



FACULDADE DE CIÊNCIAS

DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Curso de Licenciatura em Biologia e Saúde

Trabalho de Culminação de Estudos II

Variante Monografia

Comparação Indirecta da Eficácia, Segurança e Tolerabilidade do Dolutegravir em Regime Duplo e Dolutegravir em Regime Triplo no Tratamento de Pacientes com HIV-1.

Autor: Luís José Charanga



FACULDADE DE CIÊNCIAS

DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Curso de Licenciatura em Biologia e Saúde

Trabalho de Culminação de Estudos II

Variante Monografia

Comparação Indirecta da Eficácia, Segurança e Tolerabilidade do Dolutegravir em Regime Duplo e Dolutegravir em Regime Triplo no Tratamento de Pacientes com HIV-1.

Supervisoras:

Mestre Esselina Fuel

Mestre Tasmiya Irá

Maputo, Dezembro de 2024

AGRADECIMENTOS

Em um momento como este, é com profunda gratidão que reconheço a importância das pessoas que estiveram ao meu lado durante a elaboração deste trabalho.

Reconheço que, sem o apoio e a contribuição de cada uma delas, esta conquista não seria possível. Primeiramente, expresso minha gratidão à Deus por guiar meu caminho e por colocar pessoas iluminadas ao meu redor, que me proporcionaram apoio, carinho e força nos momentos mais desafiadores. Mesmo diante das incertezas da vida, confio que sua orientação nunca me faltou, e por isso, sou profundamente grato.

Às minhas supervisoras, Mestre Esselina Fuel e Mestre Tasmiya Irá, expresso minha sincera gratidão. Mais do que simplesmente orientadoras, vocês foram fontes de inspiração e motivação, iluminando meu caminho nos momentos de maior desânimo.

À minha família, especialmente à minha mãe Carolina António e aos meus irmãos, Júlio José Charanga e Xavier José Charanga, não há palavras que possam expressar adequadamente minha gratidão pelo amor incondicional e pelo apoio constante. Seu suporte foi fundamental em cada etapa deste percurso, e por isso, sou eternamente grato.

Aos estimados colegas e amigos do Curso de Licenciatura em Biologia e Saúde, com especial destaque para Avelino Cuela, Victor Inácio e Edy Chissaque, manifesto meu profundo reconhecimento pelo companheirismo e pela compreensão demonstrados ao longo desta jornada. Suas valiosas trocas de experiências e o apoio mútuo foram fundamentais para o meu desenvolvimento acadêmico e pessoal. Que este trabalho reflita também a força do apoio e da dedicação que compartilhamos.

Expresso igualmente a minha gratidão aos docentes do Departamento de Ciências Biológicas, especialmente à Mestre Mariamo Parruque, pelo compromisso e dedicação na transmissão de conhecimentos e pela inspiração constante ao longo do curso. O vosso profissionalismo e empenho na formação académica foram cruciais para o meu crescimento como estudante e futuro profissional.

Muito obrigado à todos que directa ou indirectamente contribuíram na minha vida académica.

DECLARAÇÃO DE HONRA

Eu, Luís José Charanga, declaro por minha honra que o presente trabalho intitulado “*Comparação Indirecta da Eficácia, Segurança e Tolerabilidade do Dolutegravir em Regime Duplo e Dolutegravir em Regime Triplo no Tratamento de Pacientes com HIV-1.*” nunca foi apresentado em nenhuma circunstância, para a obtenção de qualquer grau académico em nenhuma instituição de ensino e que o mesmo é um trabalho original, resultado da minha investigação, estando indicadas, ao longo do texto e no capítulo de referências bibliográficas, todas referências por mim consultadas.

O Autor



(Luís José Charanga)

Maputo, Dezembro de 2024

RESUMO

O Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (HIV-1) é responsável pela Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA), uma condição que resulta na deterioração progressiva do sistema imune, comprometendo a capacidade do organismo de combater infecções. Nesse sentido, existem diversas pesquisas científicas em busca da cura de SIDA e resultados recentes sugerem que o Dolutegravir (DTG) e Lamivudina (3TC) pode ser um regime de tratamento eficaz, seguro e mais tolerado.

Este estudo utilizou método indirecto (método de Bucher) para comparar evidências científicas sobre a eficácia, segurança e tolerabilidade do regime DTG/3TC em relação aos regimes triplos (DTG/3TC + ABC/TDF) no tratamento de pacientes com HIV-1. A pesquisa foi conduzida de acordo com as directrizes do PRISMA, abrangendo tanto a literatura cinzenta quanto bases de dados renomadas, como PubMed e Science Direct.

Foram incluídos um total de seis (6) estudos, cujos resultados, baseados no método de Bucher, sugerem que o regime DTG/3TC apresenta eficácia não inferior em comparação aos regimes de tratamento triplo (DTG/3TC+ABC/TDF).

De forma complementar, o regime DTG/3TC evidenciou vantagens em termos de segurança e tolerabilidade, apresentando uma menor incidência de eventos adversos, com diferenças estatisticamente significativas ($p=0,0$ e $p=0,006$) nas semanas 48 e 144, respectivamente.

A ausência de TDF no regime DTG/3TC ajuda a reduzir o risco de nefrotoxicidade associada ao tratamento. Esses dados de longo prazo reforçam o valor terapêutico do DTG/3TC para pacientes vivendo com HIV-1.

Palavras-Chave: *"Dolutegravir em Regime Duplo", "Dolutegravir em Regime Triplo", "Eficácia", "Segurança", "Tolerabilidade", "HIV-1"*

➤ Lista de Siglas e Acrônimos

ABC	Abacavir
ARVs	Antirretrovirais
BIC	Bictegravir
DM	Diferença de média (do inglês, mean difference)
DTG	Dolutegravir
ECRs	Ensaio Clínico Randomizado
FTC	Emtricitabina
HIV-1	Vírus de Imunodeficiência Humana do tipo 1
HIV-2	Vírus de Imunodeficiência Humana do tipo 2
II	Inibidores de Integrase
INNTR	Inibidores Não-Nucleosídeos da Transcriptase Reversa
INTR.	Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa.
IP	Inibidores de Protease
IsF	Inibidores de Fusão
OR	Razão de Chances (do inglês, Odds ration)
RD	Diferença de risco (do inglês, Risk difference)
TAF	Tenofovir alafenamida
TARV	Tratamento antirretroviral
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate
VF	Falha virológica (do inglês, virologic failure)
VS	Supressão virológica (do inglês, Virologic suppression)
2DRs	Regime de duas drogas
3DRs	Regime de três drogas
3TC	Lamivudina

Lista de tabelas

Tabela 1: Lista de critérios de inclusão e exclusão	16
Tabela 2: Dados extraídos dos estudos analisados	19
Tabela 3: Características demográficas das populações incluídas nos estudos até 48 e 144 semanas	20
Tabela 4: Dados da eficácia, segurança e tolerabilidade dos estudos incluídos após 48 e 144 semanas	21
Tabela 5: Resultados da eficácia após 48 e 144 semanas	22
Tabela 6: Resultados da segurança e tolerabilidade após 48 e 144 semanas	23

Lista de anexos

Tabela A1-1: Estratégia de pesquisa usada nas bases de dados Pubmed e Science Direct	42
Tabela A2- 1: Resultados das buscas por palavras-chave no banco de dados Science Direct .	43
Tabela A2- 2: Resultados das buscas por palavras-chave no banco de dados PubMed	44
Figura 1-1: Dados registados no PROSPERO	45
Figura 1- 2: Planilha usada para análises de dados	46
Figura 1- 3: PRISMA 2020-Fluxograma para novas revisões sistemáticas que incluam buscas em bases de dados, protocolos e outras fontes (versão original)	47

Índice

1. Introdução	1
1.1 Problema	3
1.2 Justificativa	4
2. Revisão de literatura	6
2.1 HIV	6
2.2 Tratamento do HIV	7
2.2.1 Dolutegravir e seu mecanismo de acção	7
2.2.2 Dolutegravir em regime duplo	9
2.2.3 Dolutegravir em regime triplo.....	10
2.3 Eficácia,segurança e tolerabilidade do tratamento do HIV	10
2.4 Comparação da eficácia, segurança e tolerabilidade entre o dolutegravir em regime duplo e ao regime triplo	11
3. Objectivos	13
3.1 Geral.....	13
3.2 Específicos	13
4. Metodologia	14
4.1 Método de comparação indirecto de tratamento	14
4.2 Tipo de estudo.....	14
4.3 Recolha de dados.	14
4.3.1 Estratégias de busca	15
4.4 Selecção dos estudos e critérios de inclusão	15
4.5 Gestão de referências	16
4.6 Extracção de dados	16
4.7 Análise de dados	17
5. Resultados	18
5.1 Estudos identificados	18
5.2 Resumo das Características Iniciais dos Estudos de coorte e ensaios clínicos Incluídos	20
6. Resultados da comparação indirecta de tratamento (ITC).	22
6.1 Eficácia	22
6.2 Segurança e tolerabilidade	23
7. Discussão	24
8. Limitações.....	27
9. Conclusão.....	28
10. Recomendações futuras	29
11. Referências bibliográficas.....	30
12. Anexos	42

1. Introdução

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), permanece uma das mais graves crises de saúde pública mundial. Desde que foi identificada nos anos 1980, o HIV já resultou na morte de aproximadamente 42,3 milhões de pessoas. Apesar dos progressos significativos no tratamento e na prevenção, o HIV continua sendo uma grande ameaça, especialmente em países com recursos limitados para assistência médica (Maderob *et al.*, 2021; OMS, 2024).

Em 2018, embora as taxas de novas infecções tenham diminuído em algumas regiões, ainda foram registados cerca de 1,5 milhão de novos casos e 680 mil mortes relacionadas ao HIV. No final de 2023, a situação permaneceu desafiadora, com cerca de 39,9 milhões de pessoas vivendo com o vírus em todo o mundo (EVITE, 2018; UNAIDS, 2019; OMS, 2024).

A África concentra a maior parte desses casos, representando 65% do total. Em 2023, estima-se que 630 mil pessoas tenham perdido a vida em decorrência de complicações relacionadas ao HIV e que 1,3 milhão de novas infecções tenham ocorrido (OMS, 2024).

O vírus de SIDA ataca directamente o sistema imunológico, especialmente as células CD4+, que são cruciais para a resposta imune do corpo. A destruição progressiva dessas células compromete a capacidade do organismo de se defender contra infecções e doenças. Com a queda no número de células CD4+, o corpo se torna susceptível a uma série de infecções oportunistas e cancro que podem ser fatais (Deeks *et al.*, 2015).

Existem dois tipos principais: HIV-1 e HIV-2. O HIV-1 é o mais comum e responsável pela vasta maioria das infecções em nível global, sendo caracterizado por uma alta taxa de transmissibilidade e virulência. Devido à sua ampla disseminação e agressividade, o HIV-1 está associado à maior parte das mortes relacionadas à SIDA no mundo. Enquanto HIV-2 é menos transmissível e menos virulento, concentrando-se principalmente na África Ocidental. Embora ambos os tipos possam levar à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) se não tratados, o impacto global em termos de mortalidade é muito mais significativo no caso do HIV-1 (Deeks *et al.*, 2015; Júnior, 2020).

O tratamento antirretroviral (TARV) desempenha um papel central no controle da progressão do HIV e na prevenção da transmissão. O TARV tem como objectivo suprimir a carga viral a níveis indetectáveis, o que impede a progressão da infecção para a SIDA e permite a recuperação do sistema imunológico. Esse tratamento é fundamental, pois o HIV, sem

controle, destrói o sistema imunológico do paciente, resultando em mortes devido a infecções e doenças secundárias (Mendez-Arias *et al.*, 2013; Langebeer, 2014).

Desde a aprovação da Zidovudina (AZT) pela Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) nos anos 1980, o tratamento do HIV evoluiu substancialmente. A introdução de novos fármacos, como os inibidores de protease nos anos 1990, trouxe uma nova era de tratamento, permitindo o controle eficaz da carga viral (Langebeer, 2014; Rodrigues, 2019).

Contudo, os desafios no tratamento persistem. Os pacientes podem enfrentar problemas relacionados à eficácia, que é a capacidade do tratamento de manter a supressão viral a longo prazo. A tolerância ao tratamento também é uma preocupação, já que os efeitos colaterais, como náuseas, fadiga e disfunções hepáticas ou renais, podem dificultar a adesão ao regime. A segurança do tratamento, especialmente em regimes de longo prazo, envolve o monitoramento constante dos efeitos adversos para garantir que o tratamento seja sustentável e não prejudique o paciente (Rodrigues, 2019; Souza, 2022).

Existem vários tipos de tratamentos disponíveis para o HIV, e eles envolvem o uso de diferentes classes de medicamentos que actuam em diversas fases do ciclo de replicação do vírus. Entre as principais classes estão os Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (INTR), os Inibidores da Transcriptase Reversa não Análogos de nucleosídeos (INNTR), os Inibidores de Protease (IP) e os Inibidores da Integrase (II) (Graça, 2017; Couto, 2020; Ribeiro *et al.*, 2022).

O regime de TARV mais comum consiste em uma combinação de três medicamentos: dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos e um inibidor da integrase. Essa combinação tem-se mostrado eficaz em suprimir o vírus e reduzir a probabilidade de resistência viral, sendo o padrão de tratamento recomendado para pessoas que nunca iniciaram o TARV (Júnior, 2020; Parks *et al.*, 2021).

Entre os inibidores da integrase, o Dolutegravir (DTG) destaca-se como um dos principais componentes dos regimes antirretrovirais de primeira linha. O DTG funciona bloqueando a integrase, uma enzima vital para o processo de integração do material genético viral ao DNA da célula hospedeira. Ao impedir essa etapa crítica, o DTG bloqueia a replicação do vírus e permite que o sistema imunológico do paciente se recupere (Mendez-Arias *et al.*, 2013; Ribeira e Podzamcer, 2015).

Uma das principais vantagens do DTG é a sua alta barreira genética, o que significa que o vírus tem uma capacidade reduzida de desenvolver resistência a esse medicamento. Além disso, é administrado em uma dose única diária e tem uma boa tolerabilidade, o que facilita a adesão dos pacientes ao tratamento (Johns *et al.*, 2013; Osterholzer e Gordman, 2014).

Nos últimos 20 anos, o DTG tem sido combinado simplesmente com lamivudina, excluindo outros inibidores como tenofovir e abacavir tornando assim uma alternativa terapêutica mais simples e eficaz, com menos efeitos colaterais e facilidade de administração, especialmente em países como Brasil, Reino Unido e EUA. A simplificação deste regime de tratamento é sustentada por vários estudos que demonstraram eficácia semelhante ao regime de três medicamentos, com a vantagem de menos efeitos colaterais e maior facilidade de adesão (Vasconcelos *et al.*, 2022).

Por exemplo, o estudo DOLOMA, conduzido por Hidalgo *et al.*, (2019), assim como uma revisão sistemática de Centoa e Pernob, (2021), confirmam que esse regime mantém a supressão viral e melhora os níveis de células CD4+ em pacientes HIV-1 positivos. Além disso, os estudos como GEMMI 1 e GEMMI 2, realizados no México por Canh *et al.*, (2019), o estudo de Patel *et al.*, (2021), nos Estados Unidos. Uma revisão sistemática conduzida por Parks *et al.*, (2021), também reforça a eficácia e segurança do DTG/3TC.

Os estudos mencionados focam na supressão viral como medida principal da eficácia, explorando se regimes duplos mantêm o HIV-1 indetectável. Desta forma há necessidade de mais pesquisas para validar a redução de complicações metabólicas, alcançar supressão viral completa e aumento de células CD4+ em pouco tempo.

1.1 Problema

A evolução contínua no manejo clínico da infecção por HIV-1 reflecte tanto os avanços nas terapias antirretrovirais quanto a busca por opções que melhorem a supressão viral, minimizem efeitos adversos e otimizem a qualidade de vida dos pacientes (Tseng *et al.*, 2014; Foka e Mufhandu, 2023).

As directrizes actuais de TARV recomendam esquemas antirretrovirais de primeira linha que combinam dois Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INTR) com um terceiro agente, que pode ser um Inibidor Não-Nucleosídeo da Transcriptase Reversa (INNTR), um Inibidor de Protease ou um Inibidor de Integrase. Embora eficazes, esses regimes apresentam preocupações quanto às toxicidades a longo prazo (Parks *et al.*, 2021; Vasconcelos *et al.*, 2022).

Em Moçambique, o Ministério da Saúde (MISAU) adopta o dolutegravir (DTG) em formulações de dose fixa combinada TDF/3TC/DTG como a linha de tratamento preferencial, com o esquema ABC/3TC/DTG como alternativa. Os INTR, como o tenofovir (TDF) e o abacavir (ABC), estão associados à toxicidades mitocondriais, além de causarem efeitos adversos como alterações renais, perda óssea, infarto de miocárdio, reacções gastrointestinais e fadiga (WHO, 2018; Hidalgo *et al.*, 2019; MISAU, 2019; Ribeiro *et al.*, 2022).

Recentemente, tem havido uma mudança global no tratamento antirretroviral, abandonando-se a tradicional combinação tripla (3DR) em favor de regimes duplos (2DR), como o DTG/3TC (Soriano *et al.*, 2019; Vasconcelos *et al.*, 2022).

Vários estudos comparam a eficácia e segurança dos regimes duplos e triplos. Maggiolo *et al.*, (2022) não observaram falhas virológicas em regimes duplos, enquanto Miguel *et al.*, (2023) identificou uma taxa de VF de 0,3% em 2DRs, contra 1,3% em 3DRs. No que concerne a descontinuações devido a eventos adversos, os índices foram de 4% em 2DRs e 1% em 3DRs.

Esses resultados sugerem que o DTG/3TC é bem tolerado e pode oferecer vantagens aos pacientes com comorbidades, simplificando o tratamento e potencialmente melhorando a adesão e qualidade de vida dos pacientes (Soriano *et al.*, 2019).

No entanto, nenhum desses estudos comparou directamente o regime 2DR (DTG/3TC) com um regime 3DR que inclui um ou dois INTRs, como os utilizados em Moçambique. Portanto, surge a seguinte questão de pesquisa: o regime DTG/3TC possui a mesma eficácia, segurança e tolerabilidade em comparação ao regime DTG/3TC+TDF/ABC no tratamento de pacientes com HIV-1?

1.2 Justificativa

Há uma necessidade crescente de avaliar com rigor o regime duplo de Dolutegravir (DTG) e Lamivudina (3TC) em comparação com o regime triplo, buscando evidências sólidas de que ele pode oferecer benefícios adicionais no tratamento do HIV-1. Embora os regimes antirretrovirais (ARVs) de três medicamentos tenham se mostrado eficazes, surgem preocupações sobre toxicidades a longo prazo, incluindo reacções adversas e outras complicações associadas ao uso prolongado de múltiplos fármacos (Centoa e Pernob, 2021; Vasconcelos *et al.*, 2022).

Nesse cenário, o regime DTG/3TC se apresenta como uma alternativa promissora, reduzindo o número de medicamentos e, com isso, potencialmente diminuindo os riscos associados e melhorando a tolerabilidade.

No entanto, ainda restam lacunas importantes sobre a eficácia e segurança desse regime duplo em longo prazo, e a incorporação de novas directrizes exige dados robustos que comprovem esses benefícios em populações e contextos clínicos variados.

A pesquisa comparativa entre DTG/3TC e o regime triplo (DTG/3TC+TDF/ABC) em pacientes com HIV-1 é essencial, para orientar práticas clínicas e embasar decisões terapêuticas, fornecendo evidências sobre a viabilidade, segurança e eficácia do regime duplo como uma alternativa válida. Este estudo também contribuirá para o entendimento das opções terapêuticas disponíveis, promovendo um cuidado mais eficaz e alinhado às necessidades dos pacientes e abrindo caminhos para possíveis actualizações nos padrões de tratamento.

2. Revisão de literatura

2.1 HIV

O HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) é um retrovírus que, ao infectar uma célula, transforma seu RNA em DNA e o integra ao genoma humano, tornando-se particularmente difícil de eliminar. Esse processo permite que o HIV utilize as enzimas e a maquinaria celular do hospedeiro para se replicar e gerar novas partículas virais, promovendo sua disseminação no organismo (Deeks *et al.*, 2015; Moderob *et al.*, 2021).

Estruturalmente, o HIV é esférico, com diâmetro que varia de 80 a 130 nanómetros. Sua estrutura inclui um nucleocapsídeo, que envolve o material genético e é composto por proteínas, além de uma camada lipídica derivada da membrana plasmática do hospedeiro. As glicoproteínas são essenciais para a infecção: a gp120 se liga ao receptor CD4⁺ nas células do sistema imunológico, enquanto a gp41 facilita a fusão do vírus com a membrana da célula hospedeira (Deeks *et al.*, 2015).

O HIV contém várias proteínas estruturais e enzimas essenciais. As proteínas Gag, como a p24, formam a cápsula viral e são importantes marcadores em testes de detecção do HIV. O gene pol codifica a transcriptase reversa, que converte o RNA viral em DNA, a integrase, que insere o DNA viral no DNA do hospedeiro, e a protease, que cliva as proteínas virais em formas funcionais necessárias para a montagem de novas partículas (Deeks *et al.*, 2015).

Existem duas variantes principais do HIV: o HIV-1 e o HIV-2. O HIV-1, originário de vírus de chimpanzés, é a variante predominante e responsável pela maioria das infecções globais. O HIV-2, que se originou dos *Mangabeis fuliginosos*, é menos transmissível e se concentra principalmente na África Ocidental. Sua replicação mais lenta torna-o geralmente menos agressivo em humanos, embora o HIV-2 também tenha causado surtos fora de sua região, em países como Portugal, França, Espanha e Brasil. A detecção do HIV-2 exige exames específicos, já que os testes comuns para o HIV-1 nem sempre o identificam de forma confiável (Deeks *et al.*, 2015; Moderob *et al.*, 2021).

Para infectar células do sistema imunológico, o HIV-1 utiliza o receptor CD4⁺, presente em linfócitos T, monócitos e macrófagos. Além disso, o vírus necessita de co-receptores, como CCR5 e CXCR4, para entrar nas células-alvo. Essa estrutura adaptativa permite que o HIV atinja diversos tipos de células de defesa do organismo, contribuindo para sua persistência e propagação eficiente (Mohamed *et al.*, 2022; Faivre *et al.*, 2024).

2.2 Tratamento do HIV

Entre 1977 a 1992 (os primeiros quinze anos da epidemia HIV/SIDA), as opções de tratamento eram limitadas, e o pioneiro eficaz foi a Zidovudina (AZT) a partir de 1987. Uma revolução anual ocorreu com a introdução de novos ARVs, incluindo INTR desde 1991, IP desde 1995 e IsF a partir de 2003 (Tseng *et al.*, 2014; Maderob *et al.*, 2021).

O tratamento do antiretroviral (TARV), consiste em combinações de diferentes classes de medicamentos para suprimir a carga viral. Esses medicamentos pertencem a seis categorias distintas, incluindo Inibidores Não-Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INNTR), Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INTR), Inibidores de Fusão (IsF), Inibidores de Integrase (II), Inibidores de Protease (IP) e Antagonistas do CCR5 (Graça, 2017; Souza, 2022).

Os IsF, como Enfuvirtida e Maraviroc, actuam impedindo a conexão do HIV às células humanas, inibindo a replicação viral. Embora a Enfuvirtida seja o único aprovado para tratamento, Maraviroc também mostra promessa nesse aspecto. Enquanto os INTR, como abacavir, 3TC e TDF, agem tornando a cadeia de DNA viral defeituosa, porém estão associados à toxicidade mitocondrial e acidose láctica (Graça, 2017; Couto, 2020; Ribeiro *et al.*, 2022).

Os INNTR, como Efavirenz e Nevirapina, inibem a transcriptase reversa de forma distinta, prevenindo a replicação do HIV. Enquanto isso, os Inibidores de Integrase, como Raltegravir e DTG, visam a integrase, impedindo a inserção do material genético viral nas células humanas e, consequentemente, a replicação viral (Brojan *et al.*, 2020).

Por fim, os Inibidores de Protease, como Atazanavir e Lopinavir/Ritonavir, bloqueiam a protease, essencial para a replicação viral. Essa diversidade de ARVs permite uma abordagem personalizada no tratamento do HIV, buscando a melhor resposta terapêutica para cada paciente. O objectivo principal desses medicamentos é suprimir a replicação viral no plasma e preservar ou restaurar o número de células CD4⁺ circulantes, essenciais para o sistema imunológico (Brojan *et al.*, 2020; Patel *et al.*, 2021).

2.2.1 Dolutegravir e seu mecanismo de acção

Dolutegravir (DTG) é um inibidor da integrase de segunda geração mais potente que medicamentos de primeira geração como o raltegravir e o elvitegravir (Johns *et al.*, 2013). DTG oferece vantagens clínicas significativas, não necessita de ajustes farmacológicos e

pode ser prescrito numa combinação de dose fixa com TDF e 3TC, ou outros inibidores. Sua baixa toxicidade, interacções mínimas e alta resistência genética ao vírus contribuem para seu papel central no tratamento do HIV (Souza, 2022).

Foi licenciado no Reino Unido em Julho de 2014 e adoptado por Moçambique como esquema de primeira linha apenas em Janeiro de 2019, tornando-se essencial nos programas de HIV devido à sua tolerabilidade, custo-efectividade e perfil de resistência favoráveis (MISAU, 2019; Maderob *et al.*, 2021).

O mecanismo de acção do DTG envolve o bloqueio da etapa de transferência da cadeia e a prevenção da integração do DNA proviral no genoma do hospedeiro, encerrando o ciclo de vida do vírus. A integração é mediada pela integrase do HIV-1, uma das três enzimas essenciais para sua replicação. Primeiro, a integrase liga-se ao DNA proviral e cliva dois nucleótidos para expor grupos hidroxila 3' reactivos (Fantauzzi *et al.*, 2013; Johns *et al.*, 2013; Maderob *et al.*, 2021).

A segunda etapa ocorre no núcleo da célula hospedeira, onde a integrase liga-se ao DNA da célula hospedeira e cliva cada fita de DNA para expor grupos fosfato 5' que formarão uma ligação covalente entre o DNA proviral e o DNA nuclear da célula hospedeira. É dentro do núcleo que o DTG se liga ao magnésio na integrase para interromper a etapa final da transferência da fita (Hare *et al.*, 2011).

DTG possui uma barreira maior à resistência em comparação com outras drogas da primeira geração devido à sua taxa de dissociação mais lenta do complexo integrase-DNA em vírus com mutações N155, Q148 ou Y143 (Hightower *et al.*, 2011; Kobayashi *et al.*, 2011; Underwood *et al.*, 2012).

É metabolizado no fígado principalmente pela uridina difosfato glucuronosiltransferase 1A1 (UGT1A1) e parcialmente pelo CYP3A4, sem induzir essas enzimas (Reese *et al.*, 2013). Além disso, é um forte inibidor do transportador renal de cátions orgânicos 2 (OCT2) e um inibidor fraco do CYP3A4. Estudos clínicos e *in vitro* mostraram que a inibição do transportador OCT2 por DTG leva à redução da depuração tubular (Kusuhara *et al.*, 2011; Castelino *et al.*, 2013; Koteff *et al.*, 2013).

2.2.2 Dolutegravir em regime duplo

O regime de tratamento de dois medicamentos, Dolutegravir (DTG) e Lamivudina (3TC), é indicado para o tratamento da infecção por HIV-1 em adultos e adolescentes com mais de 12 anos e pesando pelo menos 40 kg. Esse regime é recomendado para pacientes sem histórico de tratamento anterior ou como uma troca segura para pacientes com carga viral indetectável (RNA de HIV-1 < 50 cópias/ml) e sem histórico de falha terapêutica (Achhra *et al.*, 2016; Taiwo *et al.*, 2017; Zamora *et al.*, 2019).

DTG e 3TC formam uma combinação potente, com alta eficácia e baixa toxicidade, pois agem em etapas distintas do ciclo de replicação do HIV (Gibas *et al.*, 2022). O (DTG), um inibidor da integrase, atua bloqueando a integração do DNA viral ao DNA do hospedeiro, um passo essencial para a replicação do vírus. Esse bloqueio ocorre em duas fases: primeiro, a integrase viral cliva dois nucleotídeos do DNA do HIV, criando extremidades reativas. Em seguida, ao penetrar no núcleo da célula hospedeira, a integrase cliva o DNA da célula, expondo grupos fosfato para ligar o DNA viral ao DNA celular. Nesse ponto, o DTG se liga ao magnésio da integrase, interrompendo a fase final do processo de integração (Hare *et al.*, 2011).

Além disso, o DTG possui uma dissociação mais lenta do complexo integrase-DNA, o que eleva sua barreira contra o desenvolvimento de resistência, especialmente contra mutações como N155, Q148 e Y143, que aumentam a durabilidade do tratamento (Hightower *et al.*, 2011; Kobayashi *et al.*, 2011; Underwood *et al.*, 2012).

Lamivudina (3TC), por sua vez, é um análogo de nucleosídeo que bloqueia a transcriptase reversa, uma enzima crítica para que o HIV converta seu RNA em DNA. A 3TC leva à terminação prematura da cadeia de nucleotídeos durante essa transcrição, impedindo a replicação do vírus. Assim, a combinação DTG/3TC oferece uma poderosa inibição da replicação viral com vantagens em termos de eficácia, tolerabilidade e barreira contra resistência, o que torna esse regime uma opção promissora para o manejo seguro e eficaz do HIV-1 (Brochard *et al.*, 2023).

2.2.3 Dolutegravir em regime triplo

O regime antirretroviral triplo é uma estratégia amplamente utilizada no tratamento do HIV-1, combinando três medicamentos de diferentes classes para garantir uma supressão viral eficaz e reduzir o risco de resistência ao tratamento. Esse regime geralmente inclui dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (INTR) e um terceiro medicamento, que pode ser um inibidor da integrase (II) ou um inibidor da protease (IP) (Vasconcelos e Oliveira, 2016; Graça, 2017).

Os INTRs, como a lamivudina (3TC) e o tenofovir (TDF), actuam bloqueando a transcrição reversa, um processo no qual o RNA viral é convertido em DNA dentro da célula hospedeira. Durante esse processo, os INTRs se incorporam ao RNA viral, resultando em uma interrupção prematura na cadeia de DNA e, assim, inibindo a replicação viral (Brochard *et al.*, 2023).

O terceiro medicamento do regime triplo, muitas vezes um II como o dolutegravir (DTG), atua de forma diferente. O DTG inibe a integrase, uma enzima crucial que permite a inserção do DNA viral no genoma da célula hospedeira. Essa inibição impede que o HIV integre seu material genético, evitando a propagação do vírus e contribuindo para uma alta barreira à resistência (Llibre *et al.*, 2022).

Os inibidores da protease, como o darunavir, também podem ser utilizados como o terceiro medicamento em um regime triplo. Eles agem bloqueando a protease, que é fundamental para a maturação das partículas virais, resultando na formação de partículas não infecciosas (Pulido *et al.*, 2017).

2.3 Eficácia, segurança e tolerabilidade do tratamento do HIV

Eficácia, caracterizado por supressão virológica (VS) e falha virológica (VF) e também a alteração de contagem de células CD4+, refere-se a capacidade dos antirretrovirais em produzir um determinado efeito no organismo. Portanto, um antiretroviral será mais eficaz que outro, se conseguir produzir um maior resultado em relação àquele que está sendo comparado. A VS é o termo usado para descrever a quantidade de HIV no sangue do indivíduo (UNAIDS, 2018; Rodrigues, 2019).

Contagem de células CD4+ é uma medida para avaliar o sistema imunológico. Se os valores estão abaixo de 500 células/mm³ ou 24%, há alterações, e uma concentração inferior a 200 células/mm³ deixa o paciente susceptível a doenças oportunistas (Moir e Fauci, 2013; Souza,

2022), VF é a situação em que um tratamento médico não alcança os resultados desejados, seja devido à resistência do organismo ao tratamento, efeitos colaterais intoleráveis, não aderência ao regime de medicação, ou outros factores (MISAU, 2018).

Segurança é capacidade de promover uma resposta efectiva sem produzir efeitos adversos graves e que coloquem a vida do paciente em risco (Rodrigues, 2019), e é caracterizado por:

Evento adverso (EAs) refere-se à ocorrência de problemas de saúde resultantes do tratamento em si, não da doença em tratamento (Hughes *et al.*, 2014; Figueiredo e D'Innocenzo, 2015)

Descontinuação devido aos EAs refere-se interrupção ou suspensão de um tratamento médico por parte do paciente devido a reacções indesejadas associadas aos medicamentos, todos os ARVs possuem efeitos adversos, mas nem todos os indivíduos tratados irão apresentar os mesmos efeitos ou na mesma proporção (Hughes *et al.*, 2014). A tolerabilidade de medicamento se refere à capacidade do paciente de tolerar o regime de medicação prescrito, ou seja, a habilidade do paciente de suportar o tratamento sem experimentar efeitos colaterais graves (Cahn *et al.*, 2019).

2.4 Comparação da eficácia, segurança e tolerabilidade entre o dolutegravir em regime duplo e ao regime triplo

Os regimes de tratamento contendo dolutegravir (DTG), tanto em combinações duplas quanto triplas, têm se mostrado eficazes para o tratamento do HIV. A combinação DTG/3TC, em particular, foi estudada como uma alternativa aos regimes triplos, visando reduzir os efeitos adversos e melhorar a tolerabilidade em pacientes virologicamente suprimidos (Parks *et al.*, 2021).

Vários estudos, como TANGO, ASPIRE, DOLAMA, LAMIDOL e ODOACRE, avaliaram a eficácia e a segurança do regime DTG/3TC. No estudo TANGO, o tratamento com DTG/3TC foi tão eficaz quanto o regime triplo baseado em TAF, com mais de 93% dos pacientes mantendo o controle do HIV em 48 semanas. A incidência de efeitos colaterais graves foi semelhante em ambos os grupos, e o regime DTG/3TC não causou mutações de resistência que comprometessem o sucesso do tratamento (Borghetti *et al.*, 2018; Taiwo *et al.*, 2018; Hidalgo *et al.*, 2019; Joly *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2019; Van *et al.*, 2020; Cicculo *et al.*, 2021).

No estudo LAMIDOL, 97% dos pacientes mantiveram a carga viral suprimida após 48 semanas de tratamento com DTG+3TC. No ensaio clínico ASPIRE, 90,9% dos pacientes que

trocaram para DTG+3TC mantiveram o HIV-RNA<50 cópias/mL, enquanto 88,9% dos que continuaram no tratamento a VS foi semelhante, com apenas um paciente apresentando falha virológica na semana 24 (Taiwo *et al.*, 2018; Joly *et al.*, 2019).

No estudo DOLAMA, após 48 semanas, 96,7% dos 151 pacientes mantiveram a supressão virológica, com 5 pacientes (3,3%) apresentando falha, sendo que um deles desenvolveu mutações de resistência. Por fim, a coorte ODOACRE, que acompanhou 556 pacientes por uma média de 22,1 meses, revelou que 97,5% mantiveram a supressão virológica na semana 96 e 96,5% na semana 144, além de um aumento significativo na contagem absoluta de células CD4+ (Borghetti *et al.*, 2018; Cicculo *et al.*, 2019; Hidalgo *et al.*, 2019).

3. Objectivos

3.1 Geral

- ✓ Comparar pelo método indirecto, evidências científicas sobre a eficácia, segurança e tolerabilidade do Dolutegravir em regime duplo e Dolutegravir regime triplo no tratamento de pacientes com HIV-1.

3.2 Específicos

- ✓ Determinar a eficácia do Dolutegravir em regime duplo em comparação ao Dolutegravir em regime triplo, tendo como indicadores a supressão viral, contagem de células CD4+ e falha virológica.
- ✓ Analisar a segurança e tolerabilidade do Dolutegravir em regime duplo em comparação ao Dolutegravir em regime triplo, considerando eventos adversos e descontinuações devido a efeitos adversos como indicadores.

4. Metodologia

4.1 Método de comparação indirecto de tratamento

A Comparação Indirecta de Tratamentos (ITC) é uma técnica utilizada para avaliar a eficácia relativa de intervenções em situações onde não há comparações directas disponíveis entre os tratamentos. Baseia-se em dados provenientes de estudos que compartilham um comparador comum, formando uma rede conectada. Essa técnica é compatível com diversas medidas de efeito do tratamento, como odds ratios, razões de risco, diferenças de risco, diferenças médias e razões de risco instantâneo (Druyts *et al.*, 2013; Ishak *et al.*, 2015; Kiefer *et al.*, 2015; HTA CG, 2024; Macabeo *et al.*, 2024).

Dentro desse contexto, o método de Bucher é amplamente usado para realizar comparações indirectas, especialmente em redes simples. E é indicado para situações em que não existem evidências directas entre os tratamentos de interesse, sendo as comparações feitas com base em dados de um comparador comum (Bucher *et al.*, 1997; Eviit *et al.*, 2023; HTA CG, 2024).

4.2 Tipo de estudo

A presente monografia consiste em uma revisão bibliográfica quantitativa. Para garantir qualidade e precisão da revisão foram seguidas as directrizes internacionais estabelecidas para revisões sistemáticas, especialmente as orientações do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) versão 2020 (Page *et al.*, 2022).

O protocolo desta revisão foi devidamente registado no PROSPERO, um registo internacional de revisões sistemáticas, que oferece maior visibilidade e credibilidade à pesquisa garantindo que os procedimentos e critérios adoptados são devidamente reportados e acessíveis ao público (Schiavo, 2019).

Informações detalhadas sobre este registo podem ser consultadas através do seguinte link: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/#myprosperoCRD42023451800> (vide anexo, figura 1-1)

4.3 Recolha de dados.

Entre Fevereiro e Agosto de 2024, foi realizada uma busca sistemática na literatura, incluindo as bases de dados PubMed e Science Direct, além de literatura cinzenta, como relatórios do MISAU e da OMS, e teses nos repositórios da Universidade Federal do Ceará, Universidade Federal de Ouro Preto, Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz e Universidade Federal de Pernambuco.

4.3.1 Estratégias de busca

As variáveis consideradas neste estudo incluíram: eficácia, avaliada pela supressão virológica, contagem de células CD4⁺ e ocorrência de falha virológica. Segurança, medida pela incidência de eventos adversos e a tolerabilidade, definida pela taxa de descontinuação devido a eventos adversos e por último o tipo de regime terapêutico, comparando o regime duplo de DTG/3TC com o regime triplo de DTG/3TC associado a TDF ou ABC.

Nas bases de dados acima referidas foram combinadas as seguintes palavras-chaves: *“Dolutegravir”, “Lamivudina”, “Tenofovir”, “abacavir”, “dual therapy”* (do português *“terapia dupla”*), *“triple therapy”* (do português *“terapia tripla”*), *“comparative study”* (do português *“estudo comparativo”*), *“efficacy and tolerability”* (do português *“eficácia e tolerabilidade”*), *“viral suppression”,* (do português *“supressão virológica”*), *“CD4+ cell count ”* (do inglês *“contagem de células CD4+ ”*), *“virological failure”* (do português *“falha virológica”*).

“Viral load” (do português *“Carga viral”*), *“antiretroviral therapy”* (do português *“tratamento antirretroviral”*), *“people living with HIV-1”* (do português *“pessoas vivendo com HIV-1”*), *“Acquired immunodeficiency syndrome”* (do português *“síndrome da imunodeficiência adquirida”*), *“Adverse events”* (do português *“eventos adversos”*), *Discontinuations due to adverse events”* (do português *“descontinuações devido a eventos”*), *“Adverse reaction”* (do português *“reação adversa”*), (vide Anexo 1, tabela 1-1).

Durante o período de pesquisa dos estudos científicos nas referidas bases, foram semanalmente gerados os resultados das buscas (Vide anexo 1, Tabela A2-1 e A2-2).

4.4 Selecção dos estudos e critérios de inclusão

O processo de selecção dos estudos foi conduzido em duas etapas: inicialmente, ocorreu a avaliação com base nos títulos e resumos. Na segunda fase, os estudos seleccionados foram submetidos a uma avaliação completa dos textos conforme critérios de inclusão pré-definidos (vide tabela 1).

Tabela 1: Lista de critérios de inclusão e exclusão

Critérios de Inclusão	Critérios de exclusão
• Estudos publicados entre 2011 á 2024, em inglês, português e espanhol. • Literatura cinzenta como: ➤ Dissertação de mestrado, relatórios da OMS e MISAU • Estudos de coorte e ensaios clínicos que tenham incluídos: ➤ Pacientes adultos com HIV-1 em TARV contendo Dolutegravir regime duplo e/ triplo, virgens ou não, com 48 a 144 semanas de acompanhamentos. ➤ Inibidores de nucleosídeos de transcriptase reversa, como TDF e ABC. ➤ Falha e supressão virológica como variáveis principais da eficácia. ➤ Descontinuações e eventos adversos como variáveis principais da segurança e tolerabilidade	• Artigos científicos não revisados por pares • Estudos sem regimes de interesse;

4.5 Gestão de referências

Para a gestão das referências bibliográficas, utilizou-se o software Mendeley. O Mendeley foi escolhido por ser uma ferramenta gratuita, fácil de usar e eficaz na organização de referências

4.6 Extracção de dados

O processo de extracção de dados envolveu a colecta de informações essenciais, como o nome atribuído a cada estudo, o desenho metodológico, o tipo de acompanhamento realizado e sua duração. Além disso, foram registados os regimes de antirretrovirais utilizados, dados relacionados à eficácia, segurança e tolerabilidade, bem como detalhes sobre os participantes, incluindo o tamanho da amostra, a localização geográfica e as características demográficas.

4.7 Análise de dados

Os dados foram organizados no Microsoft Excel versão 10 e analisados utilizando uma planilha desenvolvida por Tobias (vide anexo, figura 1-2), com base no método de comparação indirecta de tratamentos com efeitos fixos ajustado de Bucher (Bucher *et al.*, 1997; Tobias *et al.*, 2013; Bruin-Well *et al.*, 2022; Evitt *et al.*, 2023; Macabeo *et al.*, 2024), para avaliar os resultados relativos entre os tratamentos, de acordo com as directrizes da Sociedade Internacional de Fármaco-economia e Pesquisa de Resultados (Hoaglin *et al.*, 2011).

Para os estudos ChiCTR1900027640 e ECORAT, o regime DTG/3TC/TDF foi comparado indirectamente ao DTG/3TC, utilizando o TDF/3TC/EFV como comparador comum. De forma semelhante, nos estudos GEMINI 1-2 e GS-US-380-1480-90, a análise foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa, comparou-se o DTG+3TC ao BIC/FTC/TAF, utilizando o DTG+TD(A)F/FTC como comparador comum, com base nos dados dos estudos GEMINI e GS-US-380-1490. Na segunda etapa, os resultados dessa comparação foram utilizados para realizar uma nova análise indirecta entre o DTG+3TC e o DTG/ABC/3TC, utilizando o BIC/FTC/TAF como comparador comum, com base nos dados do estudo GS-US-380-1489.

Os resultados foram expressos como diferença de risco (RD) para os resultados virológicos (falha e supressão), diferença média (DM) para a mudança na contagem de células CD4+ e razão de odds (OR) com intervalos de confiança (IC) de 95% para os resultados de segurança e tolerabilidade.

As diferenças de risco e médias geradas por comparação indirecta de tratamento, com IC de 95% que não contêm 0, e as OR com IC de 95% que não contêm 1, foram consideradas estatisticamente significativas (Santos e Cunha, 2013).

5. Resultados

5.1 Estudos identificados

A busca nas bases de dados gerou 270 artigos. Após a remoção dos duplicados, foram seleccionados 165 artigos, juntamente com 7 teses extraídas de repositórios, totalizando 172 estudos. Após a exclusão com base nos títulos e resumos, 8 estudos foram submetidos à triagem do texto completo. Durante a triagem, 2 estudos foram excluídos. Finalmente, seis (6) estudos atenderam aos critérios de inclusão e foram incluídos na revisão, (vide figura 1).

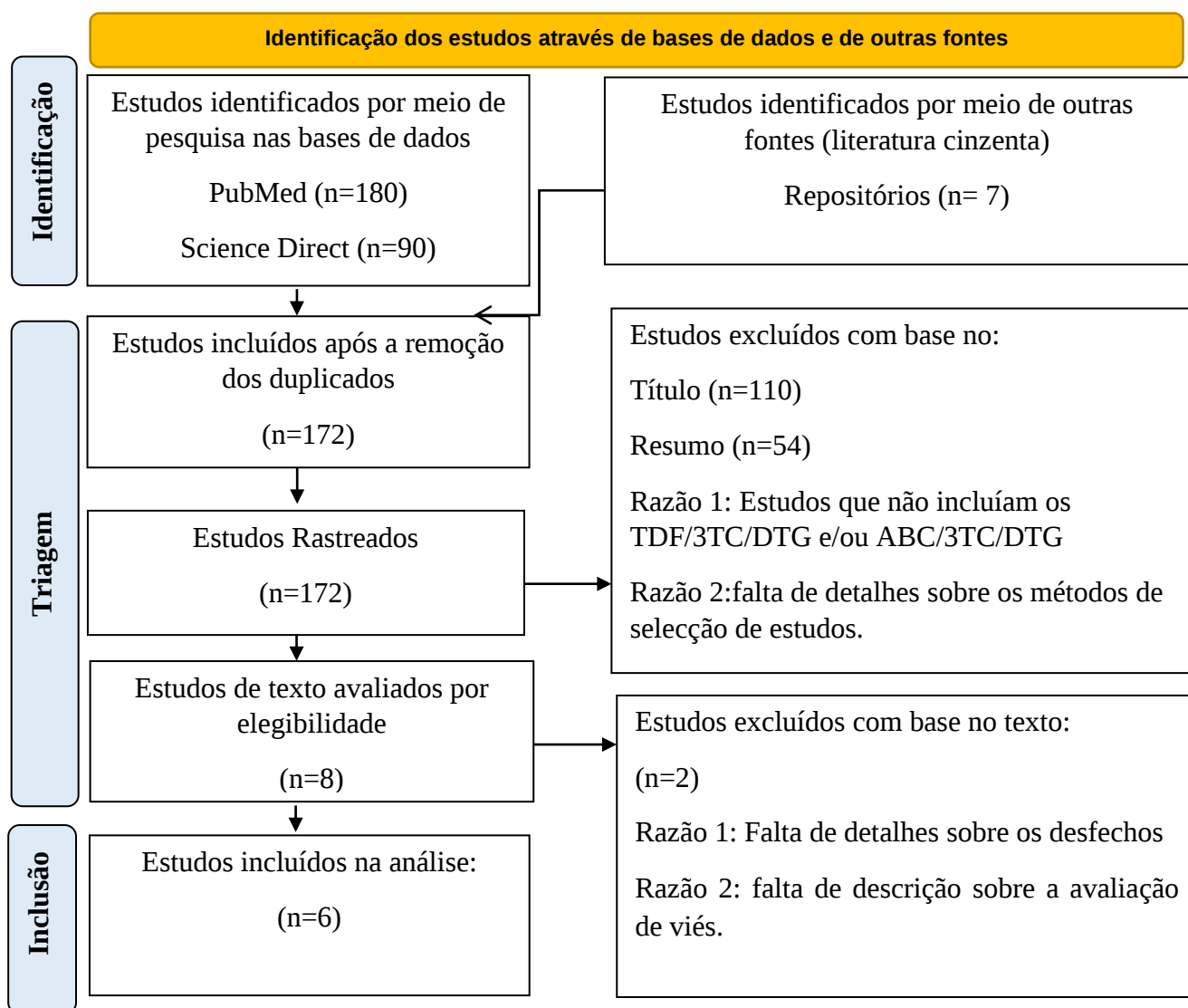


Figura 1: Fluxograma de síntese da estratégia de busca por estudos (adaptado da versão original, vide anexo, figura 1-3).

Tabela 2: Dados extraídos dos estudos analisados

Número	Autores	Nome do estudo	Ano	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Critério de inclusão	País	Regimes administrados	Resultados IC(95%)		Conclusão
									Eficácia	Segurança Tolerabilidade	
1	Mendes, Jully	ECOART	2017	Estudo de coorte	420	Pacientes com HIV, em uso de TARV há até seis meses, com 13 anos ou mais.	Brasil	EFV/TDF/3TC ou DTG/3TC/TDF	Não determinado	0,41 (0,20; 0,84)	O esquema DTG/3TC/TDF apresentou menor EAs, sugerindo bom perfil de segurança e tolerabilidade.
2	Gallant <i>et al</i>	GS-US-380-1489	2017	Ensaio clinico Randomizado	629	Pacientes com HIV-1+, RNA ≥ 500 cópias/mL e TFG ≥ 30 mL/min.	EUA	BIC/FTC/TAF Ou DTG/ABC/3TC	Não determinado	-0,6% (-4,8; 3,6)	Eventos adversos em BIC/FTC/TAF foram menos comuns que DTG/ABC/3TC
3	Sax <i>et al</i>	GS-US-380-14890	2017	Ensaio clinico randomizado	645	Pacientes sem mutações de resistência viral, hepatite B/C, uso prévio de ARVs para profilaxia e TFG ≥ 30 ml/min.	EUA	DTG+TAF/FTC Ou BIC/FTC/TAF	-3,5% (-7,9; 1,0)	18% vs 26%	Supressão virológica com BIC foi comparável ao do DTG em adultos não tratados anteriormente. E os EAs foram menor em BIC em relação a DTG.
4	Cahn <i>et al</i>	GEMMI-1 (NCT02831673)	2022	Ensaio clinico randomizado	1433	Pacientes com RNA do HIV-1 ≥ 500.000 cópias/mL e sem mutações de resistência viral.	Espanha	DTG+3TC Ou DTG/TDF/FTC	3,6% (9,4; 2,1)	0.76 (0,63; 0,92)	DTG + 3TC apresenta eficácia durável, alta barreira à resistência e boa tolerabilidade em comparação com DTG+TDF/FTC, apoiando seu uso como primeira linha para pessoas vivendo com HIV não tratadas.
5		GEMMI-2 (NCT02831764)	2022	Ensaio clinico randomizado	1433	Participantes com RNA do HIV ≥ 500.000 cópias/mL e sem mutações de resistência viral.	Espanha	DTG+3TC Ou DTG/TDF/FTC	0,0% (5,3; 5,3)	0.76 (0,63; 0,92)	
6	Deng <i>et al</i>	ChiCTR1900027640	2022	Estudo de coorte	141	Pacientes HIV+ internados sem limites na carga viral basal.	China	DTG/3TC ou EFV/TDF/3TC	100% vs 83,3%	0% vs 15.15%	DTG/3TC mostrou-se superior ao triplo em eficácia, segurança e tolerabilidade.

5.2 Resumo das Características Iniciais dos Estudos de coorte e ensaios clínicos incluídos na análise.

Os estudos de coorte ChiCTR1900027640 e ECORAT envolveram participantes com idade média entre 33 e 38,1 anos, com uma predominância masculina de 84,4%, enquanto apenas 15,6% eram mulheres. Por outro lado, os ensaios clínicos GEMIMI 1 e 2, e GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490, que são estudos randomizados e duplo cego de fase III, incluíram indivíduos com idade média entre 31 e 34 anos, apresentando uma baixa representação feminina de 4,6% e uma alta proporção masculina de 92%. Em relação à etnia, 9,9% dos participantes se identificaram como negros e 67,6% como brancos (vide tabela 3).

Tabela 3: Características demográficas das populações incluídas nos estudos até 48 e 144 semanas

Semanas	48				144					
Estudos	ChiCTR1900027640		ECORAT		GEMM 1-2		GS-US-380-1489		GS-US-380-1490	
Regimes	DTG/3TC	TDF/3TC/EFV	TDF/3TC/EFV	TDF/3TC/DTG	DTG/3TC	DTG/TDF/FTC	BIC/FTC/TAF	DTG/ABC/3TC	DTG/TAF/FTC	BIC/FTC/TAF
	N=45	N=95	N=260	N=160	N=716	N=717	N=314	N=315	N=325	N=320
População										
Parâmetros										
Idade(média)	33,8	38,1	34	33	32	33	31	32	34	33
Homens	38(84,4%)	83(83,37%)	215(82,37%)	90(56,25%)	603(84,22%)	619(86,33%)	285(92%)	282(89,52%)	288(88,62%)	280(87,5%)
Mulheres	7(15,6%)	12(12,67%)	45(17,3%)	70(43,75%)	113(15,78%)	98(13,67%)	33(4,6%)	33(10,48%)	37(11,38%)	40(12,5%)
Raça	Branca				484(67,5%)	499(67,5%)	180(57,3%)	179(56,8%)	195(60%)	183(57,1%)
	Negra				90(12,6%)	71(9,9%)	114(36,3%)	112(35,5%)	100(30,7%)	97(30,3%)
	Outras				71(9,9%)	72(10,04%)	6(1,9%)	10(3,1%)	10(3,07%)	7(2,2%)

Após 48 semanas, os estudos conduzidos por ChiCTR1900027640 e ECORAT demonstraram uma supressão virológica variando entre 56,25% e 86,7%, com taxas de falha virológica entre 13,3% e 28,46%. O ECORAT destacou-se pela alta incidência de eventos adversos (EAs), que variaram de 35,5% a 89,2%. Em contraste, após 144 semanas, os ensaios GEMIMI 1 e 2, e GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490 mostraram uma supressão virológica mais estável, variando de 81,5% a 84,1%, com uma taxa de falha virológica muito menor, de 0,6% a 2,9%. Embora a frequência de EAs nos estudos GEMIMI também tenha variado de 35,5% a 89,2%, as descontinuidades devido a eventos adversos foram raras, com uma taxa entre 0% a 3,5% e em relação contagem média de células CD4+ variou entre 203,5 e 224,9 (vide tabela 4).

Tabela 4: Dados da eficácia, segurança e tolerabilidade dos estudos incluídos após 48 e 144 semanas

Semanas	48				144			
Estudos	ChiCTR1900027640		ECORAT		GEMM 1-2		GS-US-380-1489-90	
Regimes	DTG/3TC	TDF/3TC/EFV	TDF/3TC/EFV	TDF/3TC/DTG	DTG/3TC	DTG/TDF/FTC	BIC/FTC/TAF	DTG/ABC/3TC
VF(RNA>50cp/ml)	6(13,3%)	20(21,05%)	74(28,46%)	25(15,6%)	584(82,3%)	599(83,5%)	265(84,1%)	256(81,5%)
VS(RNA<50cp/ml)	40(86,7%)	75(71,25%)	215(82,7%)	90(56,25%)	23(3,2%)	21(3%)	9(2,9%)	2(0,6%)
CD4+(média)	Não determinado	Não determinado	Não determinado	Não determinado	300(203,5)	298(227,1)	317(219,5)	299(224,9)
EAs	16(35,5%)	60(63,15%)	232(89,2%)	123(76,8%)	613(85,6%)	300(41,8%)	304(96,5%)	300(95,5%)
DEAs	Não determinado	Não determinado	Não determinado	Não determinado	24(3,4%)	25(3,5%)	5(1,6%)	0(0%)

6. Resultados da comparação indirecta de tratamento (ITC).

6.1 Eficácia

Os resultados da análise estatística (ITC) não evidenciaram diferenças significativas entre os regimes de tratamento com 2DRs (DTG/3TC) e 3DRs (DTG/3TC/TDF) na semana 48, tanto para supressão virológica quanto para falha virológica. Os valores de RD foram -0,26[-0,34;-0,18] e -0,28[-0,5;0,06], respectivamente. De forma similar, para 2DRs (DTG/3TC) e 3DRs (DTG/3TC/ABC), os resultados foram -0,02 [0,06;0,11], para supressão virológica e -0,03 [-0,07;0,005], para falha virológica na semana 144 (Vide Tabela 5).

Além disso, a análise das alterações médias na contagem de linfócitos CD4+ desde o início até a semana 144 revelou homogeneidade entre todos os regimes de tratamento, com uma diferença média (DM) de -4 [-63,5;55,5] (Vide Tabela 5).

Tabela 5: Resultados da eficácia após 48 e 144 semanas

Semanas	48	144	
Comparação	DTG/3TC versus TDF/3TC/DTG		DTG/3TC versus ABC/3TC/DTG
Medidas de associação(95%IC)	RD	RD	DM
VF(RNA>50cp/ml)	-0,28(-0,5;0,06)	-0,03(-0,07;0,005)	
VS(RNA<50cp/ml)	-0,26(-0,34;0,18)	-0,02(0,06;0,11)	
Contagem de CD4+	-4(-63,5;55,5)		

6.2 Segurança e tolerabilidade

A análise extensiva dos eventos adversos (EAs) ao longo das 48 e 144 semanas, conforme documentado na Tabela 6, indicou que a incidência de EAs foi menos frequente nos regimes de tratamento com 2DRs em comparação com os 3DRs.

Especificamente, os indivíduos que receberam o regime de 2DRs em ambas as semanas analisadas apresentaram uma menor probabilidade de vivenciar EAs em comparação com aqueles tratados com DTG/3TC/TDF ou DTG/3TC/ABC, com OR [95%IC] de 0,13 [0,06;0,26] ($p=0,00$) e 0,38 [0,19;0,75], ($p=0,006$) respectivamente (Vide Tabela 6).

A frequência de descontinuações devido a efeitos adversos foi comparável entre os grupos tratados com 2DRs (DTG/3TC) e 3DRs (DTG/3TC/ABC) na semana 144, com OR[95%IC] de 0,6 [0,35;1,03] (Vide Tabela 6).

Tabela 6: Resultados da segurança e tolerabilidade após 48 e 144 semanas

Semanas	48		144	
Comparação	DTG/3TC versus TDF/3TC/DTG		DTG/3TC versus ABC/3TC/DTG	
Medidas de associação(95%IC)	OR	<i>P-value</i>	OR	<i>P-value</i>
EAs	0,13 (0,06;0,26)	0,00	0,38(0,19;0,75)	0,006
DEAs			0,6(0,35;1,03)	

7. Discussão

Em países da África Subsaariana, como Moçambique, a escolha de regimes de terapia antirretroviral é influenciada por factores locais e pela disponibilidade de recursos, o que poderia tornar a comparação indirecta de tratamentos (ITC) uma ferramenta crucial para seleccionar os regimes mais adequados.

A ITC surge como uma abordagem amplamente aceita, especialmente em países como França, Canadá e Reino Unido. Métodos como o de Bucher, por exemplo, permitem comparar tratamentos com um comparador comum, facilitando a tomada de decisão em contextos com escassez de dados directos (Evitt *et al.*, 2023).

Dos 6 estudos seleccionados na revisão, o ECOART, por exemplo, envolveu adultos em TARV por até seis meses, enquanto o ChiCTR1900027640 incluiu participantes com factores de complexidade, como mutações de resistência e infecções activas por hepatites B e C, além de condições que impactam a segurança e eficácia do tratamento, como histórico de abuso de substâncias, transtornos mentais e gravidez.

Estudos como GEMINI-1 e GEMINI-2 corroboraram a segurança dos regimes baseados em dolutegravir, pois não relataram casos de resistência viral emergente, reforçando a alta barreira contra resistência virológica. Além disso, os estudos GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490 sugerem que o regime DTG+3TC é uma alternativa viável e segura aos regimes triplos.

A análise realizada nesta revisão, com base no método de Bucher, sugere que o regime DTG+3TC oferece eficácia comparável aos regimes DTG/3TC/TDF e DTG/3TC/ABC. Os dados mostraram resultados consistentes tanto na supressão virológica quanto na manutenção da contagem de células CD4+ após 48 e 144 semanas.

Além disso, o regime DTG+3TC apresentou menor incidência de eventos adversos e taxas de descontinuação mais baixas, o que indica uma tolerabilidade superior em comparação aos regimes triplos. Esses resultados podem, portanto, favorecer a adesão dos pacientes ao tratamento.

Resultados semelhantes foram observados em estudos como os de Llibre *et al.*, (2022), Revollo *et al.*, (2022) e Maggiolo *et al.*, (2022), que também documentaram a eficácia e segurança do regime DTG+3TC até 48 semanas. No estudo de Maggiolo *et al.*, (2022), por exemplo, a falha virológica foi extremamente baixa. Em outros estudos, como o ASPIRE, as taxas de falha e supressão virológica foram de 2% e 91%, enquanto no TANGO, essas taxas

foram de 0% e 93% até 144 semanas, respectivamente, reforçando a eficácia e segurança do regime DTG+3TC.

Em termos de segurança, o regime DTG+3TC se destaca dos regimes triplos que contêm tenofovir (TDF) ou Abacavir (ABC), drogas frequentemente associadas aos efeitos adversos renais, ósseos e infarto de miocárdio. Estudos, como os de Reeves *et al.*, (2021) e Fiolot *et al.*, (2022), documentaram os impactos negativos do TDF em pacientes vulneráveis, incluindo idosos, indivíduos com baixa massa corporal e aqueles com coinfeções, destacando o risco de nefrotoxicidade.

Além disso, Zaidan *et al.*, (2013) e Kudose *et al.*, (2020) relataram que o uso do TDF está associado à perda de densidade óssea ao longo do tempo. Evitar o uso de TDF em favor do regime DTG+3TC reduz o risco de complicações renais e ósseas, oferecendo maior segurança para populações que enfrentam desafios na adesão ao tratamento a longo prazo.

Além dos benefícios clínicos, o uso de DTG+3TC pode ter implicações económicas significativas. Com uma menor incidência de eventos adversos e uma maior adesão associada, o regime pode reduzir custos relacionados a hospitalizações e intervenções médicas para tratar complicações. Esse factor é crucial em sistemas de saúde com recursos limitados, onde a optimização dos custos permite ampliar o acesso ao tratamento e melhorar os desfechos para a população.

Ademais, estudos de vida real, como os de Baldin *et al.*, (2019), Patel, (2019), Postel *et al.*, (2020), Hui *et al.*, (2022), Oslyemi *et al.*, (2022), Llibre *et al.*, (2023) e Hou *et al.*, (2024), reforçam a viabilidade do regime DTG/3TC. Nas pesquisas de Baldin *et al.*, (2019), Patel (2019) e Postel *et al.*, (2020), as taxas de descontinuação devido a nefrotoxicidade variaram de 1% a 3% para este regime. O estudo de Dueñas-Gutiérrez *et al.*, (2023) relatou uma incidência de cerca de 1,2% para eventos adversos renais e 1,0% para toxicidade neuropsicológica, destacando o DTG/3TC como uma opção segura e viável, especialmente para populações vulneráveis.

De maneira semelhante, outros estudos de coorte, como os de Figueroa *et al.*, (2024), Scholten *et al.*, (2024) e Benson *et al.*, (2024), confirmam a alta eficácia do regime DTG + 3TC não havendo desenvolvimento de resistência ao tratamento, e os eventos adversos relacionados ao fármaco foram significativamente menores no grupo DTG+3TC. Além disso, o regime mostrou ser vantajoso, com alterações mais favoráveis nos biomarcadores renais e ósseos, reforçando sua segurança e eficácia.

Considerando o contexto de alta prevalência do HIV em Moçambique e os desafios enfrentados no tratamento da doença, uma opção terapêutica simplificada e com menos efeitos adversos como o DTG+3TC é particularmente benéfica. Estudos internacionais têm evidenciado a segurança e eficácia do DTG+3TC em comparação a outros regimes duplos, justificando sua implementação como uma alternativa prática e sustentável para o contexto local.

Esses achados indicam que o DTG+3TC é uma escolha viável e potencialmente preferível. Além de manter eficácia comparável aos regimes triplos, o DTG+3TC reduz o risco de toxicidade, o que pode minimizar a necessidade de intervenções médicas para tratar eventos adversos e oferecer uma solução prática e económica para o sistema de saúde. Contudo, é importante reconhecer as limitações da ITC, que, apesar de útil na ausência de ECRs directos, pode introduzir vieses ou reduzir a precisão dos resultados. No caso deste estudo, a falta de dados comparativos directos entre os regimes DTG+3TC e DTG/3TC/TDF limita a extrapolação completa dos achados, e estudos futuros com comparações directas seriam ideais para confirmar esses resultados no contexto moçambicano.

A análise dos dados confirma que o regime DTG+3TC se destaca como uma alternativa eficaz e segura aos regimes triplos, proporcionando supressão virológica sustentada e uma alta segurança para uso prolongado

8. Limitações

As limitações desta pesquisa são referentes aos artigos (semana 48) e incluem:

- A falta de informações sobre alterações na linha de células CD4+;
- Ausência de dados sobre descontinuações devido aos eventos adversos;

Essas lacunas afectaram a compreensão completa dos resultados e conclusões, especialmente no que diz respeito aos efeitos dos tratamentos na linha de células CD4+ e na sua tolerabilidade em relação as descontinuações eventos adversos até a semana 48.

9. Conclusão

Considerando os estudos analisados nesta pesquisa, pode-se concluir que o regime duplo (DTG/3TC) apresenta uma eficácia comparável e durável em relação a regime triplo (DTG/3TC/TDF) ou (DTG/3TC/ ABC), tanto no período de 48 quanto de 144 semanas.

Os resultados demonstram que o tratamento com DTG/3TC não só alcança resultados clínicos eficazes na supressão viral do HIV-1, como também proporciona uma taxa significativamente menor de eventos adversos e, conseqüentemente, menos descontinuações devido a esses eventos. Essa menor incidência de efeitos colaterais é um factor crucial, uma vez que contribui para a adesão ao tratamento, um dos principais desafios no manejo a longo prazo da infecção por HIV.

De forma complementar, a análise dos dados no período de 144 semanas, corrobora o valor terapêutico do regime DTG/3TC, destacando-o como uma opção de tratamento segura, com menor toxicidade e maior tolerabilidade, sem comprometer a eficácia na supressão viral, proporcionando uma melhor qualidade de vida ao longo do tratamento contínuo em pacientes portadores de HIV-1

Portanto, os dados apresentados neste trabalho sustentam a relevância do regime DTG/3TC como uma alternativa viável e eficaz para o manejo de longo prazo da infecção pelo HIV-1, contribuindo para a otimização dos tratamentos anti-retrovirais.

10. Recomendações futuras

Com base nos resultados deste estudo sobre eficácia, segurança e tolerabilidade do regime DTG/3TC em comparação com DTG/3TC em combinação com ABC ou TDF, as seguintes recomendações são sugeridas:

- Utilizar um maior número de bases de dados, como Scopus, Web of Science ou outras plataformas relevantes, para garantir uma selecção mais abrangente e diversificada de estudos.
- Adoptar pelo menos dois critérios adicionais para validar a selecção dos artigos, como revisões independentes por pares e o uso de ferramentas específicas para avaliação da qualidade metodológica, como o sistema GRADE.
- Realizar ensaios clínicos randomizados directos que comparem os regimes DTG+3TC e regimes triplos (como DTG/3TC/TDF) para validar os achados da Comparação Indirecta de Tratamentos (ITC) e reduzir possíveis vieses.
- Monitorar marcadores do metabolismo ósseo e das funções glomerulares e tubulares em pacientes que utilizam TDF, para avaliar potenciais efeitos adversos a longo prazo.
- Realização de estudos de análise de custo-efetividade para avaliar o impacto económico do regime DTG+3TC em comparação com outros regimes terapêuticos, considerando os custos directos e indirectos associados ao tratamento.

11. Referências bibliográficas

1. Achhra, A. C., Mwasakifwa, G., Amin e M. A. Boyd. (2016). Efficacy and safety of contemporary dual-drug antiretroviral regimens as first-line treatment or as a simplification strategy: a systematic review and meta-analysis. *The lancet HIV*, 3(8):1–11.
2. Baldin, G., Ciccullo, A., Rusconi, S., Capetti, A., Sterrantino, G., Colafigli, M., d'Ettorre, G., Giacometti, A., Cossu, M. V., Borghetti, A., Gennari, W., Mussini, C., V. Borghi e S. Di Giambenedetto. (2019). Long-term data on the efficacy and tolerability of lamivudine plus dolutegravir as a switch strategy in a multi-centre cohort of HIV-1-infected, virologically suppressed patients. *International journal of antimicrobial agents*, 54(6): 1–7.
3. Benson, P., Kuretski, J., Donovan, C., Harper, G., Merrill, D., Metzner, A. A., Mycock, K., Wallis, H., Brogan, A. P., Patarroyo, J e Oglesby, A. (2024). Real-world effectiveness of dolutegravir/lamivudine in people with HIV-1 in test-and-treat settings or with high baseline viral loads: TANDEM study subgroup analyses. *Infectious Diseases and Therapy*, 13(4), 875–889.
4. Borghetti, A., Baldin, G., Lombardi, F., Ciccullo, A., Capetti, A., Rusconi, S., Sterrantino, G., Latini, A., Cossu, M. V., Gagliardini, R., De Luca, A e Giambenedetto, S. (2018). Efficacy and tolerability of lamivudine plus dolutegravir as a switch strategy in a multicentre cohort of patients with suppressed HIV-1 replication. *HIV medicine*, 10.
5. Brochard, T., McIntyre, R. L., Houtkooper, R. H., Seluanov, A., Gorbunova, V e Janssens, G. E. (2023). Repurposing nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) to slow aging. *Ageing Research Reviews*, 9:1-9.
6. Brojan, L. F., J. Curton e P.O. Gill. (2020). Use of antiretrovirals by individuals living with HIV/AIDS and their compliance with the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines. *Einstein*, 18:1-14.
7. Bruin-Weller, M. S., Serra-Baldrich, E., Barbarot, S., Grond, S., Schuster, C., Petto, H., Capron, J. P., Raiboua e T. Werfel. (2022). Indirect Treatment Comparison of Baricitinib versus Dupilumab in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Dermatology and therapy*, 12(6): 1–9.
8. Bucher, H.C, Guyatt G.H, Griffith, L.E e Walter SD.(1997). The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*, 50(6):1-10.

9. Cahn, P., Madero, J. S., Arribas, J. R., Antinori, A., Ortiz, R., Clarke, A. E., Hung, C. C., Rockstroh, J. K., Girard, P. M., Sievers, J., Man, C., Currie, A., Underwood, M., Tenorio, A. R., Pappa, K., Wynne, B., Fettiplace, A., Gartland, M., Aboud, M e Smith, (2019). Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet (London, England)*, 3(7):1–15.
10. Cahn, P., Madero, J., Arribas, J. R., Antinori, A., Ortiz, R., Clarke, A. E., Hung, C. C., Rockstroh, J. K., Girard, P. M., Sievers, J., Man, C. Y., Urbaityte, R., Brandon, D. J., Underwood, M., Pappa, K. A., Curtis, L., Smith, K. Y., Gartland, M., Aboud e Wynne, B. (2022). Three-year durable efficacy of dolutegravir plus lamivudine in antiretroviral therapy - naive adults with hiv-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2). *AIDS*, 36(1): 1–12.
11. Castellino, S., Moss, L., Wagner, D., Borland, J., Song, I., Chen, S., Lou, Y., Min, S. S., Goljer, I., Culp, A., Piscitelli, S. e Savina, P. M. (2013). Metabolism, excretion, and mass balance of the HIV-1 integrase inhibitor dolutegravir in humans. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 5(8): 1–12.
12. Cento,V e Perno, C. F. (2019). Two-drug regimens with Dolutegravir plus Rilpivirine or Lamivudine in treatment-naive HIV-1-infected patients with virological suppression: Latest evidence from the literature on their efficacy and safety. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 2:1-10.
13. Ciccullo, A., Baldin, G., Capetti, A., Rusconi, S., Sterrantino, G., d'Ettorre, G., Colafigli, M., Modica, S., Lagi, F., Giacomelli, A., Cossu, M. V., Restelli, S., De Luca, A e Giambenedetto, S. (2019). A comparison between two dolutegravir-based two-drug regimens as switch strategies in a multicentre cohort of HIV-1-infected patients. *Antiviral therapy*, 24(1),63–67.
14. Ciccullo, A., Borghi, V., Giacomelli, A., Cossu, M. V., Sterrantino, G., Latini, A., Giacometti, A., De Vito, A., Gennari, W., Madeddu, G., Capetti, A., d'Ettorre, G., Mussini, C., Rusconi, S., Di Giambenedetto, S e Baldin, G. (2021). Five Years With Dolutegravir Plus Lamivudine as a Switch Strategy: Much More Than a Positive Finding. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 88(3): 1-15
15. Couto,L.(2020). *Farmacogenética aplicada aos inibidores da integrase na terapêutica antirretroviral*.Tese de Mestrado.50pp. Almada, Instituto Universitário Egas Moniz.

16. Deeks, S. G., Overbought, J. Phillips, A e Buchbinder, S. (2015). HIV infection. *Nature Reviews*, 1:1-22.
17. Deng, L., Li, C., Chen, P., Luo, X., Zheng, X., Zhou, L., Zhou, Y., Xia, J e Hong, Z. (2022). Dolutegravir plus lamivudine versus efavirenz plus tenofovir disoproxil fumarate and lamivudine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection. *BMC infectious diseases*, 22(1):1-9.
18. Druyts, E., Thorlund, K., Humphreys, S., Lion, M., Cooper, C. L e Mills, E. J. (2013). Interpreting discordant indirect and multiple treatment comparison meta-analyses: an evaluation of direct acting antivirals for chronic hepatitis C infection. *Clinical epidemiology*, 5:1–13.
19. Dueñas-Gutiérrez, C., Buzón, L., Pedro-Tomé, R., Iribarren, J. A., de los Santos, I., de la Fuente, S., Pousada, G., Moran, M. A., Moreno, E., Ferreira, E., Gómez, Joner e Troya, J. (2023). Efficacy and Safety of Two-Drug Regimens with Dolutegravir plus Rilpivirine or Lamivudine in HIV-1 Virologically Suppressed People Living with HIV. *Viruses*, 15(4):1-22.
20. European Union Health Technology Assessment Coordination Group (HTA CG). (2024). Methodological guideline for quantitative evidence synthesis: Direct and indirect comparisons. Bruxelas, Bélgica.
21. EVITE. (2018). Estatísticas Globais de HIV e AIDS. Basil. Disponível em: [<http://www.avert.org/global-hiv-and-aids-statistics>]. consultado em 7 de Julho de 2023.
22. Evitt, L. A., Nanji, S., Grove, R. A., Okoli, C., van Wyk, J e Snedecor, S. J. (2023). An indirect comparison of 144-week efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine and second-generation integrase inhibitor-based, 3-drug, single-tablet regimens in therapy-naïve people with HIV-1. *AIDS research and therapy*, 20(1):1-17.
23. Faivre, N., Verollet, C e Dumas, F. (2024). The chemokine receptor CCR5: Multifaceted hook for HIV-1. *Retrovirology*, 21(2): 1-11.
24. Fantauzzi, A., Turriziani e Mezzaroma, I. (2013). Potential benefit of dolutegravir once daily: efficacy and safety. *HIV/AIDS (Auckland, N.Z.)*, 5 (2):1–11.
25. Figueiredo, M. L e D'Innocenzo, M. (2015). Adverse events related to healthcare practices: An integrative review. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 8(1): 1-15.

26. Figueroa, M. I., Ines, M e Canh, P. (2024). Comparable efficacy and safety of dolutegravir/lamivudine to a three-drug regimen amongst ARV-naïve people living with HIV with CD4 <200/mm³: The DOLCE study. *Presented at HIV Glasgow*,1–12.
27. Fioroti, C. E. A., Distenhreft, J. I. Q., Paulino, B. B., Lacchine, K., Ramos, D. R., Seguro, A. C e Luchi, W. M. (2022). Tenofovir-induced renal and bone toxicity: report of two cases and literature review. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 1-7.
28. Foka, F.E.T. e Mufhandu, H.T. (2023). Current ARTs, Virologic Failure, and Implications for AIDS Management. *Viruses*, 15(8): 17-32.
29. Gallant, J., Lazzarin, A., Mills, A., Orkin, C., Podzamczar, D., Tebas, P., Girard, P. M., Brar, I., Daar, E. S., Wohl, D., Rockstroh, J., Wei, X., Custodio, J., White, K., Martin, H., Cheng, A e Quirk, E. (2017). Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*, 3(3): 1-12.
30. Gibas, K. M., Kelly, S. G., Arribas, J. R., Cahn, P., Orkin, C., Daar, E. S., Sax, P. E e Taiwo, B. O. (2022). Two-drug regimens for HIV treatment. *The lancet. HIV*, 9(12): 1-14
31. Graça,J.C. (2017). *Acompanhamento farmacoterápico em doentes infectados pelo VIH-1*. Tese de mestrado.56pp. Almada, Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas.
32. Hare, S., Smith, S. J., Métifiot, M., Jaxa-Chamiec, A., Pommier, Y., Hughes, S. H., e Cherepanov, P. (2011). Structural and functional analyses of the second-generation integrase strand transfer inhibitor dolutegravir (S/GSK1349572). *Molecular pharmacology*, 8(4): 1–7.
33. Hidalgo, C., López Cortés, L., Gutiérrez, A., Santos, J., Omar, M., Gálvez, C., Sequera, S., De Jesús, S. E., Téllez, F., Fernández, E., García, C. e Pasquau, J. (2019). Efficacy, safety, and pharmacoeconomic analysis of dual therapy with *dolutegravir and lamivudine in HIV-1 patients with virological suppression*. *Medicine (Baltimore)*,98: 1-32.
34. Hightower, K. E., Wang, R., Deanda, F., Johns, B. A., Weaver, K., Shen, Y., Tomberlin, G. H., Carter, H. L., 3rd, Broderick, T., Sigethy, S., Seki, T., Kobayashi, M e Underwood, M. R. (2011). Dolutegravir (S/GSK1349572) exhibits significantly slower dissociation than raltegravir and elvitegravir from wild-type and integrase

- inhibitor-resistant HIV-1 integrase-DNA complexes. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 5(10): 1–9.
35. Hoaglin, D. C., Hawkins, N., Jansen, J. P., Scott, D. A., Itzler, R., Cappelleri, J. C., Boersma, C., Thompson, D., Larholt, K. M., Diaz, M. e Barrett, A. (2011). Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 14(4): 1–7.
 36. Hou, H., Ba, H., Jin, X., Luo, P., Zhang, Y., Li, J e Jin, J. (2024). Effectiveness and safety of dolutegravir plus lamivudine in treating HIV in China, including outcomes of patients coinfectd with tuberculosis. *Medicine*, 3(27): 1-13
 37. Hughes, A. J., Mattson, C. L., Scheer, S., Beer, L e Skarbinski, J. (2014). Discontinuation of antiretroviral therapy among adults receiving HIV care in the United States. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 6(1): 1–9.
 38. Hui, X., Gan, X., Li e Sun, W. (2022). Dolutegravir Plus Lamivudine as Initial Therapy for HIV-1 Infected and ARV-naïve Patients in West China, 24-Weeks Results of a Preliminary Real-world Study. *Current HIV research*, 20(3): 1–7.
 39. Ishak, K. J., Proskorovsky, I e Benedict, A. (2015). Simulation and matching-based approaches for indirect comparison of treatments. *PharmacoEconomics*, 33(6), 1–9
 40. Johns, B. A., Kawasuji, T., Weatherhead, J. G., Taishi, T., Temelkoff, D. P., Yoshida, H., Akiyama, T., Taoda, Y., Murai, H., Kiyama, R., Fuji, M., Tanimoto, N., Jeffrey, J., Foster, S. A., Yoshinaga, T., Seki, T., Kobayashi, M., Sato, A., Johnson, M. N., Garvey, E e Fujiwara, T. (2013). Carbamoyl pyridone HIV-1 integrase inhibitors 3. A diastereomeric approach to chiral nonracemic tricyclic ring systems and the discovery of dolutegravir (S/GSK1349572) and (S/GSK1265744). *Journal of medicinal chemistry*, 56(4): 1–9.
 41. Joly, V., Burdet, C., Landman, R., Vigan, M., Charpentier, C., Katlama, C., Cabié, A., Benalycherif, A., Peytavin, G., Yeni, P., Mentre, F., Argoud, A. L., Amri, I e Descamps, D., Yazdanpanah, Y. (2019). Dolutegravir and lamivudine maintenance therapy in HIV-1 virologically suppressed patients: results of the ANRS 167 trial (LAMIDOL). *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 74(3), 1–7.
 42. Júnior, C. D. (2020). *Avaliação da resposta imunológica de pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHIV) submetidos a tratamento antirretroviral (TARV) incluindo o*

dolutegravir. Dissertação de mestrado.54pp.Recife,Universidade Federal de Pernambuco.

43. Kiefer, C., Sturtz, S e Bender, R. (2015). Indirect Comparisons and Network Meta-Analyses. *Deutsches Arzteblatt international*, 112(47), 1-8.
44. Kobayashi, M., Yoshinaga, T., Seki, T., Wakasa-Morimoto, C., Brown, K. W., Ferris, R., Foster, S. A., Hazen, R. J., Miki, S., Suyama-Kagitani, A., Kawauchi-Miki, S., Taishi, T., Kawasuji, T., Johns, B. A., Underwood, M. R., Garvey, E. P., Sato, A e Fujiwara, T. (2011). In Vitro antiretroviral properties of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 5(2), 1–8.
45. Koteff, J., Borland, J., Chen, S., Song, I., Peppercorn, A., Koshiha, T., Cannon, C., Muster, H e Piscitelli, S. C. (2013). A phase 1 study to evaluate the effect of dolutegravir on renal function via measurement of iohexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects. *British journal of clinical pharmacology*, 5(4), 1–9.
46. Kudose, S., Santoriello, D., Bomback, A. S., Stokes, M. B., Batal, I., Markowitz, G. S., Wyatt, C. M e D'Agati, V. D. (2020). The spectrum of kidney biopsy findings in HIV-infected patients in the modern era. *Kidney international*, 7(5):1–10.
47. Kusuha, H., Ito, S., Kumagai, Y., Jiang, M., Shiroshita, T., Moriyama, Y., Inoue, K., Yuasa, H e Sugiyama, Y. (2011). Effects of a MATE protein inhibitor, pyrimethamine, on the renal elimination of metformin at oral microdose and at therapeutic dose in healthy subjects. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 6: 1–8.
48. Langebeek, N. (2014). Predictors and correlates of adherence to combination antiretroviral therapy (ART) for chronic HIV infection: a meta-analysis. *BMC Medicine*, 12:1-14.
49. Li, J. Z., Sax, P. E., Marconi, V. C., Fajnzylber, J., Berzins, B., Nyaku, A. N., Fichtenbaum, C. J., Wilkin, T., Benson, C. A., Koletar, S. L., Lorenzo-Redondo, R e Taiwo, B. O. (2019). No Significant Changes to Residual Viremia After Switch to Dolutegravir and Lamivudine in a Randomized Trial. *Open forum infectious diseases*, 6(3): 1-12.
50. Llibre, J. M., Brites, C., Cheng, C. Y., Osiyemi, O., Galera, C., Hocqueloux, L., Maggiolo, F., Degen, O., Taylor, S., Blair, E., Man, C., Wynne, B., Oyee, J., Underwood, M., Curtis, L., Bontempo, G e van Wyk, J. (2023). Efficacy and Safety of Switching to the 2-Drug Regimen Dolutegravir/Lamivudine Versus Continuing a 3- or 4-Drug Regimen for Maintaining Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1): Week 48 Results From the Phase 3,

- Noninferiority SALSA Randomized Trial. *Infectious Diseases Society of America*, 1(4):1–9.
51. Llibre, J. M., Hung, C. C., Brinson, C., Castelli, F., Girard, P. M., Kahl, L. P., Blair, E. A., Angelis, K., Wynne, B., Vandermeulen, K., Underwood, M., Smith, K., Gartland, M e Aboud, M. (2022). Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet (London, England)*, 3(3),1–9.
 52. Macabeo, B., Quenéchdu, A., Aballéa, S., François, C., Boyer, L e Laramée, P. (2024). Methods for Indirect Treatment Comparison: Results from a Systematic Literature Review. *Journal of market access & health policy*, 12(2):1–9.
 53. Maderob, J. S., Antinori, A., Ortiz, R., Pappa, K. A., Curtis, L., Smith, K. Y., Aboud, M., van Wyk, J., Wynne, B., Cahn, P., Rockstroh, J. K., Mank, C. Y., Urbaityte, R., Brandon, D. J., Underwood, M., Gartland, M., Girard, P. M., Arribas, J. R., Clarke, A. E e Huggins, C. C. (2021). Durable efficacy of three years of dolutegravir plus lamivudine in antiretroviral therapy - treatment-naïve adults with HIV-1 infection. *Wolters Kluwer Health*, 1-8.
 54. Maggiolo, F., Gulminetti, R., Pagnucco, L., Digaetano, M., Cervo, A., Valenti, D., Callegaro, A e Mussini, C. (2022). Long-term outcome of lamivudine/dolutegravir dual therapy in HIV-infected, virologically suppressed patients. *BMC infectious diseases*, 22(1): 1-6.
 55. Mendes, J.C.(2017). *Reações adversas associadas a esquemas de primeira linha em indivíduos iniciando a terapia antirretroviral (ECORAT)*. Dissertação de mestrado.127pp.Belo Horizonte, Universidade Federal de Minas Gerais.
 56. Menéndez-Arias, L. (2013). Molecular basis of human immunodeficiency virus type 1 drug resistance: overview and recent developments. *Antiviral Research*, 98(1):1-12.
 57. Miguel, R., Rial-Crestelo, D., Dominguez, L., Montejano, R e Esteban-Cantos, A (2023). Corrigendum to "Dolutegravir plus lamivudine for maintenance of HIV viral suppression in adults with and without historical resistance to lamivudine: 48-week results of a non-randomized, pilot clinical trial (ART-PRO).*EBioMedicine*, 8(9):1-10.
 58. Ministério da Saúde. (2018). *Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV*. Brasil, Brasília.
 59. MISAU.(2019).Implementação de Dolutegravir no Sistema Nacional de Saude (Circular Normas Clínicas Actualizadas).Moçambique,Maputo.

60. Mohamed, H., Gurrola, T., Berman, R., Collins, M., Sariyer, I. K., Nonnemacher, M. R e Wigdahl, B. (2022). Targeting CCR5 as a Component of an HIV-1 Therapeutic Strategy. *Frontiers in immunology*, 12:1-15.
61. Moir, S e Fauci, A. S. (2013). Insights into B cells and HIV-specific B-cell responses in HIV-infected individuals. *Immunological reviews*, 254(1): 1-9.
62. OMS.(2024). HIV statistics, globally and by WHO region, Switzerland. Geneva.
63. ONUSIDA.(2021). Estatísticas globais de HIV e AIDS- ficha informativa. Suíça. Genebra
64. Osiyemi, O., De Wit, S., Ajana, F., Bisshop, F., Portilla, J., Routy, J. P., Wyen, C., Ait-Khaled, M., Leone, P., Pappa, K. A., Wang, R., Wright, J., George, N., Wynne, B., Aboud, M., van Wyk, J e Smith, K. Y. (2022). Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Versus Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based 3- or 4- Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Results Through Week 144 From the Phase 3, Noninferiority TANGO Randomized Trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 75(6): 1–12.
65. Osterholzer, D. A e Goldman, M. (2014). Dolutegravir a next-generation integrase inhibitor for treatment of HIV infection. *Clinical Infectious Diseases*, 59(2):1-7.
66. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A e Moher, D. (2022). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Pan American Journal of Public Health*, 4(6): 1-12.
67. Parks, D., Joshi, M., Kaur, S., Evitt, L., Chounta, V., Radford, Jha, D., Ferrante, S., Sharma, S., Wyk, V e A. Ruiter. (2021). Efficacy and safety of two-drug regimens with dolutegravir in people with virological suppression living with HIV: a systematic literature review and meta-analysis of real-world evidence. *HIV Medicine*, 1-11.
68. Patel, R., Evitt, L., Mariolis, I., Di Giambenedetto, S., d'Arminio Monforte, A., Casado, J., Cabello Úbeda, A., Hocqueloux, L., Allavena, C., Barber, T., Jha, D., Kumar, R., Kamath, R. D., Vincent, T., van Wyk, J e Koteff, J. (2021). HIV Treatment with the Two-Drug Regimen Dolutegravir Plus Lamivudine in Real-world Clinical Practice: A Systematic Literature Review. *Infectious diseases and therapy*, 10(4):1–7.

69. Postel, N., Schneeweiss, S., Wyen, C., Schabaz, F., Degen, O., Weinberg, G., Sabranski, M., Ummard-Berger, K., Dymek, K. M., Westermayer, B e Scherzer, J. (2020). Real-world data from the prospective URBAN cohort study on the use of dolutegravir (DTG) + lamivudine (3TC) in ART-naïve and pretreated people living with HIV in Germany (Oral presentation). *In Proceedings of the HIV Drug Therapy Glasgow*,1-3
70. Pulido, F., Ribera, E., Lagarde, M., Pérez-Valero, I., Palacios, R., Iribarren, J. A., Payeras, A., Domingo, P., Sanz, J., Cervero, M., Curran, A., Rodríguez-Gómez, F. J., Téllez, M. J., Ryan, P., Barrufet, P., Knobel, H., Rivero e A., Alejos, B .(2017). Dual Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Lamivudine vs Triple Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine or Abacavir and Lamivudine for Maintenance of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Suppression: Randomized, Open-Label, Noninferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 Trial. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 5(2), 1–8.
71. Reese, M. J., Savina, P. M., Generaux, G. T., Tracey, H., Humphreys, J. E., Kanaoka, E., Webster, L. O., Harmon, K. A., Clarke, J. D e Polli, J. W. (2013). In vitro investigations into the roles of drug transporters and metabolizing enzymes in the disposition and drug interactions of dolutegravir, a HIV integrase inhibitor. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 4(2):1–6.
72. Reeves, A., Fuentes, A. V., Caballero, J., Thomas, J. E., Mosley li, J. F. e Harrington, C. (2021). Neurotoxicities in the treatment of HIV between dolutegravir, rilpivirine and dolutegravir/rilpivirine: a meta-analysis. *Sexually transmitted infections*, 7(4):1–9.
73. Revollo, B., Viñuela, L., de la Mora, L., García, F., Noguera-Julián, M., Parera, M., Paredes, R e Llibre, J. M. (2022). Integrase resistance emergence with dolutegravir/lamivudine with prior HIV-1 suppression. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 7(6): 1–7.
74. Ribeiro, N. F. V., Gomes, F. P. W., De Moares, V. L. D., Oliveira, Constâncio, I. O e Freitas, L. B. M. (2022). Resistência medicamentosa no tratamento de HIV. *On line*,16: 1-9.
75. Ribera, E. e Podzamczar, D. (2015). Mecanismo de acción, farmacología e interacciones de dolutegravir. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 3:1-8.

76. Rodrigues, R. P. (2019). *Estudo descritivo dos efeitos adversos em indivíduos infectados pelo HIV que recebem tratamento*. Trabalho de licenciatura. 53pp. Ouro Preto, Universidade Federal de Ouro Preto.
77. Santos, E. e Cunha, M. (2013). Interpretação crítica de resultados estatísticos de uma meta-análise; Estratégias metodológicas. *Millenium*, 3:1-9.
78. Sax, P. E., Pozniak, A., Montes, M. L., Koenig, E., DeJesus, E., Stellbrink, H. J., Antinori, A., Workowski, K., Slim, J., Reynes, J., Garner, W., Custodio, J., White, K., SenGupta, D., Cheng, A. e Quirk, E. (2017). Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* (London, England), 3(7): 1-13.
79. Schiavo J. H. (2019). PROSPERO: An International Register of Systematic Review Protocols. *Medical reference services quarterly*, 3(2): 1-8.
80. Scholten, S., Cahn, P., Portilla, J., Bisshop, F., Hodder, S., Ruane, P., Kaplan, R., Wynne, B. R., Man, C. Y., Grove, R., Wang, R., Jones, B., Ait-Khaled, M., Kisare, M e Okoli, C. (2024). Dolutegravir/Lamivudine efficacy and safety outcomes in people with HIV-1 with or without historical resistance results at screening: 48-week pooled analysis. *Open Forum Infectious Diseases*, 11(7): 1-9.
81. Soriano, V., Fernandez-Montero, J. V., Benitez-Gutierrez, L., de Mendoza, C., Arias, A., Barreiro, P., Peña e Labarga, P. (2022). Dual antiretroviral regimens: A new challenging issue of HIV-infected patient treatment. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13(1):1-13.
82. Souza, L. F. (2022). *Caracterização das trocas de Dolutegravir na terapia antirretroviral inicial*. Dissertação de mestrado. 41pp. Ceará, Universidade Federal do Ceará.
83. Taiwo, B. O., Marconi, V. C., Berzins, B., Moser, C. B., Nyaku, A. N., Fichtenbaum, C. J., Benson, C. A., Wilkin, T., Koletar, S. L., Colasanti, J., Acosta, E. P., Li, J. Z., & Sax, P. E. (2017). Dolutegravir Plus Lamivudine Maintains Human Immunodeficiency Virus-1 Suppression Through Week 48 in a Pilot Randomized Trial. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 66(11), 1-9.
84. Taiwo, B. O., Zheng, L., Stefanescu, A., Nyaku, A., Bezins, B., Wallis, C. L., Godfrey, C., Sax, P. E., Acosta, E., Haas, D., Smith, K. Y., Sha, B., Van Dam, C e Gulick, R.

- M. (2018). ACTG A5353: A Pilot Study of Dolutegravir Plus Lamivudine for Initial Treatment of Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1)-infected Participants With HIV-1 RNA <500000 Copies/mL. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 6(11): 1–13.
85. Tobías, A., Catalá-López, F. e Roqué, M. (2013). Desarrollo de una hoja excel para metaanálisis de comparaciones indirectasy mixtas. *Revista Espanhola de Salud Pública*, 88 (1): 1-15.
86. Tseng, A., Seet, J., e Phillips, E. J. (2014). The evolution of three decades of antiretroviral therapy: Challenges, triumphs and the promise of the future. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 7(2):1-9.
87. UNAIDS. (2018). Global HIV/AIDS response: Epidemic Update and health sector progress towards Universal. Switzerland. Geneva.
88. UNAIDS. (2019). Global HIV/AIDS response: Health sector progress towards Universal. Switzerland. Geneva.
89. Underwood, M. R., Johns, B. A., Sato, A., Martin, J. N., Deeks, S. G e Fujiwara, T. (2012). The activity of the integrase inhibitor dolutegravir against HIV-1 variants isolated from raltegravir-treated adults. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 6(3): 1–8.
90. Van, J., Ajana, F., Bisshop, F., De Wit, S., Osiyemi, O., Portilla Sogorb, J., Routy, J. P., Wyen, C., Ait-Khaled, M., Nascimento, M. C., Pappa, K. A., Wang, R., Wright, J., Tenorio, A. R., Wynne, B., Aboud, M., Gartland, M. J e Smith, K. Y. (2020). Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose 2-Drug Regimen vs Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based 3- or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Phase 3, Randomized, Noninferiority TANGO Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 7(8): 1–19.
91. Vasconcelos, C e Oliveira, L. (2016). Recommendation for the treatment of HIV-1 and HIV-2 infection, 18:1-12.
92. Vasconcelos, M.M.L.M., Arruda, E.A.G., Ibiapina, A.P., Costa, L.F.L., Araujo, A.L.M.V e Medeiros, M.S. (2022). Simplificação terapêutica com Lamivudina e dolutegravir em pacientes vivendo com HIV no Ceará. *Society and Development*, 11(9):1-11.
93. WHO.(2018). Implementation Tool for Monitoring the Toxicity of New Antiretroviral and Antiviral Medicines in HIV and Viral Hepatitis Programs. Switzerland. Geneva.

94. Zaidan, M., Lescure, F. X., Brochériou, I., Dettwiler, S., Guiard-Schmid, J. B., Pacanowski, J., Rondeau, E., Pialoux, G., Girard, P. M., Ronco, P e Plaisier, E. (2013). Tubulointerstitial nephropathies in HIV-infected patients over the past 15 years: a clinic-pathological study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 8(6): 1–9.
95. Zamora, F. J., Dowers, E., Yasin, e Obuagu, O. (2019). Dolutegravir and Lamivudine Combination for the Treatment of HIV-1 Infection. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*, 11: 1-13.

12. Anexos

Anexo 1: Estratégias de pesquisas nas bases de dados

Tabela A1-1: Estratégia de pesquisa usada nas bases de dados Pubmed e Sciencee Direct

Ordem de busca	Palavras-chave
01	Dolutegravir AND lamivudine AND Tenofovir
02	Dolutegravir AND lamivudine AND abacavir
03	Dolutegravir AND dual therapy
04	Dolutegravir AND triple therapy
05	comparative study AND lamivudine
06	comparative study AND lamivudine AND dolutegravir
07	efficacy and tolerability AND dolutegravir AND lamivudine AND dual therapy
08	Viral suppression AND lamivudine AND Dolutegravir AND dual therapy
09	Viral suppression AND lamivudine AND Dolutegravir AND Triple therapy
10	CD4+ cell count AND lamivudine AND dual therapy AND Virological failure
11	Viral load AND Antiretroviral therapy AND lamivudine
12	People living with HIV-1 AND efficacy AND dual therapy AND lamivudine
13	Adverse events AND dual therapy AND lamivudine
13	Adverse events AND dual therapy AND lamivudine AND Drug interactions
15	Adverse events AND triple therapy AND lamivudine AND tenofovir AND dolutegravir
16	Discontinuations due to adverse events AND dual therapy AND lamivudine
17	Adverse reaction AND dual therapy AND lamivudine

Anexo 2: Resultados das buscas por palavras-chave

Tabela A2- 1:Resultados das buscas por palavras-chave no banco de dados Science Direct

Palavras-chave	Nº de artigos encontrados	Nº de artigos Pré-selecionados	Nº de artigos selecionados
Dolutegravir AND lamivudine AND Tenofovir	65	30	23
Dolutegravir AND lamivudine AND abacavir	114	31	19
Dolutegravir AND dual therapy	33	7	5
Dolutegravir AND triple therapy	19	1	1
comparative study AND lamivudine	25	7	6
comparative study AND lamivudine AND dolutegravir	7	6	4
efficacy and tolerability AND dolutegravir AND lamivudine AND dual therapy	2	1	0
Viral suppression AND lamivudine AND Dolutegravir AND dual therapy	6	2	0
Viral suppression AND lamivudine AND Dolutegravir AND Triple therapy	0	0	0
CD4+ cell count AND lamivudine AND dual therapy AND Virological failure	11	3	1
Viral load AND Antiretroviral therapy AND lamivudine	96	6	5
People living with HIV-1 AND efficacy AND dual therapy AND lamivudine	19	3	0
Adverse events AND dual therapy AND lamivudine	25	7	1
Adverse events AND dual therapy AND lamivudine AND Drug interactions	18	9	0
Adverse events AND triple therapy AND lamivudine AND tenofovir AND dolutegravir	64	4	1
Discontinuations due to adverse events AND dual therapy AND lamivudine	10	4	2
Adverse reaction AND dual therapy AND lamivudine	23	3	2

Tabela A2- 2:Resultados das buscas por palavras-chave no banco de dados PubMed

Palavras-chave	Nº de artigos encontrados	Nº de artigos Pré-selecionados	Nº de artigos selecionados
Dolutegravir AND lamivudine AND Tenofovir	319	59	17
Dolutegravir AND lamivudine AND abacavir	247	25	18
comparative study AND lamivudine	988	32	25
comparative study AND lamivudine AND dolutegravir	30	23	4
efficacy and tolerability AND dolutegravir AND lamivudine AND dual therapy	20	10	7
Dolutegravir AND dual therapy	180	35	20
Dolutegravir AND triple therapy	88	27	19
Viral suppression AND lamivudine AND Dolutegravir AND Triple therapy	23	16	7
CD4+ cell count AND lamivudine AND dual therapy AND Virological failure	42	14	11
Viral load AND Antiretroviral therapy AND lamivudine	2 227	55	26
People living with HIV-1 AND efficacy AND dual therapy AND lamivudine	8	4	2
Adverse events AND dual therapy AND lamivudine	6	6	5
Adverse events AND dual therapy AND lamivudine AND Drug interactions	8	8	6
Adverse events AND triple therapy AND lamivudine AND tenofovir AND dolutegravir	4	3	2
Discontinuations due to adverse events AND dual therapy AND lamivudine	30	26	9
Adverse reaction AND dual therapy AND lamivudine	11	6	2

Comparative study of the efficacy, safety and tolerability of dolutegravir in a triple regimen compared with dolutegravir in a dual regimen in treatment of patients with HIV-1

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

Review methods were amended after registration. Please see the revision notes and previous versions for detail.

Citation

Tasmiya Ira, Esselina Fuel. Comparative study of the efficacy, safety and tolerability of dolutegravir in a triple regimen compared with dolutegravir in a dual regimen in treatment of patients with HIV-1. PROSPERO 2023 CRD42023451800 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospERO/display_record.php?ID=CRD42023451800

Review question

What is the efficacy, safety, and tolerability of (DTG/3TC) compared to (DTG/3TC/TDF) in the treatment of patients with HIV-1?

Searches

PubMed, ScienceDirect, EMBASE, MEDLINE, CENTRAL, Web of Science and Google Scholar.

Types of study to be included

Will be included: articles and the following gray literature: Controlled clinical studies, Randomized controlled studies, WHO reports (World Health Organization), MISAU (Ministry of Health), among other studies that address the theme related to Dolutegravir combined with Lamivudine and tenofovir (DTG/3TC/TDF) and/or that address Dolutegravir combined simply with Lamivudine (DTG/3TC). And that were published in the above period.

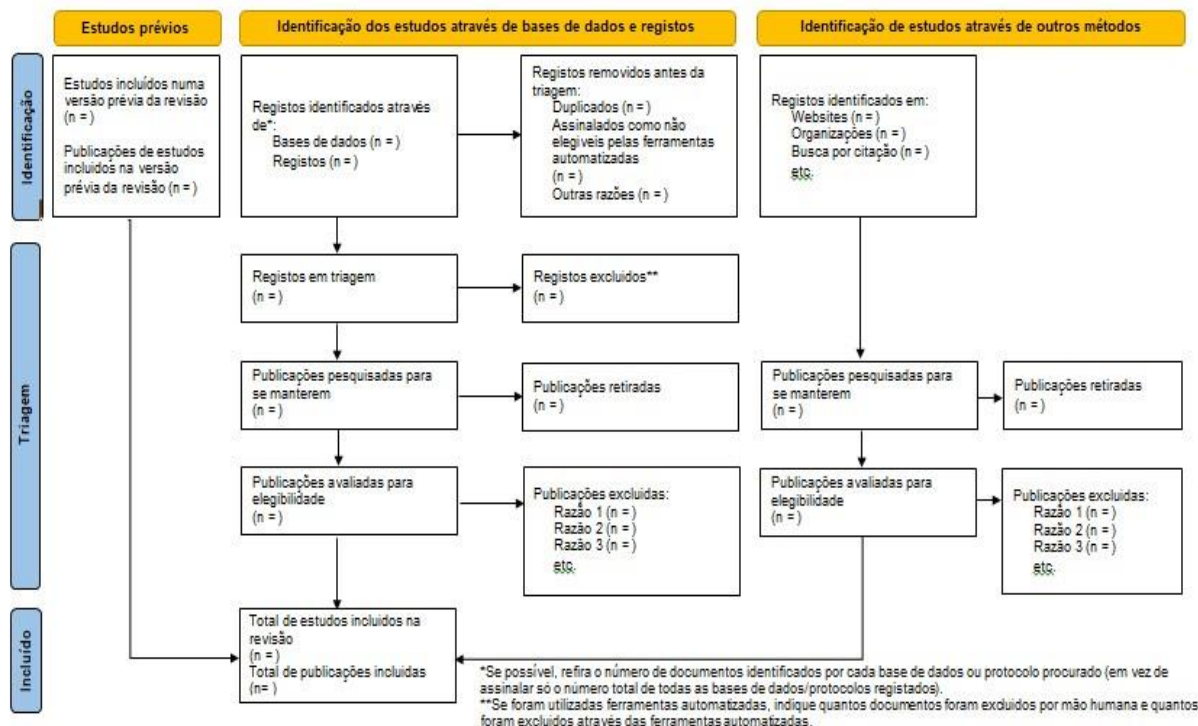
Condition or domain being studied

It is about the efficacy, safety

Figura 1-1:Dados registados no PROSPERO.

INDIRECT & MIXED TREATMENT COMPARISONS CALCULATOR							
EFFECT SIZE TO BE USED							
Binary outcomes <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="text-align: center; color: #e67e22;">Risk Difference</td></tr> <tr><td style="text-align: center; color: #27ae60;">Relative Risk</td></tr> <tr><td style="text-align: center; color: #27ae60;">Odds Ratio</td></tr> <tr><td style="text-align: center; color: #27ae60;">Hazard Ratio</td></tr> </table>	Risk Difference	Relative Risk	Odds Ratio	Hazard Ratio	Continuous outcomes <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="text-align: center; color: #e67e22;">Mean Difference</td></tr> <tr><td style="text-align: center; color: #e67e22;">Standardised Mean Difference</td></tr> </table>	Mean Difference	Standardised Mean Difference
Risk Difference							
Relative Risk							
Odds Ratio							
Hazard Ratio							
Mean Difference							
Standardised Mean Difference							
<i>Version 1.0.1 7th October 2013</i>							
Authors: Aurelio Tobias Spanish Council for Scientific Research (CSIC) Barcelona, Spain aurelio.tobias@idaea.csic.es	Ferran Catala-Lopez Fundación IISS - Instituto de Investigación en Servicios de Salud Valencia, Spain ferran_catala@hotmail.com						

Figura 1- 2:Planilha usada para análises de dados.



Traduzido por: Verónica Abreu*, Sonia Gonçalves-Lopes*, José Luis Sousa* e Verónica Oliveira / *ESS Jean Piaget - Vila Nova de Gaia - Portugal
de: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Figura 1- 3: PRISMA 2020-Fluxograma para novas revisões sistemáticas que incluam buscas em bases de dados, protocolos e outras fontes(versão original).