa contendo FTC com TDF, e taxa de filtração glomerular estimada de > 50 ml/min
Critérios de exclusão	Não reportados
Definição de supressão viral	RNA HIV-1 < 50 cópias/ml
Desfechos primários	Proporção de pacientes com RNA HIV-1 plasmático menor que 50 cópias/ml na semana 48
Desfechos secundários	Semana 48: % de mudança da densidade mineral óssea no quadril e na espinha vertebral, mudança na creatinina séria a partir do <i>baseline</i> , proporção de participantes com RNA HIV-1 < 20 cópias/ml, mudança a partir do <i>baseline</i> da contagem de CD4, % de mudança a partir da <i>baseline</i> na razão proteína ligante de retinol/creatinina na urina, razão de proteínas na urina/creatinina e razão albumina na urina/creatinina
Intervenções	(TAF+FTC)+continua 3º agente
Comparadores	(TDF+FTC)+3º agente

Orkin, 2017

Delineamento	Ensaio clínico randomizado, de fase 3, duplo-cego, de não inferioridade
Local	Canadá, USA, Bélgica, França, Alemanha, Itália, Holanda, Espanha, Suécia, Suíça e Reino Unido
Critérios de inclusão	Adultos infectados com HIV-1 (>18 anos), virologicamente suprimidos com RNA HIV-1 <50 cópias/ml em regime estável coformulado de rilpivirina, FTC e TDF por pelo menos 6 meses antes da triagem, <i>clearance</i> de creatinina de pelo menos 50ml/min, sem resistência documentada a rilpivirina, FTC ou TDF
Critérios de exclusão	Não reportados
Definição de supressão viral	RNA HIV-1 <50 cópias/ml
Desfechos primários	Proporção de pacientes com RNA HIV-1 plasmático menor que 50 cópias/ml na semana 48
Desfechos secundários	Desfechos de segurança: % mudança a partir do <i>baseline</i> na densidade mineral óssea do quadril e da espinhal dorsal na semana 48; proporção por tratamento de participantes com RNA HIV-1 plasmático de pelo menos 50 cópias/ml na semana 48; eficácia virológica estratificada por idade, sexo, raça, região geográfica e adesão; proporção de pacientes com RNA HIV-1 plasmático de menos que 50 cópias/ml na semana 48; participantes com RNA HIV-1 de menos que 20 cópias/ml na semana 48 e mudança na contagem de CD4 a partir do <i>baseline</i> na semana 48
Intervenções	(TAF+FTC)+rilpivirina
Comparadores	(TDF+FTC)+rilpivirina

DeJesus, 2017

Delineamento	Ensaio clínico randomizado de fase 3, duplo-cego, multicêntrico, de não inferioridade
Local	EUA, Canadá, Bélgica, França, Alemanha, Espanha, Suíça e Reino Unido
Critérios de inclusão	Adultos infectados com HIV (idade mín 18 anos), virologicamente suprimidos (RNA HIV-1 < 50 cópias/ml) em um regime estável de dose fixa combinada de (TDF+FTC+EFV) por pelo menos 6 meses antes da triagem, <i>clearance</i> de creatinina de pelo menos 50 ml/min e nenhuma resistência documentada a efavirenz, rilpivirina, emtricitabina ou tenofovir
Critérios de exclusão	Não reportados
Definição de supressão viral	RNA HIV-1 < 50 cópias/ml
Desfechos primários	Proporção de pacientes com RNA HIV-1 plasmático menor que 50 cópias/ml na semana 48
Desfechos secundários	Desfechos de segurança: % mudança a partir do <i>baseline</i> na densidade mineral óssea do quadril e da espinhal dorsal na semana 48; proporção por tratamento de participantes com RNA HIV-1 plasmático de pelo menos 50 cópias/ml na semana 48; eficácia virológica estratificada por idade, sexo, raça, região geográfica e adesão; proporção de pacientes com RNA HIV-1 plasmático de menos que 50 cópias/ml na semana 48 quando classificar <i>missings</i> como falhas e <i>missing</i> como exclusão; participantes com RNA HIV-1 de menos que 20 cópias/ml na semana 48 e mudança na contagem de CD4 a partir do <i>baseline</i> na semana 48
Intervenções	(TAF+FTC)+rilpivirina
Comparadores	(TDF+FTC)+rilpivirina

Harris, 2017

Delineamento	Ensaio clínico, prospectivo, <i>open-label</i>
Local	Canadá
Critérios de inclusão	Participantes elegíveis tinham RNA HIV-1 < 40 cópias/ml \geq duas vezes de forma consecutiva incluindo o valor de triagem e < 150 cópias/ml continuamente por \geq 3 meses anteriores ao estudo
Critérios de exclusão	Pacientes foram excluídos se tivessem evidência de resistência a NRTIs ou PIs em testes de resistência de genotipagem ou se eles estivessem recebendo concomitantemente inibidores de bomba de prótons, rifampicina, erva de São João ou suplementos de alho
Definição de supressão viral	RNA HIV-1 < 40 cópias/ml
Desfechos primários	Proporção de participantes com sucesso em tratamento em 48 semanas
Desfechos secundários	Comparar os dois braços de tratamento com respeito aos níveis de ATV e proporção de pacientes com níveis de ATV inferior 150 ng/ml e inferiores a 50 ng/ml de 4 a 8 semanas; eventos adversos e mudanças a partir de 48 semanas em contagem de CD4 células, níveis totais de bilirrubina e parâmetros de laboratório renal e metabólicos
Intervenções	(TDF+FTC/3TC) + ATV
Comparadores	(TDF+FTC/3TC) + ATV/r

APÊNDICE 3 – Triagem de textos completos

1	Dailly E, Allavena C, Grégoire M, Reliquet V, Bouquié R, Billaud E, et al. Influence of nevirapine administration on the pharmacokinetics of dolutegravir in patients infected with HIV-1. <i>J Antimicrob Chemother</i> [Internet]. 2015 Dec 13 [cited 2017 Oct 9];70(12):3307–10. Available from: https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkv245	Tratamento
2	G. Paolo Rizzardì, Alexandre Harari, Brunella Capiluppi, Giuseppe Tambussi, Kim Ellefsen, Donatella Ciuffreda, Patrick Champagne, Pierre-Alexandre Bart, Jean-Philippe Chave, Adriano Lazzarin and GP. Treatment of primary HIV-1 infection with cyclosporin A coupled with highly active antiretroviral therapy. <i>J Clin Invest</i> . 2002;109:681–8.	Não é ECR
3	Robert L. Murphy, Roy M. Gulick, Victor DeGruttola, Richard T. D'Aquila, Joseph J. Eron, Jean-Pierre Sommadossi, Judith S. Currier, Laura Smeaton, Ian Frank, Angela M. Caliendo, John G. Gerber, Roger Tung and DRK. Treatment with Amprenavir Alone or Amprenavir with Zidovudine and Lamivudine in Adults with Human Immunodeficiency Virus Infection. <i>J Infect Dis</i> . 1999;179:808–16.	Sem terapia de indução
4	Joseph J. Eron, Jr. LMS, Susan A. Fiscus, Roy M. Gulick, Judith S. Currier a, Jeffrey L. Lennox, Richard T. D'Aquila, Michael D. Rogers, Roger Tung and RLM. The Effects of Protease Inhibitor Therapy on Human Immunodeficiency Virus Type 1 Levels in Semen (AIDS Clinical Trials Group Protocol 850). <i>J Infect Dis</i> . 2000;181:1622–8.	Não é ECR
5	Kuritzkes DR, Marschner I, Johnson VA, Bassett R, Eron JJ, Fischl MA, et al. Lamivudine in combination with zidovudine, stavudine, or didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. National Institute of Allergy and Infectious Disease AIDS Clinical Trials Group Protocol 306 Investigators. <i>AIDS</i> [Internet]. 1999 Apr 16 [cited 2017 Oct 9];13(6):685–94. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10397563	Sem terapia de indução
6	Daniel R. Kuritzkes, MD, Roland L. Bassett, MS, J. Darren Hazelwood B, Heidi Barrett, MT (ASCP), CLS, Ruth A. Rhodes, BS, MPH, Russell K. Young, MS, Victoria A. Johnson, MD for the AAP 306 and 370 T. Rate of Thymidine Analogue Resistance Mutation Accumulation With Zidovudine- or Stavudine-Based Regimens. <i>Br Rep Clin Sci</i> . 2004;36:600–3.	Desfecho
7	Georg Behrens, Renato Maserati, Armin Rieger, Pere Domingo, Florian Abel, Hui Wang GP. Switching to tenofovir/emtricitabine from abacavir/lamivudine in HIV-infected adults with raised cholesterol: effect on lipid profiles. <i>Int Med Press</i> . 2012;1359–6535.	Sem terapia de indução
8	Moyle GJ, Orkin C, Fisher M, Dhar J, Anderson J, Wilkins E, et al. A randomized comparative trial of continued abacavir/lamivudine plus efavirenz or replacement with efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in hypercholesterolemic HIV-1 infected individuals. Wainberg M, editor. <i>PLoS One</i> [Internet]. 2015 Feb 6 [cited 2017 Oct 9];10(2):e0116297. Available from: http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0116297	Sem terapia de indução
9	Sharon A. Riddler, Richard Haubrich, A. Gregory DiRienzo, Lynne Peeples, William G. Powderly, Karin L. Klingman, Kevin W. Garren, Tania George, Pharm.D., James F. Rooney, Barbara Brizz, Umesh G. Laloo, Robert L. Murphy, Susan Swindells, Diane Havlir and JWM. Class-Sparing Regimens for Initial Treatment of HIV-1 Infection. <i>n engl j med</i> . 2008;358.	Sem terapia de indução
10	Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiest D, Stanford J, 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. <i>N Engl J Med</i> [Internet]. 1999 Dec 16 [cited 2017 Oct 9];341(25):1865–73. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10601505	População
11	Badley AD, Pilon AA, Landay A, Lynch DH. Mechanisms of HIV-associated lymphocyte apoptosis. <i>Blood</i> [Internet]. 2000 Nov 1 [cited 2017 Oct 9];96(9):2951–64. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11049971	Não é ECR
12	Jose R Arribas, Gilles Pialoux, Joseph Gathe, Giovanni Di Perri, Jacques Reynes, Pablo Tebas, Thai Nguyen, Ramin Ebrahimi, Kirsten White DP. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. <i>Lancet Infect Dis</i> . 2014;	Tratamento
13	Anton Pozniak, Martin Markowitz, Anthony Mills, Hans-Juergen Stellbrink, Antonio Antela, Pere Domingo, Pierre-Marie Girard KH, Thai Nguyen, David Piontkowsky, Will Garner, Kirsten White BG. Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial. <i>Lancet Infect Dis</i> . 2014;	Tratamento
14	Joseph Gathe, Jose R. Arribas, Jan Van Lunzen, Will Garner, Rebecca M. Speck, Randall Bender, Sanatan Shreay TN. Patient-Reported Symptoms over 48 Weeks in a Randomized, Open-Label, Phase 3b Non-inferiority Trial of Adults with HIV Switching to Coformulated Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, and Tenofovir DF Versus Continuation of Ritonavir-Boosted Protease Inhibitor with Emtricitabine and Tenofovir DF. <i>Patient</i> . 2015;8:445–454.	Não é ECR
15	Martin A, Bloch M, Amin J, Baker D, Cooper DA, Emery S, Carr A. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-Lamivudine: a randomized, 96-week trial. <i>Clin Infect Dis</i> . 2009 Nov 15;49(10):1591-601. doi: 10.1086/644769. PubMed PMID: 19842973.	Backbone
16	Haskelberg H, Pocock N, Amin J, Ebeling PR, Emery S, Carr A; STEAL study investigators., Allworth A. Hip structural parameters over 96 weeks in HIV-infected adults switching treatment to tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine. <i>PLoS One</i> . 2014 Apr 10;9(4):e94858. doi:	Não é ECR

	10.1371/journal.pone.0094858. eCollection 2014. PubMed PMID: 24722774; PubMed Central PMCID: PMC3983265.	
17	Haskelberg H, Cordery D V, Amin J, Kelleher AD, Cooper DA, Emery S, et al. HLA alleles association with changes in bone mineral density in HIV-1-infected adults changing treatment to tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine. Winston A, editor. PLoS One [Internet]. 2014 Mar 28 [cited 2017 Oct 9];9(3):e93333. Available from: http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0093333	Não é ECR
18	R. Campo, E. DeJesus, U. F. Bredeek, K. Henry, H. Khanlou, K. Logue, C. Brinson, P. Benson, L. Dau, H. Wang, K. White, J. Flaherty, T. Fralich B. Guyer and DP. SWIFT: Prospective 48-Week Study to Evaluate Efficacy and Safety of Switching to Emtricitabine/Tenofovir From Lamivudine/Abacavir in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Patients on a Boosted Protease Inhibitor Antiretroviral Regimen. HIV/AIDS. 2013;56.	Backbone
19	Hodder SL, Mounzer K, Dejesus E, Ebrahimi R, Grimm K, Esker S, et al. Patient-reported outcomes in virologically suppressed, HIV-1-infected subjects after switching to a simplified, single-tablet regimen of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir DF. AIDS Patient Care STDS [Internet]. 2010 Feb [cited 2017 Oct 9];24(2):87-96. Available from: http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/apc.2009.0259	Desfecho
20	Dejesus E, Young B, Morales-Ramirez JO, Sloan L, Ward DJ, Flaherty JF, Ebrahimi R, Maa JF, Reilly K, Ecker J, McColl D, Seekins D, Farajallah A; A1266073 Study Group.. Simplification of antiretroviral therapy to a single-tablet regimen consisting of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus unmodified antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009 Jun 1;51(2):163-74. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181a572cf. PubMed PMID: 19357529.	Backbone
21	Fisher M, Moyle GJ, Shahmanesh M, Orkin C, Kingston M, Wilkins E, et al. A randomized comparative trial of continued zidovudine/lamivudine or replacement with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine in efavirenz-treated HIV-1-infected individuals. J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]. 2009 Aug 15 [cited 2017 Oct 9];51(5):562-8. Available from: http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00126334-200908150-00008	Desfecho
22	Chéret A, Nembot G, Mélard A, Lascoux C, Slama L, Mialhes P, Yeni P, Abel S, Fenoel V., Venet A., Chaix M, Molina J, Katlama C, Goujard C, Tamalet C, Raffi F, Lefeullade A, Reynes J, Ravaux I, Hoën B, Delfraissy J, Meyer L RC. Intensive five-drug antiretroviral therapy regimen versus standard triple-drug therapy during primary HIV-1 infection (OPTIPRIM-ANRS 147): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Infect Dis. 2015;	Sem terapia de indução
23	Havir D V, Marschner IC, Hirsch MS, Collier AC, Tebas P, Bassett RL, et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV-infected subjects with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. AIDS Clinical Trials Group Study 343 Team. N Engl J Med [Internet]. 1998 [cited 2017 Oct 9];339(18):1261-8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9791141	SIM
24	Xiao-Jian Zhoua, Diane V. Havirb, Douglas D. Richmanb, Edward P. Acosta, Martin Hirschc, Ann C. Collierd, Pablo Tebase J-P. Plasma population pharmacokinetics and penetration into cerebrospinal fluid of indinavir in combination with zidovudine and lamivudine in HIV-1-infected patients. AIDS. 2000;14:2869-76.	Desfecho
25	Havir D V, Bassett R, Levitan D, Gilbert P, Tebas P, Collier AC, et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination hiv therapy. JAMA [Internet]. 2001 Jul 11 [cited 2017 Oct 9];286(2):171-9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11448280	Não é ECR
26	Günthard HF, Havir D V, Fiscus S, Zhang ZQ, Eron J, Mellors J, et al. Residual human immunodeficiency virus (HIV) Type 1 RNA and DNA in lymph nodes and HIV RNA in genital secretions and in cerebrospinal fluid after suppression of viremia for 2 years. J Infect Dis [Internet]. 2001 May 1 [cited 2017 Oct 9];183(9):1318-27. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11294662	Desfecho
27	Nishijima T, Hiroyuki G., Shimbo T, Komatsu H., Endo T, Horiba M., Koga M., Naito T., Itoda I., Tei M., Fujii T., Kiyonori, Takada, Masahiro Y., Miyakawa T., Tanabe Y., Mitsuya H. S. Switching Tenofovir/Emtricitabine plus Lopinavir/r to Raltegravir plus Darunavir/r in Patients with Suppressed Viral Load Did Not Result in Improvement of Renal Function but Could Sustain Viral Suppression: A Randomized Multicenter Trial. Reversibility Tenofovir Nephrotox. 2013;8.	Desfecho
28	M. A. Valantin, R. Bittar, P. de Truchis, D. Bollens, L. Slama, P. Giral, D. Bonnefont-Rousselot, P. Pétour C. Aubron-Olivier, D. Costagliola, and C. Katlama on behalf of the T trial group. Switching the nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone to tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine promptly improves triglycerides and low-density lipoprotein cholesterol in dyslipidaemic patients. J Antimicrob Chemother. 2010;65:556-561.	População
29	Sax PE, Tierney C, Collier AC, Fischl MA, Mollan K, Peeples L, Godfrey C, Nasreen C, Jahed, Myers L, Katzenstein D, Farajallah A, Rooney F, Ha B, William C. Woodward, Susan L. Koletar, Victoria A. Johnson, Geiseler Jan DS. Abacavir Lamivudine versus Tenofovir Emtricitabine for Initial HIV-1 Therapy. n engl j med. 2009;361;23.	Sem terapia de indução
30	Martínez E, d'Albuquerque PM, Pérez I, Pich J, Gatell JM. Abacavir/Lamivudine Versus Tenofovir/Emtricitabine in Virologically Suppressed Patients Switching from Ritonavir-Boosted Protease Inhibitors to Raltegravir. AIDS Res Hum Retroviruses [Internet]. 2012 Sep 24 [cited 2017 Oct 9];120924062217001. Available from: http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/aid.2012.0150	População
31	Bonjoch A, Paredes R, Galvez J, Miralles C, Videla S, Martínez E, et al. Antiretroviral treatment simplification with 3 NRTIs or 2 NRTIs plus nevirapine in HIV-1-infected patients treated with successful first-line HAART. J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]. 2005 Jul 1	Backbone

	[cited 2017 Oct 9];39(3):313–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15980691	
32	Jan van Lunzen, MD, PhD, Anton Pozniak, MD, Jose M. Gatell, MD, PhD, Andrea Antinori M, Isabelle Klauk, MD, Oscar Serrano, MD, Aady Baakil, MD, MSc, Olayemi Osiyemi, MD, Heather Sevinsky, MS, and Pierre-Marie Girard, MD P. Brief Report: Switch to Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Raltegravir in Virologically Suppressed Patients With HIV-1 Infection: A Randomized Pilot Study. <i>J Acquir Immune Defic Syndr</i> . 2016;71.	População
33	Alain Lefeuvre, Nathan Clumeck, Josep Mallolas, Hans Jaeger, Jean-Michel Livrozet, Maria do Sameira Ferreira, Margaret Johnson, Arnaud Cheret and ZA, on behalf of the European Trizal team. Comparison of Metabolic Abnormalities and Clinical Lipodystrophy 48 Weeks After Switching from HAART to Trizivir TM Versus Continued HAART: The Trizal Study. <i>HIV Clin Trials</i> . 2003;	Backbone
34	Joseph J. Eron Jr., Robert L. Murphy, Dolores Peterson, John Pottagec, David M. Parentid, Joseph Jemseke SS, Gladys Sepulvedag, Nicholas Bellosh BCR, Jim Esinhart, Nancy Schoellkopf RG and MS for the SIST. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: Selection of thymidine analog regimen therapy (START II). <i>AIDS</i> . 2000;14:1601–10.	Backbone
35	Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, 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. <i>N Engl J Med</i> [Internet]. 1997 Sep 11 [cited 2017 Oct 9];337(11):725–33. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9287227	Backbone
36	Berenguer J, González J, Ribera E, Domingo P, Santos J, Miralles P, et al. Didanosine, lamivudine, and efavirenz versus zidovudine, lamivudine, and efavirenz for the initial treatment of HIV type 1 infection: final analysis (48 weeks) of a prospective, randomized, noninferiority clinical trial, GESIDA 3903. <i>Clin Infect Dis</i> [Internet]. 2008 Oct 15 [cited 2017 Oct 9];47(8):1083–92. Available from: https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/592114	População
37	Arribas JR, Girard P-M, Landman R, Pich J, Mallolas J, Martínez-Rebollar M, et al. Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. <i>Lancet Infect Dis</i> [Internet]. 2015 Jul [cited 2017 Oct 9];15(7):785–92. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309915000961	Backbone
38	Calza L, Manfredi R, Colangeli V, Pocaterra D, Rossetti N, Pavoni M, et al. Efficacy and safety of atazanavir-ritonavir plus abacavir-lamivudine or tenofovir-emtricitabine in patients with hyperlipidaemia switched from a stable protease inhibitor-based regimen including one thymidine analogue. <i>AIDS Patient Care STDS</i> [Internet]. 2009 Sep [cited 2017 Oct 9];23(9):691–7. Available from: http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/apc.2009.0039	População
39	Vincent Soriano, Pilar Garcí a-Gasco, Eugenia Vispo, Andre Ruiz-Sancho, Francisco Blanco, Luz Martí n-Carbonero, Sonia Rodrí guez-Novoa, Judit Morello, Carmen de Mendoza, Pablo Rivas PB and JG lez-L. Efficacy and safety of replacing lopinavir with atazanavir in HIV-infected patients with undetectable plasma viraemia: final results of the SLOAT trial. <i>J Antimicrob Chemother</i> . 2008;61:200– 205.	Backbone
40	Tashima K, Staszewski S, Nelson M, Rachlis A, Skiest D, Stryker R, et al. Efficacy and tolerability of long-term efavirenz plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors for HIV-1 infection. <i>AIDS</i> [Internet]. 2008 Jan 11 [cited 2017 Oct 9];22(2):275–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18097230	Backbone
41	Puertas MC, Massanella M, Llibre JM, Ballester M, Buzon MJ, Ouchi D, et al. Intensification of a raltegravir-based regimen with maraviroc in early HIV-1 infection. <i>AIDS</i> [Internet]. 2014 Jan 28 [cited 2017 Oct 9];28(3):325–34. Available from: http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002030-201401280-00005	Sem terapia de indução
42	Gulick RM, Lalama CM, Ribaud HJ, Shikuma CM, Schackman BR, Schouten J, et al. Intensification of a triple-nucleoside regimen with tenofovir or efavirenz in HIV-1-infected patients with virological suppression. <i>AIDS</i> [Internet]. 2007 Apr 23 [cited 2017 Oct 9];21(7):813–23. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17415036	SIM
43	Loutfy MR, Ackad N, Antoniou T, Baril J-G, Conway B, de Wet J, et al. Randomized controlled trial of once-daily tenofovir, lamivudine, and lopinavir/ritonavir versus remaining on the same regimen in virologically suppressed HIV-infected patients on their first PI-containing HAART regimen. <i>HIV Clin Trials</i> [Internet]. [cited 2017 Oct 9];8(5):259–68. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17956827	Backbone
44	Benson CA, van der Horst C, Lamarca A, Haas DW, McDonald CK, Steinhart CR, et al. A randomized study of emtricitabine and lamivudine in stably suppressed patients with HIV. <i>AIDS</i> [Internet]. 2004 Nov 19 [cited 2017 Oct 9];18(17):2269–76. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15577539	Backbone
45	Pierre-Marie Girard ¹ , Andre, Cabie Christian Michelet, Renaud Verdon, Christine Katlama, Patrick Mercie , Laurence Morand-Joubert, Pascal Pe tour, Francis Monchecourt GC and AT on behalf of the CST. A randomized trial of two-drug versus three-drug tenofovir-containing maintenance regimens in virologically controlled HIV-1 patients. <i>J Antimicrob Chemother</i> . 2009;64:126–134.	População
46	Tran T-A, Ghosn J, Avettand-Fenoël V, Hendel-Chavez H, de Goër de Herve M-G, Cohen-Codar I, et al. Residual HIV-1 replication may impact immune recovery in patients on first-line lopinavir/ritonavir monotherapy. <i>J Antimicrob Chemother</i> [Internet]. 2015 Sep [cited 2017 Oct 9];70(9):2627–31. Available from: https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkv138	Não é ECR
47	Fabbiani M, Mondì A, Colafigli M, D'Ettore G, Paoletti F, D'Avino A, et al.	População

	Safety and efficacy of treatment switch to raltegravir plus tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine in patients with optimal virological control: 48-week results from a randomized pilot study (Raltegravir Switch for Toxicity or Adverse Events, RASTA Study). <i>Scand J Infect Dis</i> [Internet]. 2014 Jan 28 [cited 2017 Oct 9];46(1):34–45. Available from: http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00365548.2013.840920	
48	Palella FJ, Fisher M, Tebas P, Gazzard B, Ruane P, Van Lunzen J, et al. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants. <i>AIDS</i> [Internet]. 2014 Jan 28 [cited 2017 Oct 9];28(3):335–44. Available from: http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002030-201401280-00006	População
49	Cardiello PG, van Heeswijk RP, Hassink EA, Srasuebkul P, Mahanontharit A, Samor TM, et al. Simplifying protease inhibitor therapy with once-daily dosing of saquinavir soft-gelatin capsules/ritonavir (1600/100 mg): HIVNAT 001.3 study. <i>J Acquir Immune Defic Syndr</i> [Internet]. 2002 Apr 15 [cited 2017 Oct 9];29(5):464–70. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11981362	Backbone
50	Eduardo Gotuzzo, MD, Martin Markowitz, MD, Winai Ratanasuwan, MD, Graham Smith M, Guillermo Prada, MD, Javier O. Morales-Ramirez, MD, Kim M. Strohmaier B, Chengxing Lu, PhD, Sanhita Bhanja, MS, Bach-Yen Nguyen, MD, and Hedy Tepler M, for the Protocol 004 Study Team. Sustained Efficacy and Safety of Raltegravir After 5 Years of Combination Antiretroviral Therapy as Initial Treatment of HIV-1 Infection: Final Results of a Randomized, Controlled, Phase II Study (Protocol 004). <i>Br Rep Clin Sci</i> . 2012;61:73–7.	Backbone
51	Anthony Mills, Jose R Arribas, Jaime Andrade-Villanueva, Giovanni DiPerri, Jan Van Lunzen, Ellen Koenig, Richard Elion MC, Jose Valdez Madruga, Jason Brunetta, David Shamblaw, Edwin DeJesus, Chloe Orkin, David A Wohl, Indira Brar J rey LS, Pierre-Marie Girard, Gregory Huhn, Andrew Plummer, Ya-Pei Liu, Andrew K Cheng, Scott McCallister for the G-U-292-0109 team. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. <i>Lancet Infect Dis</i> . 2015;	SIM
52	Roy M. Gulick, M.D., M.P.H., John W. Mellors, M.D., Diane Havlir, M.D., Joseph J. Eron Md, Charles Gonzalez, M.D., Deborah McMahon, M.D., Douglas D. Richman, M.D., Fred T. Valentine Md, Leslie Jonas, B.S., Anne Meibohm, Ph.D., Emilio A. Emini, Ph.D., And Jeffrey A. Chodakewitz Md. Treatment With Indinavir, Zidovudine, And Lamivudine In Adults With Human Immunodeficiency Virus Infection And Prior Antiretroviral Therapy. <i>N Engl J Med</i> . 1997;337.	Backbone
53	Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, MacArthur RD, Santana J, Quinn JB, Kuritzkes DR, Fallon MA, Rubin M. Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. <i>North American HIV Working Party</i> . <i>N Engl J Med</i> . 1995 Dec 21;333(25):1662-9. PubMed PMID: 7477218.	Backbone
54	Roy M. Gulick, M.D., M.P.H., Heather J. Ribaldo PD, Cecilia M. Shikuma, M.D., Stephanie Lustgarten, M.S., Kathleen E. Squires MD, William A. Meyer III, Ph.D., Edward P. Acosta PD, Bruce R. Schackman, Ph.D., Christopher D. Pilcher, M.D., Robert L. Murphy MD, William E. Maher, M.D., Mallory D. Witt, M.D., Richard C. Reichman MD, Sally Snyder, B.S., Karin L. Klingman, M.D., and Daniel R. Kuritzkes MD, et al. Triple-Nucleoside Regimens versus Efavirenz-Containing Regimens for the Initial Treatment of HIV-1 Infection. <i>N Engl J Med</i> . 2004;	Sem terapia de indução
55	C katlama ,S fenske, B gazzard AL et al. Trizal study switching From successfull haart to trizivir(abavacavir lamivudine combination tablet) 48 weeks efficacy, safety and adherence results. 2002;4:79–86.	Backbone
56	Joel E. Gallant, M.D., M.P.H., Edwin DeJesus, M.D., José R. Arribas MD, Anton L. Pozniak, M.D., Brian Gazzard, M.D., Rafael E. Campo, M.D., Biao Lu PD, Damian McColl, Ph.D., Steven Chuck, M.D., Jeffrey Enejosa MD, John J. Toole, M.D., Ph.D., and Andrew K. Cheng, M.D., Ph.D. for the S 934 G. Tenofovir DF, Emtricitabine, and Efavirenz vs. Zidovudine, Lamivudine, and Efavirenz for HIV. <i>new Engl J of Med</i> . 2006;354:251–60.	Sem terapia de indução
57	von Hentig N, Müller A, Rottmann C, Lutz T, Klauke S, Kurowski M, et al. Pharmacokinetics and tolerability of a combination of indinavir, lopinavir and ritonavir in multiply pretreated HIV-1 infected adults. <i>Eur J Med Res</i> [Internet]. 2006 Jun 30 [cited 2017 Oct 9];11(6):236–44. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16820336	Não é ECR
58	Pedro Cahn, Julio Montaner, Patrice Junod, Patricia Patterson AK, Jaime Andrade-Villanueva, Isabel Cassetti JS-M, Arnaldo David Casiro, Raul Bortolozzi, Sergio Horacio Lupo, Nadia Longo, Emmanouil Rampakakis, Nabil Ackad11 JSS. Pilot, Randomized Study Assessing Safety, Tolerability and Efficacy of Simplified LPV/r Maintenance Therapy in HIV Patients on the 1st PI-Based Regimen. <i>PLoS One</i> . 2011;6.	Backbone
59	Michelet C, Ruffault A, Sébille V, Arvieux C, Jaccard P, Raffi F, et al. Ritonavir-saquinavir dual protease inhibitor compared to ritonavir alone in human immunodeficiency virus-infected patients. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> [Internet]. 2001 Dec [cited 2017 Oct 9];45(12):3393–402. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11709314	Não é ECR
60	Daniel J. Skiest a, Calvin Cohenb, Homayoon Khanlouc, Edwin DeJesus d TV, Marc Tribblef, Andrew Petroll g, Hannah Olivet b, Karam Mounzer h, Robert Corales, Frank Rhamej, Nicholas Bellos k JG. Efficacy and safety of switching suppressed patients with elevated triglycerides from lopinavir/ritonavir or fosamprenavir/ritonavir to atazanavir/ritonavir or darunavir/ritonavir based therapy: The LARD study. <i>HIV AIDS Rev</i> . 2012;11:77–83.	População
61	Daniel R. Kuritzkesa, Roland L. Bassettb, Victoria A. Johnsonc, Ian C. Marschnerb, Joseph J. Eron, Jean-Pierre Sommadossi, Edward P. Acostac, Robert L. Murphyf, Kenneth Fifeg, Kenneth Woodh, Dawn Belli, Ana Martinezj and CBP for the AACTG 370 PT.	Tratamento

	Continued lamivudine versus delavirdine in combination with indinavir and zidovudine or stavudine in lamivudine-experienced patients: results of Adult AIDS Clinical Trials Group protocol 370. 2000;14(11).	
62		
63	Roy M, Gulick, Laura M, Smeaton, Richard T, D'Aquila, Joseph J, Eron, Judith S, Currier, a John G, Gerber, 7 Edward Acosta, Jean-Pierre Sommadossi, Roger Tung, Sally Snyder, Daniel R. Kuritzkes, and Robert L. Murphy for the ACTG 373 ST. Indinavir, Nevirapine, Stavudine, and Lamivudine for Human Immunodeficiency Virus–Infected, Amprenavir-Experienced Subjects: AIDS Clinical Trials Group Protocol 373. 2001;183.	Sem terapia de indução
64	Joel E Gallant, Eric S Daar, François Raffi, Cynthia Brinson, Peter Ruane, Edwin DeJesus, Margaret Johnson, Nathan Clumeck OO, Doug Ward, Javier Morales-Ramirez, Mingjin Yan, Michael E Abram, Andrew Plummer, Andrew K Cheng MSR. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. Lancet HIV. 2016;	SIM
65	Clumeck N, Molina J-M, Henry K, Gathe J, Rockstroh JK, DeJesus E, et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2017 Oct 9];65(3):e121-4. Available from: http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00126334-201403010-00024	População
66	Eric Florence, Christa Dreezen, Patrick Desmet, Eric Smets, Katrien Franssen, Bernard Vandercam, Jolanda Pelgrom NC and RC. Ritonavir/saquinavir plus one nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) versus indinavir plus two NRTIs in protease inhibitor-naïve HIV-1-infected adults (IRIS study). Int Med Press. 2002;255–62.	Backbone
67	Paton NI, Stöhr W, Oddershede L, Arenas-Pinto A, Walker S, Sculpher M, et al. The Protease Inhibitor Monotherapy Versus Ongoing Triple Therapy (PIVOT) trial: a randomised controlled trial of a protease inhibitor monotherapy strategy for long-term management of human immunodeficiency virus infection. Health Technol Assess [Internet]. 2016 Mar [cited 2017 Oct 9];20(21):1–158. Available from: https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta20210/	Desfecho
68	Chloe Orkin, Edwin DeJesus, Moti Ramgopal, Gordon Crofoot, Peter Ruane, Anthony LaMarca, Anthony Mills, Bernard Vandercam J de W, Jürgen Rockstroh, Adriano Lazzarin, Bart Rijnders, Daniel Podzamczar, Anders Thalmé, Marcel Stoeckle, Danielle Porter, Hui C Liu AC, Erin Quirk, Devi SenGupta HC. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. Lancet HIV. 2017;	SIM
69	DeJesus E, Ramgopal M, Crofoot G, Ruane P, LaMarca A, Mills A, et al. Switching from efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. Lancet HIV [Internet]. 2017 May [cited 2017 Oct 9];4(5):e205–13. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352301817300322	SIM
70	J. A. Perez-Molina, R. Rubio, A. Rivero, J. Pasquau, I. Suárez-Lozano, M. Riera, M. Estebáñez, R. Palacios, J. Sanz-Moreno, J. Troya, A. Marín o, A. Antela, J. Navarro HE and SM on behalf of the GSG. Simplification to dual therapy (atazanavir/ritonavir/1lamivudine) versus standard triple therapy [atazanavir/ritonavir/1two nucleos(t)ides] in virologically stable patients on antiretroviral therapy: 96 week results from an open-label, non-inferiority, randomized clinical trial (SALT study). J Antimicrob Chemother. 2016;1–8.	População
71	Di Giambenedetto S, Fabbiani M, Roldan EQ, Latini A, D'Ettoire G, Antinori A, Castagna A, Orofino G, Francisci D, Chinello P, Madeddu G, Grima P, Rusconi S, Di Pietro M, Mondì A, Ciccarelli N, Borghetti A, Foca E, Colafigli M DLA and CR on behalf of the A-MSG. Treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine versus maintenance of atazanavir/ritonavir + two NRTIs in virologically suppressed HIV-1-infected patients: 48 week results from a randomized trial (ATLAS-M). J Antimicrob Chemother. 2017;72:1163–1171.	Backbone
72	PM Girard, A Antinori, JR Arribas, D Ripamonti, C Bicer, B Netze-Sveine BH and CM. Week 96 efficacy and safety of darunavir/ritonavir monotherapy vs. darunavir/ritonavir with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in the PROTEA trial. HIV Med. 2016;1–8.	População
73	François Raffi, Chloe Orkin, Amanda Clarke, Laurence Slama, Joel Gallant, Eric Daar, Keith Henry, Jorge Santana-Bagur, David K. Stein, Nicholas Bellos, Anthony Scarsella, Mingjin Yan, Michael E. Abram, Andrew Cheng and MSR. Brief Report: Long-Term (96-Week) Efficacy and Safety After Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide in HIV-Infected, Virologically Suppressed Adults. J Acquir Immune Defic Syndr. 2017;75(2):226–231.	População
74	Post FA, Yazdanpanah Y, Schembri G, Lazzarin A, Reynes J, Maggiolo F, et al. Efficacy and safety of emtricitabine/tenofovir alafenamide (FTC/TAF) vs. emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF) as a backbone for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: subgroup analysis by third agent of a randomized, double-blind, active-controlled phase 3 trial. HIV Clin Trials [Internet]. 2017 May 4 [cited 2017 Oct 9];18(3):135–40. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15284336.2017.1291867	Não é ECR
75	Pett SL, Amin J, Horban A, Andrade-Villanueva J, Losso M, Porteiro N, et al. Maraviroc, as a Switch Option, in HIV-1-infected Individuals With Stable, Well-controlled HIV	Backbone

	Replication and R5-tropic Virus on Their First Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor Plus Ritonavir-boosted Protease Inhibitor Regimen: Week 48 Results of the Randomized, Multicenter MARCH Study. <i>Clin Infect Dis</i> [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2017 Oct 9];63(1):122–32. Available from: https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/ciw207	
76	Ostrowski M, Benko E, Yue FY, Kim CJ, Huibner S, Lee T, et al. Intensifying Antiretroviral Therapy With Raltegravir and Maraviroc During Early Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection Does Not Accelerate HIV Reservoir Reduction. <i>Open forum Infect Dis</i> [Internet]. 2015 Dec [cited 2017 Oct 9];2(4):ofv138. Available from: https://academic.oup.com/ofid/article-lookup/doi/10.1093/ofid/ofv138	Sem terapia de indução
77	Hernández O C, Pereyra M A A, Jáuregui Chiu M et al. MexVir 1: comparación de dos esquemas antirretrovirales que incluyen nelfinavir en pacientes mexicanos con infección por VIH. Estudio multicéntrico nacional, seguimiento de 48 semanas. <i>Med Interna México</i> . 2005;21.	Sem terapia de indução
78	Philip H Keiser, Michael G Sension, Edwin DeJesus, Allan Rodriguez, Jeffrey F Olliffe, Vanessa C Williams, John H Wakeford, Jerry W Snidow, Anne D Shachoy-Clark, Julie W Fleming, Gary E Pakes JEH. Substituting abacavir for hyperlipidemia-associated protease inhibitors in HAART regimens improves fasting lipid profiles, maintains virologic suppression, and simplifies treatment. <i>BMC Infect Dis</i> . 2005;5.	População

Legenda: A tabela discrimina os motivos para exclusão de estudos da revisão sistemática, isto é, “tratamento” (o estudo não incluiu as drogas de escolha), “não é ECR” (não se trata de um ensaio clínico randomizado), “sem indução” (o estudo não teve indução seguida de manutenção), “outra população” (trata-se de população específica) e “outros desfechos” (o desfecho estudado não é de interesse). Nota-se que há apenas seis estudos incluídos na tabela, pois um foi incluído mediante contato com autor.

