

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

**RECOMENDAÇÕES PARA TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL EM ADULTOS
INFECTADOS PELO HIV
2008**

Suplemento IV - Manejo da Falha Terapêutica
Critérios de Indicação de Etravirina para Pacientes
Experimentados em Terapia Antirretroviral

Comitê Assessor em Terapia Antirretroviral
para Adultos Infectados pelo HIV

Brasília – DF
2010

Organização

Ronaldo Hallal e Beatriz Grinsztejn

Revisão

Márcia Rachid
Mônica Jacques
Helena Bernal

Edição

Assessoria de Comunicação
Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais
Angela Gasperin Martinazzo
Dario Noleto
Myllene Müller
Telma Tavares Richa e Souza

Projeto gráfico e diagramação

Lúcia Helena Saldanha Gomes

Introdução



As recomendações para indicação de terapia antirretroviral no Brasil vêm expressando uma política de medicamentos fundamentada nas melhores evidências científicas disponíveis e têm como base uma visão de terapia sequencial, preservando alternativas futuras.

O Comitê Assessor para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV, reunido no ano de 2009, indicou, entre os medicamentos registrados na ANVISA e não incorporados ao Sistema Único de Saúde, a inclusão da etravirina.

A incorporação da etravirina no arsenal terapêutico nacional estabelece, de forma geral, uma redefinição dos critérios para indicação dos “novos antirretrovirais”: darunavir (DRV), raltegravir (RAL) e enfuvirtida (ENF).

Nas situações em que for possível indicar esquemas com pelo menos dois medicamentos ativos, sendo para isso necessário incluir algum dos novos antirretrovirais, o **darunavir será considerado preferencial e o raltegravir indicado caso** o uso do darunavir não permita estruturar um esquema com potência para suprimir a replicação viral.

A etravirina deve ser indicada nas situações em que, por causa do perfil de resistência viral, a atividade dos inibidores da protease (incluindo o darunavir) estiver reduzida, comprometendo a potência de supressão da replicação viral, mesmo quando associado ao raltegravir.

Por fim, a **enfuvirtida** (inibidor de entrada) permanece como **antirretroviral “reservado”** para pacientes sem outras opções que permitam estruturar esquemas de resgate.

Este suplemento mantém os critérios de indicação do darunavir, reforça aqueles do raltegravir publicados no suplemento I, de janeiro de 2009; apresenta os critérios de indicação da etravirina; e atualiza as indicações da enfuvirtida no Brasil.

Quadro 1 - Orientações gerais para esquemas de resgate

1. Solicitar o teste de genotipagem precocemente quando for identificada falha virológica.
2. Buscar carga viral indetectável.
3. Evitar monoterapia funcional.
4. Não usar ITRNN, se já tiver ocorrido falha prévia ou resistência documentada.
5. Considerar o efeito residual característico dos ITRN.
6. Usar 3TC, mesmo se houver resistência (exceção: resgate com esquemas contendo abacavir e, possivelmente ddl).
7. Sempre que utilizar IP, deve ser potencializado com ritonavir.
8. Basear escolhas nos dados de resistência (analisar também as mutações dos testes anteriores), na história terapêutica do paciente (esquemas prévios e atuais) e nos dados de estudos clínicos.
9. Discutir ou encaminhar (vide item 9 na página 17):
 - resistência ampla ou múltiplas falhas virológicas;
 - desvios das regras acima.

I - DARUNAVIR/r: Critérios de Indicação

1. Evidências de falha virológica;
2. Teste de genotipagem realizado há, no máximo, 12 meses, demonstrando:
 - * Atividade plena (S) ou intermediária (I) do darunavir;
 - * Ausência de outro IP/r com atividade plena (S);
 - * Presença de uma droga ativa para acompanhar o darunavir no esquema de resgate. Não devem ser consideradas drogas ativas a lamivudina, a nevirapina e o efavirenz, quando já houver ocorrido falha virológica na vigência de seu uso, mesmo que sensíveis (S) no teste de genotipagem. O raltegravir e a enfuvirtida devem ser consideradas drogas ativas em pacientes virgens das mesmas.

II – RALTEGRAVIR: Critérios de Indicação

1) Pacientes em falha virológica

- Paciente experimentado com histórico de falha virológica, com esquemas que incluíram medicamentos das três classes de antirretrovirais (ITRN, ITRNN e IP);
- Ter genotipagem realizada há, no máximo, 1 ano, mostrando resistência a pelo menos um antirretroviral de cada uma das três classes (ITRN, ITRNN e IP), podendo não estar presentes mutações para os ITRNN, mas, necessariamente, que esta classe tenha sido usada e que tenha ocorrido falha virológica.

- Caso o único antirretroviral plenamente ativo seja efavirenz ou nevirapina, deverá ser considerado o uso de raltegravir estruturando um esquema com pelo menos dois antirretrovirais ativos;
- Que seja possível montar um esquema de resgate com pelo menos mais uma droga ativa (preferencialmente S), além do raltegravir, conforme última genotipagem;
 - * A enfuvirtida deve ser considerada ativa (S) somente se não houve falha virológica prévia a esquemas contendo este medicamento;
- Deverá fazer parte do esquema o melhor IP/r, mesmo havendo resistência plena (R), definida pelo perfil de mutações revelado pelo teste de genotipagem.

2) Substituição da enfuvirtida por raltegravir

- Pacientes em uso de enfuvirtida há mais de 4 meses, com sucesso virológico, ou seja, carga viral indetectável (pelo menos < 400 cópias/mL), nos últimos 60 dias: recomenda-se a substituição da enfuvirtida pelo raltegravir.

III - ETRAVIRINA (ETR, TMC125)

Introdução

O uso de inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRNN), como a nevirapina e o efavirenz, tem aumentado em todo mundo, por causa do menor número de comprimidos, alta potência de inibição da replicação viral e perfil favorável de toxicidade¹.

As recomendações nacionais de terapia antirretroviral indicam os ITRNN como classe preferencial na estruturação dos esquemas antirretrovirais iniciais em adultos infectados pelo HIV². Entretanto, sua baixa barreira genética de resistência limita a durabilidade do esquema, pois apenas uma mutação resulta em resistência viral e perda de sua efetividade³. O número de pacientes em uso de ITRNN no Brasil é de aproximadamente 115 mil pessoas: 90 mil utilizam o efavirenz e 14 mil a nevirapina*.

Em janeiro de 2008, o *US Food and Drug Administration* (FDA) registrou a etravirina para uso em pacientes infectados pelo HIV, cuja cepa viral tenha desenvolvido resistência a outros antirretrovirais da mesma classe; no mesmo ano, seu registro foi realizado na Comunidade Europeia.

* Ministério da Saúde, Brasil. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Secretaria de Vigilância em Saúde, 2009.

Descrição do medicamento

A etravirina (ETR) pertence à classe de inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRNN). É um composto ITRNN diarilpirimidina, com atividade inibidora da replicação do HIV-1, selvagem e resistente aos ITRNN, característica que lhe atribui a condição de ITRNN de segunda geração. A ETR é um substrato e fraco indutor da enzima CYP3A4 e um substrato e fraco inibidor das enzimas CYP2C9 e CYP2C19⁴.

Sua potência em suprimir a replicação do vírus HIV foi estabelecida em diversos estudos de fase IIa ou IIb conduzidos com pacientes virgens de tratamento antirretroviral⁵, com resistência aos ITRNN e com uso prévio de antirretrovirais⁶.

Resultados de eficácia

Os estudos DUET-1 e 2 foram ensaios clínicos de fase III, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e placebo controlados, envolvendo mais de 1.200 pacientes experimentados em terapia antirretroviral e com resistência a ITRNN (pelo menos 1 mutação principal de resistência) e inibidores da protease (pelo menos 3 mutações principais de resistência).

Os pacientes foram randomizados para receber ETR ou placebo, associados a um tratamento de base otimizada (TBO), orientado por teste de genotipagem, combinados a darunavir/r. A adição de enfuvirtida foi opcional, conforme o perfil de resistência definido pela genotipagem.

Uma análise de 48 semanas demonstrou, nos ensaios DUET-1 e 2, maior proporção de supressão viral abaixo de 50 cópias/mL no grupo ETR (60% e 61%, respectivamente) do que no grupo placebo (39% e 41%, respectivamente) ($p < 0,001$ em ambas as análises)⁷. O mesmo foi observado em relação à maior elevação na contagem de linfócitos T-CD4 no grupo ETR (aumento de 103 e 94 células/mm³, respectivamente), comparado ao grupo placebo (74 e 72 células/mm³, respectivamente) ($p < 0,001$)⁷.

A análise combinada dos dois estudos demonstrou que o uso da ETR reduziu em 50% o risco de progressão clínica da doença do HIV, já na análise de 24 semanas⁸.

Dados de 96 semanas de tratamento demonstraram a sustentabilidade dessa combinação, com resposta virológica (carga viral < 50 cópias/mL) de 57% dos pacientes tratados com etravirina, comparados a 36% dos pacientes que receberam terapia de base isoladamente ($p < 0,0001$), sendo que 91% dos pacientes que apresentavam resposta virológica (< 50 cópias/mL), na semana 48, mantiveram essa resposta na semana 96⁹.

Perfil de toxicidade

A etravirina foi bem tolerada nos ensaios clínicos e os eventos adversos que ocasionaram a interrupção do tratamento foram incomuns. Ocorreram em 6% dos pacientes em uso de etravirina e em 5% do grupo controle nos estudos DUET-1 e DUET-2. A incidência de eventos adversos graus 3 e 4 foi similar nos pacientes que receberam etravirina (25%), em relação ao grupo placebo (27%)^{7,8}.

Adicionalmente, os eventos adversos mais frequentemente encontrados e que ocorreram em mais de 10% dos pacientes dos estudos DUET foram: exantema (16,9% no grupo ETR e 9,3% no grupo placebo), náuseas (13,9% no grupo ETR e 11,1% no grupo placebo), diarreia e cefaleia.

Em geral, o exantema foi de leve a moderado e sua incidência foi significativamente mais frequente entre os pacientes que usaram etravirina quando comparados àqueles que usaram placebo; foi mais comum entre participantes do sexo feminino (28%) que masculino (16%). Não foi observada associação com a quantificação de linfócitos T-CD4 ou história prévia de alergia com uso de outros ITRNN: sua ocorrência foi autolimitada e mais frequente durante a segunda semana de tratamento, com uma duração mediana de 11 dias, e a sua resolução ocorreu entre 1 a 2 semanas após seu início, determinando interrupção do tratamento em 2% dos pacientes.

Nos estudos de fase III, o evento adverso mais frequentemente reportado, considerando-se pelo menos grau II de gravidade, foi o exantema (9%). Já a Síndrome de Stevens Johnson, a reação de hipersensibilidade e o eritema multiforme foram reportados em menos de 0,1% dos casos, durante o desenvolvimento clínico da etravirina. Entretanto, a continuidade da ocorrência desses eventos após o registro da droga levou o laboratório farmacêutico produtor do medicamento, em conjunto com o FDA, a emitir um comunicado à comunidade médica, alertando sobre a possibilidade de ocorrência desses eventos¹⁰.

A incidência de desordens psiquiátricas não se mostrou significativamente diferente entre os pacientes que receberam etravirina ou placebo (13% vs. 16%). A segurança da etravirina na gestação é classificada na categoria B do FDA.

Interações farmacológicas

A etravirina não deve ser coadministrada com os seguintes antirretrovirais: tipranavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, ritonavir na sua dose plena (1.200 mg ao dia), inibidores da protease administrados sem ritonavir, além de outros ITRNN. A etravirina e o lopinavir/ritonavir devem ser coadministrados com cautela⁴. Não existem dados suficientes sobre a interação com o atazanavir/ritonavir.

Entre os medicamentos que não devem ser coadministrados com a etravirina estão: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifapentina, rifabutina (em esquemas antirretrovirais contendo um inibidor da protease/ritonavir) ou produtos contendo erva de São João (*Hypericum perforatum*).

A utilização da etravirina com outros agentes, tais como substratos, inibidores ou indutores da CYP3A4, CYP2C9, e/ou CYP2C19 pode alterar o efeito terapêutico ou o perfil de eventos adversos da ETR ou do medicamento coadministrado.

Esta não é uma lista completa das potenciais interações medicamentosas da etravirina.

Apresentação, posologia e administração

A etravirina está disponível em comprimidos de 100mg. A dose recomendada para adultos é de 200mg por via oral, 2 vezes ao dia (4 comprimidos/dia), tomada após uma refeição leve que contenha gordura. Adicionalmente, a etravirina permanece estável quando dissolvida na água e pode ser preparada dessa forma para pacientes que apresentem dificuldades para deglutir.

Critérios de indicação no Brasil

Cerca de 80% dos pacientes em uso de ITRNN no Brasil utilizam efavirenz. As mutações que conferem resistência à nevirapina relacionam-se com resistência cruzada à etravirina, o que é menos provável após o uso do efavirenz. Como esperado, a análise do perfil de resistência à etravirina no Brasil demonstra, nos cerca de 4 mil testes de resistência genotípica realizados em 2008 pela RENAGENO, atividade plena da etravirina em 93,8% dos pacientes que apresentavam resistência à nevirapina e/ou efavirenz (Tabela 1)*.

Tabela 1

Proporção de pacientes com mutações identificadas na RENAGENO que possuem resistência a ITRNN e também à etravirina no Brasil.

Ano	Total de sequências analisadas	Proporção de resistência
2003	1.235	8,4%
2004	2.953	7,8%
2005	3.733	7,3%
2006	4.145	7,1%
2007	2.024	6,6%
2008	3.801	7,2%
TOTAL	18.410	

* Brasil, 2009. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, Brasil.

Para que a etravirina seja indicada, é necessário que o teste de genotipagem demonstre sua atividade plena (S) e que seja possível estruturar um esquema de resgate, com pelo menos mais um antirretroviral plenamente ativo (S), demonstrado pelo algoritmo brasileiro de interpretação de resistência.

Além disso, deverá fazer parte do esquema o melhor inibidor da protease potencializado pelo ritonavir (IP/r), mesmo havendo resistência plena (R) a toda classe de IP; nesse contexto, o “melhor IP/r” é definido pelo perfil de mutações demonstrado pelo teste de genotipagem, escolhido entre lopinavir/r e darunavir/r, em razão do perfil de interações farmacológicas.

A indicação de ETR com atividade intermediária (I) somente deve ser feita na impossibilidade de estruturar um esquema de resgate em que duas outras drogas estejam plenamente ativas (S).

Citérios de indicação da etravirina na estruturação de esquemas de resgate:

- 1) Pacientes experimentados e que desenvolveram falha virológica a pelo menos um antirretroviral de todas as seguintes classes: ITRN, ITRNN* e IP, desde que o perfil mutacional não permita a estruturação de um esquema efetivo sem a sua inclusão.
- 2) Genotipagem realizada há, no máximo, 1 ano.
- 3) Resultado da genotipagem com perfil mutacional, atual e/ou anterior (considerando todas as genotipagens realizadas), com sensibilidade plena (S)** a ETR e resistência (R) aos outros ITRNN (EFV e NVP), utilizando o algoritmo brasileiro (disponível em www.aids.gov.br/genotipagem).
- 4) Possibilidade de montar um esquema de resgate com ETR e com pelo menos um outro antirretroviral plenamente ativo (S).
- 5) Impossibilidade de montar um esquema de resgate apenas com ITRN, DRV/r e RAL.

* Intolerância ou toxicidade à nevirapina ou efavirenz que tenha motivado interrupção não estruturada do esquema que contém ITRNN deve ser considerada como falha clínica. Nesse caso, a etravirina poderá ser indicada, mesmo não tendo sido caracterizada falha virológica prévia a ITRNN.

** Em situações de ETR com sensibilidade intermediária (I), considerar o seu uso apenas nas situações em que não existam duas outras drogas plenamente ativas.

Perfil de resistência

Um grupo de mutações associadas com resistência à etravirina foram caracterizadas *in vitro* e *in vivo*^{11,12} e incluem algumas mutações já estabelecidas para os ITRNN mais antigos, bem como novas mutações. Em decorrência de sua estrutura molecular, para que ocorra resistência plena à etravirina, é necessário o desenvolvimento de múltiplas mutações de resistência a ITRNN¹², diferentemente do que ocorre com o efavirenz e com a nevirapina, o que representa, portanto, um menor risco de resistência cruzada; tais características a definem como ITRNN de segunda geração. Nesse sentido, a etravirina mantém atividade contra cepas virais que apresentam as mutações de resistência cruzada aos ITRNN¹¹.

Estudos *in vitro* indicam que a etravirina e o efavirenz têm potência semelhante contra os vírus do tipo selvagem (metade da concentração eficaz máxima [CE₅₀], 0,001 µmm para ambos); porém, a etravirina é mais potente que o efavirenz quando a mutação da transcriptase reversa K103N ocorre associada à mutação Y181C (10 vezes mais potente), ou associada à L100I (500 vezes mais potente)¹³.

As mutações identificadas que contribuem para a resistência *in vitro* com *fold change* de resistência superior a 10 incluem combinações das mutações aos ITRNN L100I, Y181C, G190E, M230L, e Y318F. Além disso, a V179F e a V179I são novas mutações, normalmente identificadas, que parecem ter um papel importante em conferir resistência à etravirina. Os perfis de resistência, incluindo essas mutações, eram distintos e não causaram resistência cruzada *in vitro* ao efavirenz¹⁴.

Dados relacionados ao impacto clínico das mutações foram extraídos dos estudos DUET. O desenvolvimento de mutações de resistência (*Resistance Associated Mutations* - RAM) no DUET não foi frequente nos pacientes tratados com etravirina. Quando as mutações apareceram, seu impacto nos resultados clínicos foi altamente variável e dependente do tipo e do número das mutações específicas presentes.

Em relação à supressão viral, os resultados variaram de acordo com o número total de antirretrovirais ativos e com o perfil de resistência global ao início de um novo esquema.

Nos estudos DUET, os pacientes com pelo menos 3 RAM à etravirina e ao darunavir tiveram a maior resposta viral: a supressão viral (RNA do HIV < 50 cópias/mL) foi alcançada na 24ª semana em 67% dos pacientes com 3 RAM à etravirina, desde que não houvesse RAM ao darunavir¹⁵.

Amostras clínicas usando dados de 24 semanas dos estudos DUET-1 e DUET-2 demonstraram que várias combinações de V90I, A98G, L100I, K101E/H/P, V106I, V179D/F/T, Y181C/I/V e G190A/S foram identificadas como mutações de resistência importantes para a etravirina^{15, 16, 17}. **O Quadro 1 apresenta as mutações de resistência à etravirina, incluídas no algoritmo brasileiro de interpretação da resistência.**

A frequência e a resposta viral associada a cada RAM variou nos estudos DUET, mas um *fold change* correspondente da sensibilidade foi identificado e usado para criar um sistema de ponderação para o impacto viral de cada RAM. A mutação Y181V, por exemplo, foi associada a um *fold change* de 17,4 e um fator de peso correspondente a 3, enquanto a G190A foi associada a um *fold change* de 0,8 e um fator de peso correspondente de 1¹⁴. Maiores *fold change* e fator de peso foram associados à menor probabilidade de atingir carga viral indetectável.

A proporção de pacientes nos ensaios DUET que atingiram carga viral indetectável (carga viral do HIV < 50 cópias/mL) foi sistematicamente maior entre os pacientes tratados com etravirina com < 3 RAM, no início do estudo, em comparação com os pacientes do grupo placebo que tinham o vírus do tipo selvagem (zero RAM). No entanto, essa vantagem sobre o placebo foi perdida quando havia pelo menos 3 RAM no início do estudo e variou com base no fator de peso cumulativo de todas as RAM¹⁸.

As maiores taxas de resposta viral (74% de pacientes que atingiram RNA do HIV < 50 cópias/mL) ocorreram com uma pontuação ponderada acumulada entre 0 e 2,0 para as RAM da etravirina; a carga viral foi indetectável em 52% dos pacientes com pontuação ponderada entre 2,5 e 3,5 e em 38% dos pacientes com uma pontuação ponderada ≥ 4 . Embora essas RAM tenham sido de ocorrência rara, isoladamente, 86% dos pacientes nos ensaios DUET tinham < 3 RAM^{18, 19}.

Quadro 2 - Mutações associadas a resistência à etravrina

Mutações Identificadas no teste de Genotipagem	Atividade Antiviral
Ter pelo menos 2 das seguintes: [181I/V/C, 100I,101P,230L]	R
Ter 1 das seguintes: [181I/V/C,100I, 101P,230L] + [90I,98G,101E/H/P/Q/N,103N/S/T,106A/I/M,138A/G/K/Q,179F/T/D,190A/C/E/Q/S/V/T, 225H, 227C/L, 234I, 238T/N]	R
Ter pelo menos 3 das seguintes: [90I,98G,101E/H/P/Q/N,103N/S/T,106A/I/M,138A/G/K/Q,179F/T/D,190A/C/E/Q/S/V/T, 225H, 227C/L, 234I, 238T/N]	R
Ter pelo menos 2 das seguintes: [90I,98G,101E/H/P/Q/N,103N/S/T,106A/I/M,138A/G/K/Q,179F/T/D,190A/C/E/Q/S/V/T, 225H, 227C/L, 234I, 238T/N]	I
Ter pelo menos 1 das seguintes: [181I/V/C, 100I,101P,230L]	I

VI – ENFUVIRTIDA: Critérios de Indicação

Em razão das características da enfuvirtida, sua escolha na composição dos esquemas de resgate deve ser considerada, preferencialmente, na impossibilidade de compor um esquema com pelo menos dois outros antirretrovirais com atividade plena.

Pacientes em falha virológica:

- Paciente experimentado e com falha virológica documentada nas três classes (ITRN, ITRNN e IP);
- Ter genotipagem realizada há, no máximo, 1 ano, mostrando resistência a drogas das três classes (ITRN, ITRNN e IP), podendo não estar presente mutações para os ITRNN, mas necessariamente que essa classe tenha sido usada e que tenha falhado;
- Deverá fazer parte do esquema o melhor IP/r, mesmo havendo resistência plena (R), de acordo com o perfil de resistência definido pelo teste de genotipagem;
- Não deve ser utilizada como único antirretroviral ativo no esquema (monoterapia funcional).
- Deve ser incluída na estruturação de esquemas de resgate, nas situações em que a introdução da etravirina não possibilite estruturar esquemas de alta potência de supressão viral.

Considerar a suspensão da enfuvirtida caso os pacientes apresentem falha virológica, conforme proposto nos estudos TORO I e II, especialmente nas situações sem resposta clínica e/ou imunológica:

- Queda da carga viral menor que 0,5 log na avaliação de seis a oito semanas;
- Queda da carga viral menor que 1 log na avaliação de 14 a 16 semanas;
- Aumento da carga viral maior ou igual a 2 log em qualquer momento e aumento da carga viral maior que 1 log, em pacientes que obtiveram resposta inicial.

Referências

¹ JOHNSON, L. B; SARAVOLATZ, L. D. Etravirine, a Next-Generation Non-nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitor. *Clinical Infectious Diseases*, [S.l.], v. 48, p. 1123–8, 2009.

² BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. *Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV - 2008*. Brasília, 2008.

³ RICHMAN, D. D.; MORTON, S. C.; WRIN, T., et al. The prevalence of antiretroviral drug resistance in the United States. *AIDS*, [S.l.], v. 18, p. 1393–401, 2004.

⁴ KAKUDA, T. N.; SCHÖLLER-GYÜRE, M.; WOODFALL, B. et al. TMC125 in combination with other medications: Summary of drug–drug interaction studies. In: INTERNATIONAL CONGRESS ON DRUG THERAPY IN HIV INFECTION, 8., 2006, Glasgow. *Abstracts...* Glasgow: International AIDS Society, 2006.

⁵ GRUZDEV, B.; RAKHMANOVA, Z.; DOUBOVSKAYA, E. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TMC125 as 7-day monotherapy in antiretroviral naïve, HIV-1 infected subjects. *AIDS*, [S.l.], v. 17, p. 2487–94, 2003.

⁶ GAZZARD, B. G.; POZNIAK, A. L.; ROSENBAUM, W. et al. An open-label assessment of TMC125 - a new, next-generation NNRTI, for 7 days in HIV- 1 infected individuals with NNRTI resistance. *AIDS*, [S.l.], v. 17, p. F49–54, 2003.

⁷ KATLAMA, C.; HAUBRICH, R.; LALEZARI, J. et al. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS*, [S.l.], v. 23, n. 17, p. 2289-300, 2009.

⁸ HIRSCHL, B.; PERNEGER, T. No patient left behind - better treatments for resistant HIV infection. *Lancet*, [S.l.], v. 370, p. 3–5, 2007.

⁹ TROTTIER, B.; MILLS, A.; CAHN, P. et al. Durable efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1-infected patients: pooled Week 96 results from the Phase III DUET-1 and DUET-2 trials. In: ANNUAL CANADIAN CONFERENCE ON HIV/AIDS RESEARCH, 18., 2009, Vancouver. *Abstracts...* Vancouver: Canadian Association of HIV Research, 2009. Abstract PI-48.

¹⁰ TIBOTEC THERAPEUTICS. *Dear Healthcare Professional Letter*. August 2009. Disponível em: < <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM180594.pdf>>. Acesso em 5 fev. 2010.

¹¹ ANDRIES, K.; AZIJN, H.; THIELEMANS, T. et al. TMC125, a novel next-generation nonnucleoside reverse transcriptase-inhibitor active against nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob. Agents Chemother.* [S.l.], v. 48, p. 4680-4686, 2004.

¹² VINGERHOETS, J.; PEETERS, M.; AZIJN, H. et al. An update of the list of NNRTI mutations associated with decreased virologic response to etravirine (ETR): Multivariate analyses on the pooled DUET-1 and DUET-2 clinical trial data. In: INTERNATIONAL HIV DRUG RESISTANCE WORKSHOP, 17., 2008, Sitges. *Abstracts...* Sitges: International HIV Drug Resistance Workshop, 2008.

¹³ DE CORTE, B. L. From 4,5,6,7-tetrahydro-5-methylimidazo [4,5,1-jk] (1,4) benzodiazepin-2(1H)-one (TIBO) to etravirine (TMC125): Fifteen years of research on non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. *J. Med. Chem.*, [S.l.], v. 48, p. 1689-1696, 2005.

¹⁴ VINGERHOETS, J.; AZIJN, H.; FRANSEN, E. et al. TMC125 displays a high genetic barrier to the development of resistance: Evidence from in vitro selection experiments. *J. Virol.*, [S.l.], v. 79, p. 12773-12782, 2005.

¹⁵ HAUBRICH, R.; SCHAPIRO, J. M.; VINGERHOETS, J. et al. Combined darunavir and etravirine resistance analysis of the pooled DUET trials: When can we spare the other new classes? In: INTERNATIONAL AIDS

CONFERENCE, 17., 2008, Mexico City. *Abstracts...*
Mexico City: International AIDS Society, 2008.

¹⁶ MADRUGA, J. V.; CAHN, P.; GRINSZTEJN, B. et al., for the DUET-1 Study Group. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-Week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, [S.l.]; v. 370, p. 29–38, 2007.

¹⁷ LAZZARIN, A.; CAMPBELL, T.; CLOTET, B. et al, for the DUET-2 Study Group. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-Week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.*, [S.l.], v. 370, p. 39–48, 2007.

¹⁸ LLIBRE, J. M.; SANTOS, J. R.; PUIG, T. et al. Prevalence of etravirine-associated mutations in clinical samples with resistance to nevirapine and efavirenz. *J. Antimicrob. Chemother.*, [S.l.], v. 62, p. 909–913, 2008.

¹⁹ CANH, P.; HAUBRICH, R.; LEIDER, J. et al. Pooled 24-week results of DUET-1 and -2: TMC125 (etravirine; ETR) vs placebo in 1203 treatment-experienced HIV-1-infected patients. In: INTERSCIENCE CONFERENCE ON ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 47., 2007, Chicago. *Abstracts...* Chicago: American Society for Microbiology, 2007. Abstract H-717.