

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA**  
**Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia**

**Revisão Farmacoeconômica sobre inclusão de dolutegravir em esquemas terapêuticos para controle de infecção por HIV**

**Gustavo Flora Marcowich**

**Porto Alegre, dezembro de 2017.**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA**  
**Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia**

**Revisão Farmacoeconômica sobre inclusão de dolutegravir em esquemas terapêuticos para controle de infecção por HIV**

**Gustavo Flora Marcowich**

**Professora Doutora Isabela Heineck**  
**Orientadora**

**Porto Alegre, dezembro de 2017.**

## **DEDICATÓRIA**

À todas as Angels - vítimas, não do HIV, mas de uma sociedade que as renegava por sua identidade, pessoas que sofreram com a falta de acesso à saúde em uma época onde havia pouca esperança. Que estes tempos tenham ficado para trás.

*“Forget regret*

*Or life is yours to miss*

*No other way*

*No other day*

*No day but today”*

— Jonathan Larson, RENT, 1994

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar gostaria de agradecer meu mestre de vida, Sensei Dr. Daisaku Ikeda. Por suas orientações e dedicação para que pudesse sempre cumprir com meus objetivos e realizar meus sonhos.

Agradeço à Bruna Cabrera, amiga para todas as horas que, não à toa, sempre é confundida por minha irmã. Sua amizade foi essencial durante essa jornada. À minha mãe que me ensinou o significado de esforço e perseverança ao terminar cursos técnicos e uma faculdade tendo dois filhos pequenos em casa. Às minhas outras mães, pessoas por quem desenvolvi imenso carinho por, em algum momento desse processo, me adotarem e tratarem como próprio filho: Tânia Santos Coelho de Souza, Marta Cabrera e Anne Fuchs Hoylman. A Junior Schmitt, cuja ajuda foi essencial no término deste trabalho; me encorajando e sempre estando do meu lado em momentos de quase desesperança. A Pedro Cardona, às noites de sexta-feira, os diálogos sinceros e puxões de orelha, mesmo de longe. A Guilherme Camardelli e Verônica Farias, amigos que sempre me deram motivos para sorrir - que não esqueçam o quão especiais são. A Pedro Santos Coelho de Souza: o que interessar - seja lá o que for.

Agradeço também aos amigos de longe que tanto marcam minha vida. A Chucho, que em suas reclamações e críticas sempre me mostrou o grande amigo que era. A Bear Qolezcua, a voz que sempre me acalmou; palavras que sempre vinham na hora certa. Tariq Abdelhadi e José Luna, os melhores amigos que eu poderia ter conhecido em Chicago. A Crise Bahy, que em nossas conversas sempre contribuiu para meu crescimento pessoal.

Às minhas famílias: a de sangue, a Marçal Cabrera, a Santos Coelho de Souza e a Hoylman. Presentes em momentos distintos, mas sempre me acolhendo e contribuindo ao me acolher das mais diversas maneiras. Aos grupos de amigos que conheci, que de certa forma também funcionaram como famílias: aos companheiros da SGI e SGI-USA, não sei o que seria se não os tivesse conhecido; aos grandes colegas que começaram comigo neste curso; e a todos os amigos de Chicago que conheci e contribuíram para uma experiência única.

Agradeço também a Professora Isabela Heineck por sua paciência e confiança no desenvolvimento deste trabalho e por sua orientação que o tornou realidade.

## RESUMO

Em 1981, nos Estados Unidos, era publicado o que viria a ser conhecido como o primeiro relatório sobre a aids. A epidemia que esta doença viria causar provocou impactos econômicos, políticos e sociais ao redor do mundo. Além de desafiar a ciência, que para seu controle desenvolvia cada vez mais diferentes medicamentos de diferentes classes terapêuticas. Trinta anos após o início de comercialização do primeiro tratamento para controle de infecção do HIV, dolutegravir começou a ser distribuído pelo Sistema Único de Saúde. Considerado mais efetivo e seguro em relação aos outros tratamentos disponíveis, foi adicionado à primeira linha de tratamento antirretroviral. Entretanto, os benefícios de novos tratamentos são, usualmente, acompanhados de um aumento nos custos. Análises farmacoeconômicas, que levem em conta custos e benefícios clínicos aos pacientes, ganham cada vez mais importância, principalmente num contexto de limitações financeiras, como o brasileiro. Este estudo objetivou realizar uma revisão da bibliografia disponível que comparasse diferentes medicamentos ou classes para tratamento antirretroviral em termos farmacoeconômicos. Para tanto, foi realizada busca em 4 bases de dados (PubMed, Scopus, Web of Science e Scielo) utilizando os termos “dolutegravir” e “cost” ou “custo”. Resgatou-se 6 artigos, de diferentes países, sendo em sua maioria estudos com simulações pelo método ARAMIS, que pode reproduzir situações às quais os pacientes reais estariam submetidos, como falha terapêutica, reações adversas, desenvolvimento de infecções oportunistas. Estes estudos demonstraram superioridade de esquemas incluindo dolutegravir associado à combinação de dois inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos. Quando comparado a esquemas terapêuticos contendo outras classes de medicamentos ou raltegravir, o tratamento com dolutegravir se mostrou na maioria dos casos mais efetivo e menos custoso. Quando se mostrou apenas mais efetivo, o maior custo associado foi devido, principalmente, ao aumento na expectativa de vida dos pacientes. Portanto, a inclusão do dolutegravir nos protocolos terapêuticos para controle da infecção pelo HIV parece estar justificada pela literatura especializada.

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

3TC - Lamivudina

ABC - Abacavir

AIDS/SIDA - Síndrome da Imunodeficiência Humana

ARAMIS - Análise Antirretroviral pela Simulação de Monte Carlo, sigla em inglês

ATV/r - Atazanavir/ritonavir

CEPAC-US - Modelo de Custo-efetividade para Prevenir Complicações Relacionadas a

DRV/r - Darunavir/ritonavir

DSTs - Doenças Sexualmente Transmissíveis

DTG - Dolutegravir

EFZ - Efavirenz

FTC - Emtricitabina

HIV - vírus da imunodeficiência humana tipo-1

ISTs - infecções sexualmente transmissíveis

ITRNNs - Inibidores de Transcriptase Reverse Não-análogos de nucleotídeos

ITRNs - Inibidores de Transcriptase Reverse Análogos de nucleotídeos

LPV/r - Lopinavir/ritonavir

LTCD4+ - Linfócito TCD4+

NICE - National Institute for Health and Care Excellence/Instituto Nacional pela Excelência em Saúde e Cuidados

OMS - Organização Mundial da Saúde

ONU - Organização das Nações Unidas

PrEP - Profilaxia Pré-exposição ao HIV

PVHA - Pessoas Vivendo com HIV/aids

QALY/AVAQ - Anos de Vida Ajustados pela Qualidade

RAL - Raltegravir

RCEI - Razão Custo-Efetividade Incremental

SUS - Sistema Único de Saúde

TDF - Tenofovir Disoproxil Fumarato

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	8
1.1 HIV/AIDS: UMA HISTÓRIA GERAL.....	8
1.2 EPIDEMIOLOGIA.....	11
1.3 O VÍRUS DO HIV E A SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA.....	12
<b>1.3.1 Infecção primária aguda por HIV</b> .....	13
<b>1.3.2 Latência clínica e fase sintomática</b> .....	13
<b>1.3.3 Avanço da doença e a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida</b> .....	13
1.4 LINHAS DE TRATAMENTO.....	14
1.5 CLASSES TERAPÊUTICAS.....	16
<b>1.5.1 Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs)</b> .....	16
<b>1.5.2 Inibidores de transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNNs)</b> .....	17
<b>1.5.3 Inibidores de integrase</b> .....	18
<b>1.5.4 Inibidores de proteases</b> .....	18
<b>1.5.5 Inibidores de fusão</b> .....	19
<b>1.5.5 Antagonistas do CCR5</b> .....	20
1.6 DOLUTEGRAVIR COMO PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO.....	20
1.7 FARMACOECONOMIA.....	20
<b>2. OBJETIVO</b> .....	23
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	24
<b>4 RESULTADOS</b> .....	25
4.1 RESULTADOS DA BUSCA EM BASES DE DADOS.....	25
4.2 RESULTADOS DAS EXTRAÇÕES DE ARTIGOS INCLUÍDOS.....	26
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	31
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	38
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	39



# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 HIV/AIDS: UMA HISTÓRIA GERAL

Em cinco de junho de 1981, era publicado nos Estados Unidos pelo Centro de Controle de Doenças (CDC, da sigla em inglês) o que viria a ser conhecido como o primeiro relatório sobre aids: a primeira publicação sobre doença que desencadearia a epidemia que viria a ser conhecida mais tarde. Embora inicialmente publicado como um relatório semanal, com uma pequena amostragem, em alguns dias a CDC passou a receber relatos de todo o país sobre casos similares. Apenas mais de um ano após essa publicação, o termo aids (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) fora usado pela primeira vez. Com o tempo, cada vez mais casos começaram a ser relatados ao redor do mundo - incluindo Brasil, forçando diversos centros de pesquisa a voltarem suas atenções para novas pesquisas sobre a doença, culminando na descoberta de suas causas, origem, populações em risco e outros fatores.(ESTADOS UNIDOS DA AMERICA, 2016; FAUCI; LANE, 2014)

Tratativas econômicas e políticas também precisaram acontecer. Em 1983, a primeira reunião da Organização das Nações Unidas (ONU) para tratar sobre a situação global da aids ocorrera, definindo um acordo de vigilância global. Juntamente com isso, os primeiros movimentos pelos direitos de Pessoas Vivendo com HIV/aids (PVHA) e grupos de apoio começaram a emergir. Tais movimentos e grupos visavam que PVHA fossem vistas com dignidade e que fossem garantidas a elas o acesso a saúde, sem o preconceito que tal epidemia trouxe mais uma vez à tona.(ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 2016; AVERT, 2017)

Definida como a doença dos 5 H, por acreditar-se que tratava-se de uma doença proveniente de homossexuais, hemofílicos, haitianos, heroinômanos e prostitutas (hookers, do termo em inglês), a aids aflorou ainda mais o preconceito contra certas minorias da sociedade, que foram apontadas como causadoras deste infecção por seu comportamento “imoral, anormal, não-higiênico, insalubre e suicida” - como mencionado por Patrick Buchanan, conservador cristão norte-americano. Essas populações tiveram então que se submeter a ainda mais desgaste e preconceito por conta de visão ignorante de uma grande parte da população. Preconceito que era

ainda refletido na falta de políticas públicas referentes a PVHA.(BRASIL, 2007; HEREK; CAPITANO, 1999)

Programas então começaram a ser criados ao redor do mundo para dar acesso à saúde e informar às pessoas sobre os perigos e precauções que deveriam tomar quanto ao novo vírus que havia sido descoberto. Em 1984, em São Paulo era criado o primeiro programa brasileiro destinado ao controle da infecção, e mais tarde o primeiro programa nacional de Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs), na época ainda usado com o termo “doenças”, e aids. Métodos de identificação do patógeno e diretrizes para prevenir transmissão vertical foram publicadas. Em 1987 era lançado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) o Programa Global sobre AIDS para tratar sobre conscientização, novas políticas governamentais, pesquisa e promover os direitos de PVHA. Neste mesmo ano, o primeiro medicamento é aprovado pela Food-Drug Association (FDA) para o tratamento por infecção por HIV, a zidovudina.(ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 2016; BRASIL, 2007)

Juntamente com os anos 90, vieram a quebra de estereótipos em relação ao HIV/aids, o aumento da conscientização, a luta contra o fim do preconceito. A década de Magic Johnson, Fred Mercury e Renato Russo: celebridades que ao admitirem ou serem reveladas como portadoras do vírus ajudaram na conscientização sobre a doença. O HIV era amplamente divulgado na mídia, em programas sociais, inclusive ganhando o espetáculo condecorado na Broadway: Rent. Uma obra sobre minorias renegadas em Nova Iorque, contendo histórias de amor e romance entre gays, lésbicas, transsexuais, e PVHA. Rent chocou e marcou uma geração, ganhando quatro Tony Awards, incluindo de melhor musical, despertando ainda mais a necessidade de uma discussão cada vez mais aberta sobre o tema.(JOHNSON, 1991; RENT 2005; BROADWAY WORLD, 2017; ANDERSON-MINSHALL, 2016; WHIPLASH.NET, 2017)

Novos tratamentos surgiram, e com isso uma nova esperança para PVHA. Entretanto, os casos ainda aumentavam, e o otimismo continuava sendo mascarado pela preocupação. Estima-se que no final dos anos 90, cerca de 14 milhões de pessoas já haviam morrido por conta da epidemia, e mais de 30 milhões de pessoas conviviam com essa condição em todo mundo. No Brasil, em um programa pioneiro, os medicamentos antirretrovirais começaram a ser distribuídos gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), criado 3 anos antes, incluindo o primeiro

“coquetel” para tratamento da infecção. Evoluindo posteriormente para os primeiros protocolos clínicos de controle da infecção e distribuição de novas classes de medicamentos. Uma conquista importantíssima para garantir a sobrevivência de PVHA. (ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 2016; BRASIL, 2007)

Nos anos 2000, os primeiros avanços econômicos consistentes começaram a ocorrer. Após o Acordo de Propriedade Intelectual ou Acordo TRIPs de 1994 - que ameaçava o fornecimento a preços baixos de tratamento, principalmente em países em desenvolvimento - o governo brasileiro se viu obrigado a ameaçar as empresas farmacêuticas com a quebra de patentes para barateamento de medicamentos. Feito que teve repercussão em todo o mundo, obtendo o resultado esperado. Além disso, com a produção dos primeiros medicamentos genéricos, as grandes empresas farmacêuticas se viram forçadas a diminuir os preços dos medicamentos para tratamento da HIV/aids, melhorando o acesso para PVHA. (ESTADOS UNIDOS, 2016; TRINDADE, 2006; DE SOUZA, 2011)

Novas descobertas continuaram a ocorrer e cada vez mais iniciativas em todas as áreas do acesso à saúde, da prevenção ao tratamento, se fortaleceram. Dentre elas o surgimento do PrEP (Profilaxia Pré-exposição ao HIV), que auxiliaria pessoas sem HIV a prevenirem a infecção; e pela primeira vez mais da metade das pessoas no mundo que deveriam receber tratamento o estavam recebendo. (ESTADOS UNIDOS, 2016; BRASIL, 2007; ONU, 2017)

Diversos congressos e simpósios começam a acontecer com cada vez mais frequência no Brasil para abordar aids e outras infecções sexualmente transmissíveis. Abordando inclusive a feminização da epidemia, o racismo como fator de vulnerabilidade da população negra, e a desestereotipização da doença. Mais do que nunca, o Brasil destacava-se a nível mundial com seu programa de cobertura para assistência a PVHA. Com cada vez mais medicamentos sendo distribuídos gratuitamente pelo SUS; assistência médica, farmacêutica e psicológica em todas as fases do tratamento; centros para testagem e aconselhamento (CTAs); gratuidade de exames de acompanhamento. Além disso, podem ser fornecidos a PVHA auxílio-doença, aposentadoria por invalidez e benefício de prestação continuada. Além disso, discriminação contra PVHA é considerado crime. (BRASIL, 2007a; BRASIL, 2017a; BRASIL, 2010; BRASIL, 1996; BRASIL, 1993; BRASIL, 1999; BRASIL, 2014.)

Como parte dos avanços na atenção à saúde da população referente ao HIV/aids, em 2016 foi ainda aprovada a introdução de dolutegravir ao protocolo clínico para tratamento da doença. Medicamento que havia recentemente sido introduzido no mercado e surgia como um medicamento de alta potência, alta barreira genética e poucos eventos adversos que garantiria um tratamento ainda mais seguro e eficiente.(BRASIL, 2007; CONITEC, 2016)

## 1.2 EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que 36,7 milhões de pessoas vivam com HIV em todo mundo, sendo 2,1 milhões crianças. Dentre todos os casos, cerca de 53% recebem tratamento. Em 2016 estima-se que 1,8 milhões de novos casos tenham surgido, mais do que o número de mortes por HIV no mesmo ano (1 milhão). A maior prevalência de casos de HIV encontra-se na África, com cerca de 25,5 milhões de casos, principalmente no sudeste e sul africano, correspondendo a 52,9% dos casos no mundo.(ONU, 2017)

Mortes por HIV/aids foram reduzidas em quase metade em 2016 em relação a 2005 - de 1,9 milhões a 1 milhão de mortes no mundo - sendo este declínio mais acentuado entre mulheres. Esse fato é atribuído principalmente ao acesso ao tratamento antirretroviral e a melhor aderência desta população. Já no Brasil, foram notificadas 300.000 mortes desde 1980, com uma leve queda nos índices de mortalidade nos últimos 10 anos. Entretanto este comportamento não é homogêneo em todas as regiões brasileiras, com o Norte e Nordeste apresentando aumento do coeficiente de mortalidade por 100 mil habitantes.(ONU, 2017; BRASIL, 2017b)

No Brasil, classificada como doença de notificação compulsória, aproximadamente 195.000 novas infecções pelo vírus HIV foram notificadas no Sistema de Informações e Agravos de Notificação (Sinan) entre 2007 e 2017, com uma maior incidência em homens, entre 20 e 34 anos, negros ou pardos. Entretanto a notificação compulsória é recente, o que impede uma análise mais profunda das tendências epidemiológicas, de acordo com o Boletim de Notificação de HIV/aids. De 2011 a 2016, detectou-se uma média de 41,1 mil casos de aids por ano no Brasil. (BRASIL, 2017b)

De acordo com relatório publicado pela UNAIDS, são estimados que 830.000 pessoas vivam com HIV no Brasil, com incidência de 0,24 casos a cada 1.000 habitantes. Sendo que destes, 60% encontram-se em tratamento antirretroviral. Em 2015 foi constatado um gasto de aproximadamente três trilhões de reais em atenção à saúde destinada a HIV/AIDS.(ONU, 2017)

### 1.3 O VÍRUS DO HIV E A SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, sida, ou aids, em inglês, resulta da progressão natural após a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1, o HIV-1, um retrovírus que infecta células do sistema imunológico, linfócitos T-CD4+ (LTCD4+), diminuindo assim a resposta imune do organismo e facilitando o que são conhecidas como infecções oportunistas. A infecção pelo HIV não possui apenas uma característica. Considerada multifásica, possui um amplo espectro de sintomas clínicos: desde a fase aguda até o real desenvolvimento da síndrome. (FAUCI; LANE, 2014; CONITEC, 2017)

HIV é um retrovírus que funciona como o agente etiológico da aids, causando efeitos citotóxicos nas células humanas. Existem dois principais tipos deste vírus, HIV-1 e HIV-2, sendo aquele o mais prevalente no mundo. Por ser um retrovírus, o HIV necessita da enzima transcriptase reversa incorporada a sua estrutura que forma o DNA viral, que será transportado e incorporado ao núcleo da célula hospedeira, a partir de fitas de RNA do vírus. Sua afinidade por LTCD4+, ou linfócitos T auxiliares, se dá devido a ligação de sua glicoproteína de membrana gp120 à proteína de membrana que caracteriza a célula, e posterior fusão das membranas celulares e virais a partir de ligações com a proteína viral gp41. Após a incorporação do DNA viral ao DNA da célula hospedeira, feito pelas integrases virais, esta começa a produzir proteínas e outros componentes virais que permitem a ativação e multiplicação da infecção e destruição de mais células LTCD4+.(FAUCI; LANE, 2014; KATZ, 2017)

Esses mecanismos, levam então a severa imunodeficiência característica da infecção por HIV. Os níveis baixos dessas células imunes colocam as pessoas infectadas em maior risco de

desenvolverem infecções oportunistas e desenvolverem determinados tipos de câncer. A infecção pode ser transmitida por diversas maneiras - relação sexual não protegida, compartilhamento de seringas, contato com sangue de pessoa infectada, e infecções verticais.(FAUCI; LANE, 2014; CONITEC, 2017; KATZ, 2017)

### **1.3.1 Infecção primária aguda por HIV**

Após infecção do indivíduo, ocorre uma rápida replicação viral, cursando por uma diminuição de contagem de LTCD4+, fazendo com que o indivíduo tenha altas chances de infectar outras pessoas. Em caso de infecção por transmissão sexual, ela inicia-se por células linfóides na mucosa, e logo se espalha para os linfonodos onde o vírus encontra uma concentração maior de células hospedeiras, possibilitando sua rápida replicação. Esta fase também é caracterizada pela Síndrome Retroviral Aguda (SRA), composta por diversos sintomas desde uma simples cefaleia ou febre até sintomas mais graves como esplenomegalia, letargia e anorexia. Esta síndrome é autolimitada e os sintomas tendem a desaparecer em menos de um mês.(FAUCI; LANE, 2014; CONITEC, 2017; KATZ, 2017)

### **1.3.2 Latência clínica e fase sintomática**

Nesta fase, um exame físico de rotina não acharia quase nenhum sinal da doença, exceto por uma frequente persistência de linfadenopatia generalizada. Pacientes nesta fase encontram-se no que costuma-se chamar de “latência clínica”. Ou seja, mesmo que a doença esteja avançando silenciosamente a nível microscópico, poucos sinais clínicos são vistos. A contagem de LTCD4+, embora apresente uma leve melhora em seu início, volta a cair, podendo chegar a níveis considerados muito baixos de 200 céls/mm<sup>3</sup>. Nesta fase, pacientes já podem estar em maior risco de sofrerem infecções bacterianas, como a tuberculose. A candidíase oral é bastante comum e funciona como marcador clínico precoce da imunodepressão grave. O número de cópias virais circulantes sofre uma drástica diminuição no final da fase aguda, e permanece abaixo das 10.000 cópias/ml.(FAUCI; LANE, 2014; CONITEC, 2017)

### 1.3.3 Avanço da doença e a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

Quando não tratada ou quando o tratamento vigente não está fazendo seu efeito para inibir replicação viral, a infecção por HIV tende a avançar e se desenvolver até se estabelecer como Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. Os níveis de LTCD4+ podem chegar a zero, enquanto a contagem de cópias virais pode extrapolar 1 milhão de cópias/ml. O aparecimento de infecções oportunistas e neoplasias são considerado os fatores definidores do desenvolvimento da síndrome.(FAUCI; LANE, 2014; CONITEC, 2017; KATZ, 2017)

### 1.4 LINHAS DE TRATAMENTO

Atualmente, o tratamento para infecção por HIV possibilita a PVHA uma expectativa de vida semelhante a pessoas sem a infecção. Recomendada para todas as pessoas infectadas pelo vírus - independentemente da contagem viral e de LTCD4+ ou estado clínico geral, com o intuito de aumentar a expectativa de vida e diminuir o risco de transmissão, com prioridade para determinados grupos como gestantes e pacientes sintomáticos - a terapia com antirretrovirais contém uma combinação de diferentes classes terapêuticas.(FAUCI; LANE, 2014; CONITEC, 2017; KATZ, 2017)

Atualmente no Brasil estão previstas os seguintes esquemas terapêuticos para início de tratamento:

#### **Quadro 1 - Esquemas de início de tratamento antirretroviral para adultos vivendo com HIV/aids**

Preferencial	
Tenofovir + lamivudina + dolutegravir	Esquema de início de tratamento
Tenofovir + lamifudina + efavirenz	Esquema usado em gestantes e em casos de co-infecções Tuberculose-HIV(TB-HIV) sem critério de gravidade

Tenofovir + lamivudina + raltegravir	Esquema em casos de co-infecção com TB-HIV com um ou mais dos seguintes critérios de gravidade : <ul style="list-style-type: none"> <li>- CD4 &lt; 100 céls/mm<sup>3</sup></li> <li>- Presença de outra infecção oportunista</li> <li>- Necessidade de internação hospitalar/ doença grave</li> <li>- TB disseminada</li> </ul>
Alternativo	
Tenofovir + lamivudina + efavirenz	Esquema alternativo em caso de intolerância ou contra-indicações ao DTG
Tenofovir + lamivudina + raltegravir	Esquema alternativo em caso de intolerância com EFZ nas seguintes situações: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Coinfecção por TB-HIV</li> <li>- Gestantes</li> </ul>
Abacavir + lamivudina + dolutegravir	Esquema para início de tratamento em caso de contraindicação ao TDF em PVHA em teste negativo para HLA-B 5701
Fonte: Adaptado de BRASIL, 2017c	

Para início de tratamento, deve-se usar no mínimo três diferentes antirretrovirais em combinação, entre eles inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs) são os mais utilizados e muitas vezes chamados de “espinha dorsal” do tratamento. Eles são geralmente associados a uma terceira classe de medicamentos. Até 2016, a primeira linha de tratamento no Brasil era composta por tenofovir e lamivudina associados ao efavirenz. Entretanto após o recente desenvolvimento e comercialização do dolutegravir, um inibidor da integrase viral, os protocolos foram atualizados com a substituição do efavirenz por este novo medicamento por ser considerado superior em efetividade e segurança. Existem ainda as linhas alternativas e secundárias para início de tratamento (Quadro 1) e a terapia de resgate caso haja uma falha virológica.(CONITEC, 2016; CONITEC 2017; BRASIL, 2017c)



## 1.5 CLASSES TERAPÊUTICAS

São 6 as classes terapêuticas usadas em terapias antirretrovirais: inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, inibidores de transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos, inibidores de proteases, inibidores de fusão, inibidores de integrase e antagonistas do CCR5. Cada classe de medicamentos age de determinada maneira visando o controle da infecção e possuem um espectro de atividade diferente. Obviamente cada classe e cada fármaco é também responsável por efeitos adversos e interações medicamentosas específicas que podem dificultar a adesão do paciente ao tratamento.(CONITEC, 2017; KATZ, 2017; FLETCHER, 2017)

### 1.5.1 Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs)

São considerados os principais integrantes da terapia medicamentosa para controle da infecção por HIV. No Brasil, a principal combinação destes medicamentos é a de tenofovir e lamivudina, muitas vezes chamada de 2 em 1, entretanto em outros países é muito comum a variação de emtricitabina em vez de lamivudina, juntamente com tenofovir. Diferentes fármacos são sintetizados tentando se assemelhar aos principais substratos da transcriptase reversa: adenosina, citosina, guanosina e timidina. Possuem ação contra HIV-1 e HIV-2 e agem por inibição da replicação viral, finalizando a síntese da cadeia de DNA a partir de ligação competitiva com a enzima.(FLETCHER, 2017; DRUGDEX, 2017; ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 2017)

Os principais efeitos adversos dos fármacos desta classe incluem dor de cabeça, náusea, tosse e febre, este último principalmente em crianças. Quanto a toxicidade, a mitocondrial é a de maior gravidade, podendo levar a neuropatias periféricas, pancreatite e outros sintomas clínicos. No entanto o risco geral da classe é considerado baixo para tal toxicidade. Existem poucas interações medicamentosas de significância clínica com esta classe, sendo a mais importante entre zidovudina e claritromicina, um antibiótico macrolídeo usado para erradicação de infecções por *Helicobacter pylori*, que pode diminuir as concentrações plasmáticas do antirretroviral. Por

conta disso é indicado que suas administrações sejam espaçadas por pelo menos 2 horas. A literatura ainda menciona interação entre tenofovir alafenamida e rifampicina, utilizada no tratamento de tuberculose, entretanto esta interação não é relatada para tenofovir isoproxil fumarato, usado no Brasil.(FLETCHER, 2017; DRUGDEX, 2017; ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 2017; DRUG-REAX, 2017)

Dentre os medicamentos de maior importância desta classe encontram-se tenofovir (análogo de adenosina), lamivudina e emtricitabina (análogos de citosina), abacavir (análogo de guanosina) e zidovudina (análogo de timidina).(FLETCHER, 2017; DRUGDEX, 2017; ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 2017)

### **1.5.2 Inibidores de transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNNs)**

O principal representante dessa classe é o efavirenz, utilizado até 2016 como integrante da terapia inicial para adultos vivendo com HIV/aids. Utilizados normalmente em conjunto com 2 ITRNs, a classe conta ainda com nevirapino, utilizado apenas em casos especiais, e outros dois medicamentos que não estão incluídos nos protocolos e diretrizes terapêuticas para tratamento de infecção por HIV/aids brasileiros. Eficazes apenas contra HIV-1, estes medicamentos agem, ao contrário dos ITRNs, bloqueando não-competitivamente o crescimento da cadeia de DNA produzida pela transcriptase reversa, gerando uma mudança de conformação da enzima, causando a perda da sua função.(FLETCHER, 2017; DRUGDEX, 2017; ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 2017)

Seus efeitos adversos incluem rash cutâneo, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson e aumento de transaminases, podendo levar a hepatite sintomática. Entretanto o que mais caracteriza o principal representante dessa classe, efavirenz, é a drástica alteração do perfil lipídico e seus os efeitos neuro-psiquiátricos: tontura, insônia, convulsões além de alucinações ou sonhos “vividíssimos”. Quanto a interações, este medicamento ainda é contra-indicado para ser usado juntamente com carbamazepina, com seu uso concomitante podendo levar a diminuição dos níveis plasmáticos de efavirenz, perda da resposta virológica, e desenvolvimento de resistência.

(FLETCHER, 2017; DRUGDEX, 2017; ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 2017; DRUG-REAX, 2017, SOUZA, 2013 )

### **1.5.3 Inibidores de integrase**

Representada principalmente pelo dolutegravir, novo integrante da terapia inicial preferencial juntamente com tenofovir e lamivudina, esta classe é a mais nova dentre as terapias antirretrovirais e ainda conta com raltegravir e elvitegravir. Uma de suas principais vantagens inclui a não alteração de perfis lipídicos, comum em outras classes, o que comumente leva a doenças cardiovasculares em pacientes em tratamento, além de serem ativos contra HIV-1 e HIV-2, diferentemente dos ITRNNs.(FLETCHER, 2017; DRUGDEX, 2017; ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 2017)

Voltando ao mecanismo de replicação viral, este processo depende da incorporação do DNA viral ao DNA da célula hospedeira. Este processo é realizado por uma enzima integrase, essencial para a etapa. Esta classe de inibidores impede que esta integrase viral se ligue ao DNA do hospedeiro, impedindo assim que ele seja infectado pelo DNA viral.(FAUCI; LANE, 2014; FLETCHER, 2017)

A principal vantagem dos inibidores de integrase é sua segurança, causando poucos efeitos adversos e sendo geralmente bem tolerados. O efeito mais preocupante é a indução a depressão e pensamentos suicidas, entretanto são considerados raros e geralmente acontecem apenas em pacientes com condições psiquiátricas já existentes. Interações entre dolutegravir e rifampicina, carbamazepina ou metformina são consideradas graves, no entanto podem ser contornadas com ajuste de doses dos medicamentos.(FLETCHER, 2017; DRUGDEX, 2017; ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 2017; DRUG-REAX, 2017)

### **1.5.4 Inibidores de proteases**

Após o DNA viral ser integrado ao DNA da célula hospedeira e suas proteínas sintetizadas para propagação da infecção, existe o processo de maturação do vírus onde novas unidades são formadas a partir da clivagem do precursor gag-pol. Este processo é feito por

enzimas proteases. Esta classe atua então na inibição deste processo, resultando na não-maturação do vírus, tanto HIV-1 quanto HIV-2.(FAUCI; LANE, 2014; FLETCHER, 2017)

Os fármacos desta classe são utilizados juntamente com um agente que favorece alguns perfis farmacocinéticos (tempo de meia vida e concentrações plasmáticas) como o ritonavir. Este medicamento, embora seja um integrante dessa classe, raramente é usado como o principal agente antirretroviral mas sim na função de fortalecer a ação de outro medicamento da classe. Os principais representantes dessa classe incluem darunavir, lopinavir e atazanavir, normalmente administrados em conjunto com ritonavir.(FLETCHER, 2017; DRUGDEX, 2017; ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 2017)

Alguns dos efeitos adversos mais associados a esta classe incluem resistência à insulina, hiperglicemia, diabetes, hiperlipidemia, hepatotoxicidade entre outras. Por serem hepatotóxicas, interações com outros medicamentos que podem causar dano a este órgão devem ser muito bem avaliadas antes de sua prescrição pelo médico e dispensação pelo farmacêutico. Além disso darunavir possui interações contra-indicadas com vários fármacos de extenso uso no Brasil como sinvastatina, carbamazepina, fenobarbital, colchicina entre outros, reforçando a necessidade de uma ampla avaliação medicamentosa quando estes medicamentos estiverem presentes. (FLETCHER, 2017; DRUGDEX, 2017; ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 2017; DRUG-REAX, 2017)

### **1.5.5 Inibidores de fusão**

Representada unicamente pela enfuvirtida, um medicamento de administração subcutânea de ação apenas contra HIV-1, utilizado restritamente em casos de multirresistência onde outras opções já foram testadas. Age inibindo a ligação entre o vírus e o LTCD4+ por ligar-se a gp41 viral, responsável pela inicialização da fusão das membranas. Seus principais efeitos adversos incluem cansaço, diarreia e náusea, além de reações no local de aplicação em quase 100% dos casos. Não possui nenhuma interação contra-indicada ou de alta gravidade relatada na literatura. (FLETCHER, 2017; MICROMEDEX, 2017; ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 2017)

### 1.5.5 Antagonistas do CCR5

Considerado medicamento de uso restrito, o maraviroque - representante da classe - é usado apenas em esquemas de resgate em casos de tropismo R5, por não ser ativo em vírus de tropismo X4, tropismo duplo ou misturas. Este medicamento inibe a mudança de conformação da gp120 viral necessária para que exista a fusão entre a membrana celular do linfócito e o vírus. Podendo levar a uma hepatotoxicidade bastante severa, seu uso pode ainda causar infecções no trato respiratório superior, rash cutâneo e febre.(FLETCHER, 2017; MICROMEDEX, 2017; ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 2017)

### 1.6 DOLUTEGRAVIR COMO PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO

Aprovado pela FDA em 2013, dolutegravir possui diversos benefícios. Sua elevada potência garante uma boa efetividade, além de sua alta barreira genética gerar baixa indução de resistência. Administrado em dose única diária, possui ainda menos interações medicamentosas com outros fármacos antirretrovirais, menos efeitos adversos e com possível melhor adaptação e adesão ao tratamento. Em ensaios clínicos randomizados, apresentou uma melhor efetividade frente ao efavirenz. (RENNER; WAINBER, 2017; CONITEC, 2017; WALMSLEY, 2013; STELLBRINK, 2013; VAN LUNZEN, 2012)

Essas características levaram à adição deste medicamento à primeira linha para início de tratamento em adultos no Brasil a partir de 2017. Entretanto, por se tratar um medicamento novo, ainda possui um preço elevado levantando dúvidas sobre a relação entre custo e reais efeitos no bem estar do paciente. A análise farmacoeconômica surge, então, como uma necessidade. (CONITEC, 2017; BRASIL, 2017b)

### 1.7 FARMACOECONOMIA

Por se tratar de uma ciência multidisciplinar, a farmacoeconomia envolve tanto os aspectos clínicos, quanto os custos das tecnologias e serviços de assistência a saúde, medindo e comparando-os. Analisa, por exemplo, se os benefícios providos por um novo tratamento compensam o seu custo. Por comparação dos desfechos de diferentes tecnologias, gestores podem utilizar esta ferramenta para escolher a melhor opção dentre as disponíveis, disponibilizando um tratamento de qualidade e utilizando de maneira racional seus recursos. (RASCATI, 2010; DRUMMOND, 2005; TRASK, 2011)

Existem 4 principais diferentes tipos de análises realizadas na farmacoeconomia:

A. Análise de Custo da Doença: usado para estimar o custo direto e indireto de uma doença. Com o valor que uma determinada doença impacta financeiramente uma situação, pode-se então estabelecer quanto sua prevenção resultaria de economia. É considerada uma análise econômica parcial por apenas levar em consideração os custos, sem uma comparação entre estratégias. (RASCATI, 2010; TRASK, 2011)

B. Análise de Minimização de Custos: compara apenas opções de desfechos equivalentes, fazendo com que a comparação seja apenas de custos. Melhor exemplo é a comparação de medicamentos genéricos e de referência: como o efeito é considerado equivalente, compara-se apenas o custo de cada um. (RASCATI, 2010; TRASK, 2011)

C. Análise Custo-Benefício: nesta análise tanto os custos quanto os benefícios clínicos são avaliados em termos monetários. Consegue transmitir se os benefícios de um programa ou de uma intervenção excedem ou não os custos de sua implementação e são utilizados quando os custos e os benefícios da alternativa não acontecem ao mesmo tempo. Além disso permite que se compare programas ou intervenções com desfechos diferentes que não tenham relação entre si. Existe, todavia, dificuldade de atribuir valor monetários a alguns desfechos clínicos, dificultando a análise. (RASCATI, 2010; TRASK, 2011)

D. Análise de custo-efetividade: compara os benefícios em termos clínicos, ou unidades naturais, juntamente com custos. Com ele há facilidade de medição de desfecho, além de atribuir os custos atreladas a cada unidade clínica. Entretanto programas com diferentes tipos de desfecho não podem ser comparados e dificilmente consegue-se incorporar impacto de efeitos adversos de medicamentos. (RASCATI, 2010; TRASK, 2011)

E. Análise de custo-utilidade: considerada uma opção mais humanística, leva em consideração não só o desfecho clínico, mas também a qualidade da vida após a intervenção. Apresentada normalmente em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ ou QALY, da sigla em inglês), que considera além do desfecho clínico, a preferência do paciente pelas alternativas. Um QALY equivaleria a um ano em perfeita saúde. Para calcular QALY, deve-se desenvolver um método que avalie as preferências, ou utilidade, da sociedade ou do paciente nos diferentes desfechos avaliados na pesquisa, resultando no quão próximo ou distante de uma condição de saúde perfeita a alternativa avaliada se encontra. Então estima-se os anos de vida para um paciente após determinada intervenção e multiplica-se pelo escore de qualidade de vida atrelada a estes anos. Resultando assim no equivalentes a anos em perfeita saúde que o tratamento proporcionaria. É utilizada quando a estratégia avaliada pode causar danos ao paciente como efeitos adversos de medicamentos. Para ser uma estratégia mais efetiva em termos de custo, normalmente se assume o valor de US\$50.000, entretanto este é utilizado desde 1980 e possivelmente seria muito maior em termos atuais.(NICE, 2011; RASCATI, 2010; TRASK; 2011)

Muito utilizado em análises farmacoeconômicas, a razão custo-efetividade incremental(RCEI), serve para comparar dois tratamentos em termos de custos e desfechos clínicos. Ela se caracteriza pela razão entre diferença entre custos e diferença entre desfechos. Utilizada em casos em que uma das alternativas propostas possui tanto um custo agregado maior quanto um maior benefício, ajuda a determinar o quão grande é a diferença de valores para cada unidade de melhora de saúde sendo medida.(RASCATI, 2010)

## **2. OBJETIVO**

Considerando as mudanças dos esquemas terapêuticos de antirretrovirais no Brasil e a importância de estudos farmacoeconômicos para melhor gestão de recursos públicos, objetivou-se realizar uma revisão sobre custo-efetividade e custo-utilidade de dolutegravir frente a outras classes terapêuticas. Com os resultados planeja-se auxiliar futuras pesquisas agregando novas informações às já presentes em protocolos terapêuticos.



### 3 METODOLOGIA

Primeiramente se elegeu uma pergunta: “a inclusão de dolutegravir no esquema de início de tratamento antirretroviral se justifica clínica e financeiramente?”. Para respondê-la, efetuou-se busca em bases de dados diversas: PudMed, Web of Science, Scopus e Scielo. Por se tratar de um medicamento recente, com pouca bibliografia qualificada, optou-se por busca com termos amplos: dolutegravir + *cost*, ou custo, sem estabelecimento de limites.

Os artigos identificados com a busca foram então analisados quanto a sua elegibilidade pelos seus títulos, e posteriormente por resumos disponíveis. Para sua inclusão era necessário que o artigo tratasse do tema e apresentasse uma análise farmacoeconômica, tanto por custo-efetividade ou custo-utilidade, não sendo restritos a nenhum delineamento epidemiológico. Os dados foram então extraídos com auxílio de uma ficha de extração para compor informações sobre país de origem e de foco do estudo, intervenções analisadas, tipo de estudo e desfechos.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 RESULTADOS DA BUSCA EM BASES DE DADOS

Utilizando a mesma estratégia de busca em todas as bases de dados, recuperou-se 188 artigos. Após análise de elegibilidade e exclusão de artigos repetidos, selecionou-se 11 artigos para a análise final. Destes, 5 não estavam disponíveis, resultando em 6 artigos analisados na íntegra (Tabela 1). O fluxograma que esquematiza a seleção de artigos encontra-se na figura 1.

### 4.2 RESULTADOS DAS EXTRAÇÕES DE ARTIGOS INCLUÍDOS

A análise dos artigos mostra que em sua maioria os estudos utilizaram um modelo de Markov, intitulado ARAMIS - Análise Antirretroviral pela Simulação de Monte Carlo, da sigla em inglês. Ela foi adaptada de um modelo que previa as complicações causadas pela aids, para prever custos e desfechos de tratamentos antirretrovirais. Este modelo utiliza indivíduos simulados quanto a idade, carga viral contagem de LTCD4+ e perfil de resistência viral e leva em conta a probabilidade da ocorrência de sucesso terapêutico ou complicações relacionadas a infecção e seu tratamento, sejam elas falhas terapêuticas, piora do estado clínico, troca de medicamentos por reações adversas, desenvolvimento de infecções oportunistas ou de doenças cardiovasculares ou a morte. Os indivíduos simulados eram expostos a ciclos onde podiam se encaminhar para cada um dos possíveis desfechos. Cada troca de estado de saúde corresponde a um custo e utilidade ou efetividade do tratamento, levando assim a uma análise de custos e melhora na qualidade de vida ao pacientes. Tanto os dados epidemiológicos e estatísticos das probabilidades dos desfechos quanto de custo de utilidade para elaboração do modelo são extraídos de literatura de referência para o assunto e monografias de medicamentos. (DESPÍEGEL, 2015; RESTELLI, 2017; GIROUARD, 2017) O tamanho da amostra utilizada nestas análises variou de 500.000 ou 1.000.000 de indivíduos simulados. O resumo dessas informações encontram-se na tabela 1.

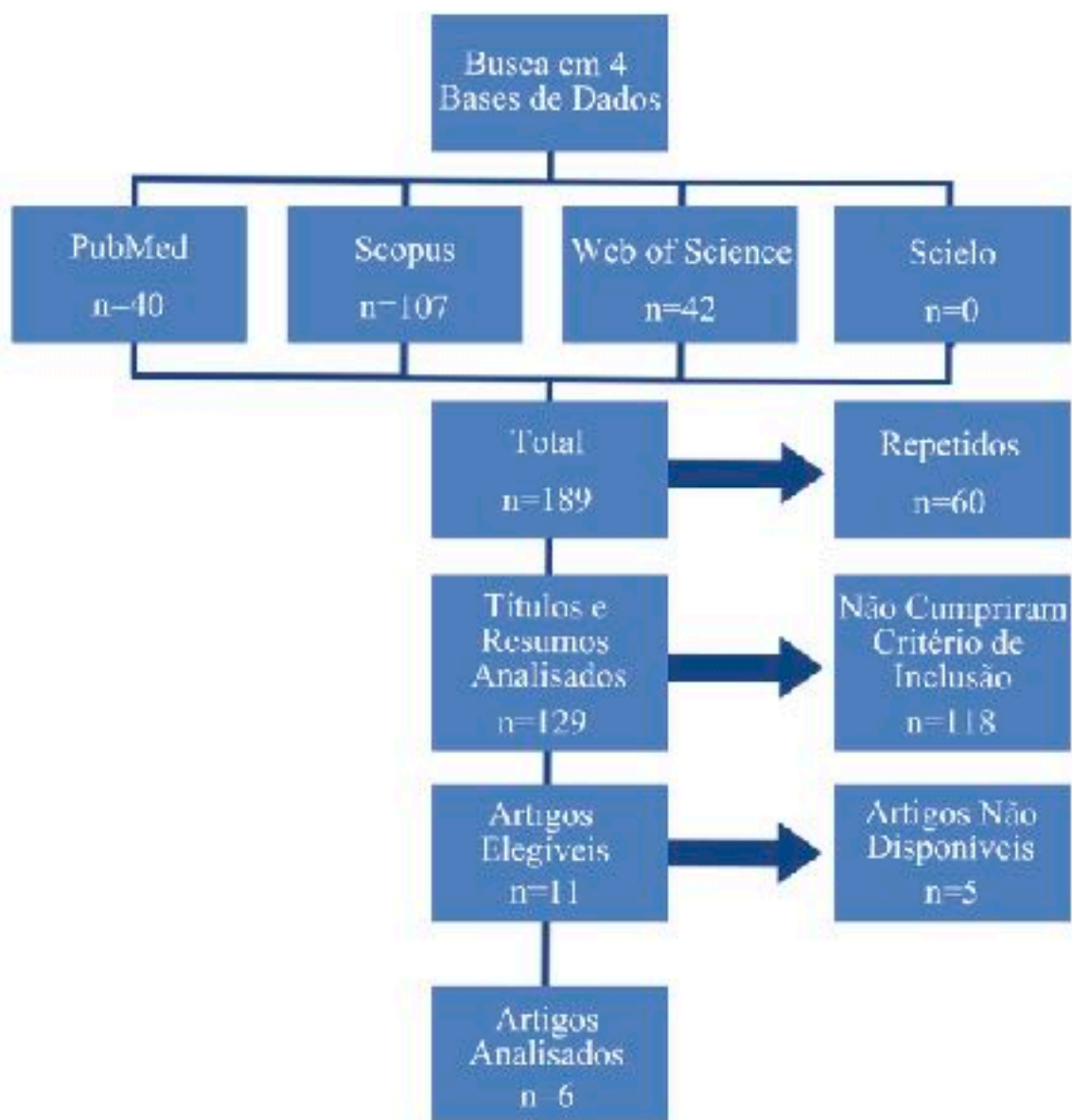


Figura 1 - Fluxograma da inclusão dos artigos após busca em base de dados

Houveram artigos com modelos semelhantes, como o encontrado em GIROURAD, 2016 onde foi usado o modelo de custo-efetividade para prevenir complicações relacionadas a aids, ou CEPAC-US da sigla em inglês, o qual originou o modelo ARAMIS, mas é melhor adaptado às configurações estado-unidenses. Rivero *et al.* utilizaram uma árvore de decisão, sem ciclos, para uma análise de custo-efetividade para 48 semanas. Este modelo é considerado mais simples que

os outros dois por trabalhar com médias de população e não indivíduos separadamente além de avaliar por menos tempo e sem diversas mudanças de estados de saúde.

Tabela 1 - Apresentação das publicações que fazem parte desta revisão

AUTOR, Ano Local	Método de estudo	Amostra	Estratégias Analisadas
PIALOUX, 2015 França	ARAMIS	500.000	DTG + 2 ITRNs RAL + 2 ITRNs
GIROUARD, 2016 Estados Unidos	CEPAC-US	1.000.000	sem tratamento DTG+3TC DTG+ABC+3TC(indução) -DTC+3TC(manutenção) DTB+ABC+3TC
DESPIÉGEL, 2015 Canadá	ARAMIS	500.000	DTG + 2 ITRNs TDF+FTC+EFZ RAL + 2 ITRNs DRV/r + 2 ITRNs ATV/r + 2 ITRNs LPV/r + 2 ITRNs
RESELLI, 2017 Itália	ARAMIS	1.000.000	DTG + 2 ITRNs RAL + 2 ITRNs DRV/r + 2 ITRNs TDF+FTC+EFZ
RIVERO,2017 Espanha	Árvore de decisão	Não se aplica	Ampla variedade de esquemas terapêuticos recomendados por protocolos clínicos espanhóis
MORENO, 2017 Espanha	ARAMIS	1.000.000	3TV/ABC/DTG FTC/TDF/EFV FTC/TDF/DRV/r ABC/3TC/DRV/r FTC/TDF/RAL ABC/3TC/RAL

Dos 6 artigos analisados, 4 foram artigos de origem europeia (Itália, França e Espanha). Dentre os outros artigos encontrava-se um de origem estado-unidense e outro de origem canadense, resultando em apenas um artigo (GIROUARD, 2016) baseado em uma configuração social que não conta com a disponibilização gratuita de medicamentos antirretrovirais a PVHA (Figura 2).

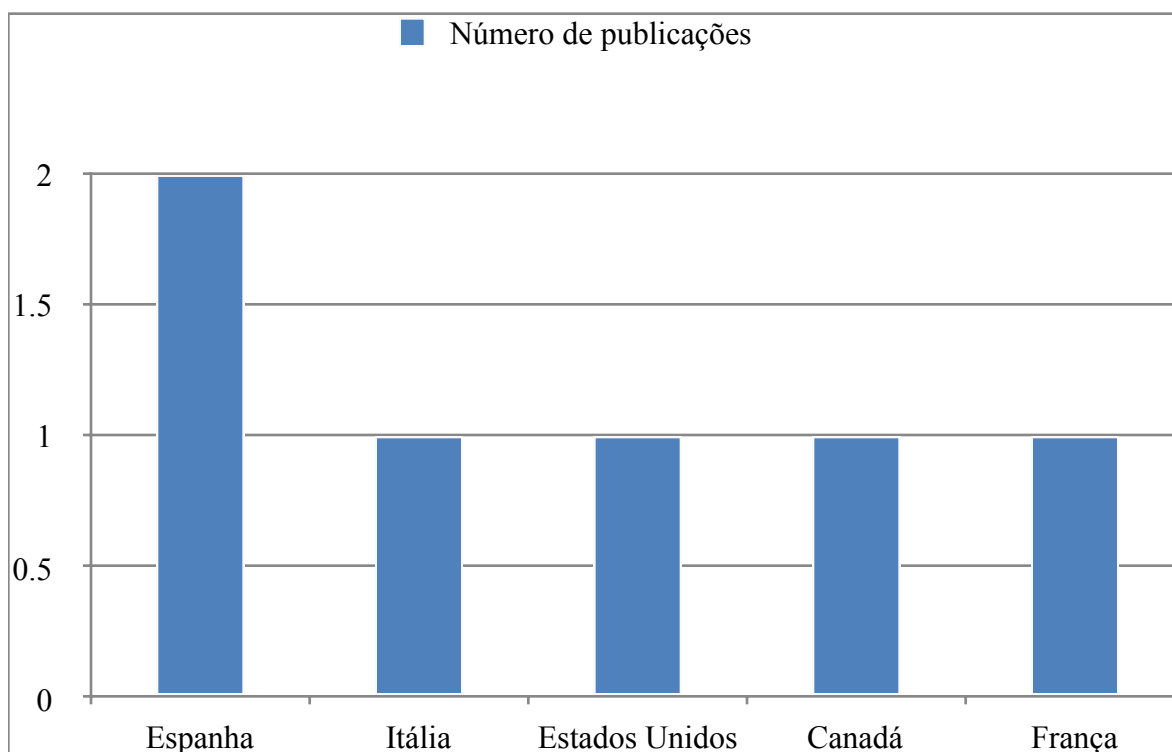


Figura 2 - Gráfico da frequência de países de origem dos estudos

Quanto ao método e desfecho, 5 deles realizaram análise de custo-utilidade por unidade monetária/QALY. Dolutegravir foi comparado a diversas opções de tratamento com diferentes classes terapêuticas sempre sendo ou dominante ou considerado custo-efetivo. Todas estas análises foram feitas do ponto de vista do sistema de saúde do país base do artigo.

Diversas combinações de antirretrovirais para início de tratamento foram comparadas, não sendo sempre as mesmas em todos os artigos. Dolutegravir foi comparado, juntamente com dois ITRNs, a linhas de tratamento contendo inibidores de protease ou ITRNNs ou raltegravir, outro medicamento de mesma classe.

Quando comparado ao raltegravir, dolutegravir foi dominante em 3 artigos (MORENO GUILLEN, 2017; RESTELLI, 2017; DESPIÉGEL, 2015;), enquanto PIALOUX, 2015 mostrou que o tratamento com dolutegravir comparado ao contendo raltegravir possuía uma razão de custo-efetividade incremental de aproximadamente €21.000/QALY ganho. **Ou seja, quando comparados, se gastara €21.000 a mais utilizando-se dolutegravir por cada ano em perfeita saúde que este tratamento oferece em relação ao raltegravir. Em outras palavras, mesmo se tratando de um tratamento mais caro, dolutegravir geraria ao paciente uma qualidade de vida melhor nos anos a mais que possibilitaria.** Ao comparar esquemas contendo dolutegravir ou efavirenz, dois artigos (MORENO GUILLEN, 2017; DESPIÉGEL, 2015) concluíram que o novo tratamento era dominante frente ao ITRNN, enquanto um terceiro (RESTELLI, 2017) previu uma RCEI de aproximadamente €33.700/QALY. Há ainda comparações entre dolutegravir e diferentes inibidores de proteases (DRV/r, ATZ/r, LPV/r), onde estes foram dominados pelo dolutegravir em todos os cenários analisados, exceto na análise de Restelli *et al.* em que o inibidor de integrase apresentou uma RCEI de aproximadamente €38.500/QALY para pacientes em geral, mas que foi reduzido a menos de €7.000/QALY quando analisados apenas indivíduos com alta carga viral.

Um artigo ainda analisou a possibilidade de terapia apenas com dois medicamentos. Utilizando o método CEPAC-US, GIROURAD *et al.* analisaram três opções de tratamento, comparando-as a estratégia de não tratar a infecção. O tratamento já empregado contendo abacavir, lamivudina e dolutegravir apresentou uma RCEI de mais de US\$500.000/QALY quando comparada a estratégia de duas etapas (indução e manutenção) composta por 48 semanas do tratamento preconizado seguidas da troca por dolutegravir e lamivudina se houver supressão virológica, não sendo considerada custo-efetiva. Esta estratégia resultou em uma RCEI de US\$22.500/QALY quando comparada a alternativa de não tratar os pacientes, muito semelhante ao esquema de dois medicamentos (lamivudina e dolutegravir). A estratégia contendo apenas estes dois medicamentos demonstrou ser custo-efetiva apenas assumindo-se um sucesso terapêutico na supressão virológica de 90%.

Publicada em 2017, as recomendações e diretrizes clínicas do Grupo de Estudo sobre AIDS (GESIDA, da sigla em espanhol) da Sociedade Espanhola de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica e do Plano Nacional sobre AIDS, da Espanha, avaliaram o custo-

efetividade de diversos esquemas terapêuticos para início de tratamento contendo antirretrovirais, avaliando efetividade como supressão viral após 48 semanas (respondente). Esquemas contendo dolutegravir, efavirenz, raltegravir e inibidores de proteases apresentaram em média €9.154,5/ respondentes, €7.906,5/respondente, €11.938.5/respondente e €10.615/respondente, respectivamente, considerando um cenário normal. (RIVERO, 2017)

## 5 DISCUSSÃO

Esquemas contendo dolutegravir parecem ser superiores em termos farmacoeconômicos frente a outros esquemas propostos, com resultados semelhantes em diferentes países e configurações de saúde. Sendo cada vez mais utilizado ao redor do mundo e tratado como revolucionário em termos terapêuticos.

Embora a maioria das análises tenham sido feitas por simulações eletrônicas, nota-se uma grande força de seus resultados por ser um método amplamente utilizado e embasado em dados epidemiológicos que permitem uma fiel simulação da realidade. O método é capaz de simular cada possível mudança ao qual o indivíduo estaria submetido e que acarretaria na sua mudança de qualidade de vida. Esta possibilidade torna o modelo superior a um simples modelo de Markov, já que este apenas representa as variáveis da população como um todo, utilizando médias e não dados individuais dos pacientes. Análises por este método também são mais comuns por se tratar de um medicamento recente, de menos de 5 anos de comercialização, com pouco tempo viável para uma análise a longo prazo de seus benefícios em pacientes reais. (MORENO GUILLEN, 2017; DESPIÉGEL, 2015)

Uma simulação utilizando o método de ARAMIS é bastante útil por possibilitar uma ampla análise que considera, por exemplo, desenvolvimento de infecções oportunistas, além de suas associações com doenças cardiovasculares ou não. Aproximando, desta forma, o resultado à realidade para que se possa tomar decisões com forte embasamento. Seria de imensa importância por dar robustez a tomada de decisão para consolidação dos atuais esquemas terapêuticos que uma análise deste tipo fosse feita frente à realidade brasileira, utilizando dados epidemiológicos locais.

Os países de origem destes estudos (Canadá, França, Itália e Espanha) oferecem acesso a tratamento por seus sistemas públicos de saúde assemelhando-se a realidade brasileira. Por outro lado, obviamente tratam-se de países ditos desenvolvidos, com um Produto Interno Bruto (PIB) per capita superior ao brasileiro. Canadá, França, Itália e Espanha contam com PIB per capita que varia entre US\$26.000 e US\$43.000; frente a um PIB per capita brasileiro de menos de US\$ 9



mil em 2016.(BANCO MUNDIAL, 2017) Por este motivo, em algumas situações, o que é considerado custo-efetivo nestes países, pode não gerar a mesma conclusão no Brasil.

Mesmo com estas diferenças, o SUS parece ser tão (ou até mais) acessível para PVHA quanto o dos países desenvolvidos dos artigos analisados, além de contar com organizações fortemente embasadas no apoio a esta população. No Brasil, após o diagnóstico, os pacientes são submetidos a testes complementares incluindo genotipagem, investigação de outras ISTs, testes para diagnóstico de tuberculose, entre outras. Com base nos resultados, seleciona-se a linha de tratamento a seguir e inicia-se o processo para fornecimento do medicamento. Todo o tratamento (incluindo consultas médicas, orientações farmacêuticas, exames, medicamentos) pode ser adquirido pelo Sistema Público de Saúde, e é assegurado por lei.(CONITEC, 2017; BRASIL, 2017c; BRASIL, 1996)

Não obstante, mesmo com a garantia por lei do acesso aos medicamentos, tem sido comum a falta destes em farmácias de dispensação de antirretrovirais. Por ser responsabilidade do Governo Federal, que repassa aos estados os medicamentos que são, por sua vez, distribuídos pelas farmácias de medicamentos especiais para HIV em diversos municípios. Este problema vem sendo relatado em todo o território brasileiro, principalmente desde o início de 2017, acarretando até mesmo no fracionamento de medicamentos para sua dispensação, o que poderia causar descontinuidade de tratamento de pacientes. Todos problemas gravíssimos que podem comprometer o sucesso terapêutico, qualidade e expectativa de vida de pessoas que já se encontram em um quadro debilitado.

Os artigos analisados apresentam diferentes comparações entre linhas de tratamento contendo dolutegravir. Analisando as comparações de dolutegravir com raltegravir, outro medicamento da mesma classe terapêutica, observa-se que em 3 artigos (MORENO GUILLEN, 2017; RESTELLI, 2017; DESPIÉGEL, 2015) dolutegravir foi dominante frente ao outro. Isto significa que a linha de tratamento contendo dolutegravir foi tanto mais barato quanto mais efetivo que as linhas contendo raltegravir. Em outro artigo (PIALOUX, 2015), ainda foi visto que dolutegravir era custo-efetivo quando comparado a raltegravir. Neste último, ambos medicamentos foram administrado em conjunto com diferentes esquemas terapêuticos com medicamentos de outras classes, principalmente associações entre ITRNs e Inibidores de

Protease. Nos outros 3, ambos dolutegravir e raltegravir foram associados a dois ITRNs, assemelhando-se mais a atual primeira linha para adultos que iniciam tratamento para HIV/aids no Brasil. Estes artigos são justamente os que apontam dolutegravir como dominante frente a raltegravir.

Nota-se, entretanto, que os esquemas contendo dois ITRNs não costumam utilizar lamivudina (3TC), mas sim emtricitabina (FTC), principalmente nos esquemas contendo efavirenz. Os dois medicamentos, lamivudina e emtricitabina, se diferenciam molecularmente pela presença de átomo de Flúor na molécula de emtricitabina.

Em outros países é comum a comercialização de Atripla®, uma formulação contendo tenofovir + emtricitabina + efavirenz no mesmo comprimido. No Brasil, por outro lado, é utilizada a formulação tripla de tenofovir + lamivudina + efavirenz, o chamado 3 em 1. Lamivudina é uma opção econômica para países de limitado poder de investimento, é segura, mas comumente gera o desenvolvimento de resistência viral. Este perfil de resistência é um dos motivos pelos quais em 2006 e 2010, a Organização Mundial da Saúde recomendou que este medicamento fosse utilizado em linhas secundárias de tratamento. Os dois medicamentos, entretanto, são considerados clinicamente equivalentes, podendo ser intercambiáveis entre si. (OMS, 2012; FORD, 2013)

Diante do exposto, a principal avaliação para definição da primeira linha para adultos iniciando tratamento antirretroviral seria a comparação entre os esquemas terapêuticos contendo dolutegravir e efavirenz. Três artigos (MORENO GUILLEN, 2017; RESTELLI, 2017; DESPIÉGEL, 2015) compararam dolutegravir mais 2 ITRNs (somente especificado qual combinação em um deles) frente ao Atripla® ou tenofovir + emtricitabina + efavirenz, considerado equivalente terapêutico do 3 em 1 utilizado no Brasil. Em dois deles (MORENO GUILLEN, 2017; DESPIÉGEL, 2015), dolutegravir foi dominante frente a alternativa com efavirenz, enquanto em outro foi considerado custo-efetivo com uma RCEI de 33.664 €/QALY. PENG, 2014, um dos artigos resgatados mas não utilizados por falta de acesso ao texto completo, ainda contava com uma comparação entre os esquemas dolutegravir + abacavir + lamivudina e efavirenz + tenofovir + emtricitabina. Nele foi calculado uma RCEI de 482.717 US\$/QALY favorecendo dolutegravir. Embora pareça resultados que não possam ser considerados custo-

efetivos por seu alto valor deve-se levar em conta que o modelo de sistema de saúde dos Estados Unidos, local de análise do artigo, é completamente diferente do modelo espanhol, italiano, canadense, francês e até mesmo o brasileiro. Por se tratar de um sistema que necessita que o paciente pague quase que integralmente por todos os gastos médicos é esperado que o valor seja muito mais elevado quando comparado aos outros estudos.(RESELLI, 2017)

Estes resultados fortalecem o quão importante foi a aquisição deste novo tratamento antirretroviral. Dolutegravir mostra-se favorável para os pacientes que passam a contar com uma maior qualidade de vida, aproximando-se cada vez mais de uma vida normal, podendo prosseguir com suas atividades do cotidiano mesmo apresentando uma doença que há menos de 20 anos era considerada fatal. Além disso, o novo tratamento também aparenta ser interessante para os cofres públicos que cada vez mais necessitam de alternativas para economia de gastos.

Dolutegravir foi ainda comparado a medicamentos da classe dos inibidores de protease (MORENO GUILLEN, 2017; RESELLI, 2017; DESPIÉGEL, 2015). Em dois deles (MORENO GUILLEN, 2017; DESPIÉGEL, 2015), dolutegravir foi considerado dominante frente a opções de esquemas medicamentosos contendo 2 ITRNs e darunavir/ritonavir ou atazanavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir. Moren Guillen *et al.*, em 2017, ainda analisaram duas opções de tratamento contendo darunavir e ritonavir: associando estes medicamentos a emtricitabina e tenofovir ou a lamivudina e abacavir, ambos tratamentos semelhantes a normalmente prescritos no Brasil. No trabalho de Restelli *et al* quando comparando dolutegravir associado ao tratamento principal de 2 ITRNs e darunavir/ritonavir também em associação com 2 ITRNs, observou-se uma RCEI de 38.568 €/QALY tratando-se de pacientes em geral, entretanto esta razão vai a apenas 6.170 €/QALY se consideramos apenas pacientes com alta carga viral. Corroborando mais uma vez com a escolha de dolutegravir para a primeira linha de tratamento em pacientes iniciando o uso de antirretrovirais.

Qualquer que seja a comparação, dolutegravir se destaca como uma poderosa ferramenta para o tratamento antirretroviral para PVHA. Sendo segura e custo-efetiva quando comparado às outras opções de tratamento medicamentoso. Mesmo quando apresenta um maior custo, este é justificado pelo aumento da expectativa de vida dos pacientes recebendo este tratamento. Sua escolha também é justificada por ser um medicamento que não interfere com perfil lipídico,

diferentemente de efavirenz e alguns inibidores de protease que aumentam as concentrações de colesterol total e triglicerídeos. Assim não seria necessária a aquisição de medicamentos anti-hiperlipidêmicos, resultando em uma diminuição de custos. Além disso, apresenta uma alta barreira genética e poucas interações clinicamente importantes. (CONITEC, 2017; BRENNER, 2017; SOUZA, 2013.)

Todos os esquemas terapêuticos preconizados no Brasil são compostos por três ou mais medicamentos diferentes, entretanto recentemente começou-se a questionar a possibilidade de diminuir o número de princípios ativo. Já é discutida ainda a possibilidade de utilização de dolutegravir como monoterapia para início de tratamento em adultos por se tratar de medicamento que induza baixa resistência e poucos efeitos adversos.(BRENNER, 2017) Um artigo desta revisão (GIROUARD, 2016) analisou pelo método CEPAC-US três alternativas de tratamento comparando-as à alternativa de não tratar o paciente: (a)dolutegravir, abacavir e lamivudina, esquema preconizado nos Estados Unidos como primeira linha de tratamento; (b)dolutegravir e lamivudina somente; e (c)esquema, em duas etapas (indução e manutenção), com os três medicamentos preconizados para início de tratamento por 48 semanas seguido de apenas dolutegravir e lamivudina, se houvesse supressão virológica. O esquema de duas etapas se mostrou custo-efetivo em relação ao esquema preconizado, por este apresentar uma RCEI de mais de US\$ 500.000/QALY em relação àquele.

A alternativa com dois medicamentos, embora tenha sido a mais barata das opções em um horizonte de 5 anos, teve um custo e custo-efetividade muito semelhante a alternativa de duas etapas quanto analisado por um horizonte de vida. Ao realizar uma análise de sensibilidade os autores chegaram à conclusão que assumindo-se um sucesso de supressão virológica de mais de 90% para a estratégia de dois medicamentos, este esquema passaria a ser o mais custo-efetivo das opções. O mesmo artigo então apresenta um índice de sobrevivência em 5 anos de mais de 90% para as 3 alternativas avaliadas, mas há poucas informações sobre efetividade e segurança para qualquer das duas opções. Um estudo piloto avaliando mutações genéticas virais que possam apontar para um possível sucesso terapêutico de dolutegravir e lamivudina mostrou uma menor proporção de pacientes com mutações que induzem resistência viral, entretanto este estudo contou com um baixo número de participantes.(CHARPENTIER, 2017)

Maggiolo et al. em 2017 realizaram um estudo de coorte com pacientes que tivessem começado tratamento com dolutegravir e lamivudina, após estarem sob regime de tratamento triplo contendo dois ITRNs e medicamento de outra classe terapêutica, como usualmente é preconizado. Nesta análise foi visto um aumento da contagem de LTCD4+, com leve melhora no perfil lipídico e uma redução de €6,89 por paciente. Uma pequena economia, que corrobora com os resultados encontrados por Girouard *et al.* de custo-utilidade para o tratamento com dois medicamentos. Pode-se relacionar isto a maior número de pacientes que necessitariam trocar de esquema antirretroviral quando iniciada por dolutegravir e lamivudina, de acordo com resultados da simulação.(MAGGIOLO, 2017)

Quanto às diretrizes clínicas da GESIDA/Plano Nacional sobre AIDS, da Espanha, foi analisado que esquemas contendo dolutegravir, efavirenz, raltegravir e inibidores de proteases apresentaram em média €9.154,5/respondentes, €7.906,5/respondente, €11938.5/respondente e €10.615/respondente, respectivamente, em um cenário normal, sem super ou sub valorização da resposta medicamentosa. Estes resultados, no entanto, avaliam efetividade somente em um único fator (carga viral após 48 semanas) e não trazem informações quanto a desenvolvimento de comorbidades relacionadas ao tratamento ou outros fatores avaliados em outros estudos desta revisão. Dentre os esquemas considerados como preferenciais, a associação entre abacavir, lamivudina e dolutegravir foi a mais custo-efetiva, até mesmo frente a alternativa associando dolutegravir a tenofovir e emtricitabina, semelhante à utilizada no Brasil como primeira opção. A média das alternativas com efavirenz (sempre associado a dois ITRNs) apresentou custo-efetividade ainda menor, ajudando a justificar seu uso como segunda opção de tratamento inicial, de acordo com as diretrizes terapêuticas no Brasil. Esquemas contendo raltegravir ou inibidores de proteases apresentaram valores semelhantes, com leve vantagem para estes. Ainda assim tenofovir, lamivudina e raltegravir é considerado como preferencial, diferentemente de esquemas contendo inibidores de protease.(RIVERO, 2017)

O estudo de Rivero *et al.* embora apresente limitações, mostra uma tendência de superioridade em termos farmacoeconômicos de esquema contendo dolutegravir diferente do usado como primeira linha para início tratamento para adultos no Brasil. Enquanto os protocolos nacionais preconizam este medicamento associado a tenofovir e lamivudina, os protocolos

espanhóis, assim como estado-unidenses, utilizam abacavir e lamivudina como os ITRNs integrantes do esquema para primeira linha de tratamento. Em outros estudos avaliados neste revisão a associação de ITRNs não era especificada claramente, não sendo possível determinar a qual esquema exatamente os dados se referiam. Visto isso, seria importante uma avaliação técnica sobre a real superioridade de tenofovir frente a abacavir em um esquema contendo lamivudina e dolutegravir em configurações brasileiras. É conhecido que abacavir tende a aumentar o risco de doenças cardiovasculares, e que tenofovir tende a melhorar o perfil lipídico de pacientes com dislipidemia, garantindo proteção contra tais doenças. Além disso, um dos fatores que deve contribuir para tal escolha de primeira linha, é a disponibilidade e preço de forma farmacêutica contendo combinação os dois ITRNs. (RIVERO, 2017; SOUZA, 2013)

Portanto, sob condições de restrições econômicas cada vez mais fortes, novas pesquisas de farmacoeconomia se mostram ainda mais importante no cenário brasileiro. Apesar de não se tratar de uma revisão sistemática propriamente dita, por ter sido feita por apenas um pesquisador e pela limitação de acesso à artigos de potencial interesse (5 artigos da Editora Elsevier não puderam ser acessados), o processo de busca, seleção e avaliação da literatura foi feito como preconizado para uma revisão sistemática. E o resultado desta avaliação corrobora com mudanças terapêuticas em protocolos clínicos em diversos países, além da decisão tomada pelo Ministério da Saúde do Brasil de incorporar o dolutegravir na terapia de primeira linha.

Assim sendo, com um melhor conhecimento sobre as estratégias de prevenção e tratamento, pode-se aplicar melhor os recursos públicos e evitar problemas de abastecimento de medicamentos, como os que vêm acontecendo em todo território brasileiro desde o ano passado. Problema que pode comprometer o tratamento antiretroviral de pacientes que não podem continuar sofrendo pelas injustiças praticadas pela sociedade e a falta de organização de instituições que deveriam auxiliá-las. Tempos como os anos 80 e 90, época em que o acesso aos medicamentos era escasso, voltem a ocorrer.

## **6 CONCLUSÃO**

Conclui-se que dolutegravir associado a dois ITRNs é no momento a melhor opção de esquema terapêutico para tratamento antirretroviral para PVHA, sendo seguro e custo-efetivo, aumentando a qualidade de vida destas pessoas. Com ele consegue-se ainda um aproveitamento melhor de recursos em uma situação onde estes são escassos, sendo justificadas alterações nos esquemas terapêuticos brasileiros. Levanta-se ainda a discussão de qual associação de ITRNs ao dolutegravir seria a ideal para uma primeira linha de tratamento.

## 7 REFERÊNCIAS

- ANDERSON-MINSHALL, D. Freddie Mercury's Life Is the Story of HIV, Bisexuality, and Queer Identity. 2016. Disponível em: <<https://www.advocate.com/hiv-aids/2016/11/23/freddie-mercurys-life-story-hiv-bisexuality-and-queer-identity>>. Acesso em: 09 dez. 2017.
- AVERT - Global information and education on HIV and AIDS. History of HIV and AIDS overview. 2017. Disponível em: <<https://www.avert.org/professionals/history-hiv-aids/overview>>. Acesso em: 12 set. 2017 (AVERT, 2017)
- BANCO MUNDIAL. GPD per capita. Disponível em: <<https://data.worldbank.org/>>. Acesso em: 13 dez. 2017.
- BRASIL. Decreto nº 3.048, de 06 de maio de 1999. Aprova o Regulamento da Previdência Social, e dá outras providências. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/decreto/d3048.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/d3048.htm)>. Acesso em: 19 jan. 2018.
- BRASIL. Instrução Normativa INSS/PRES nº 45, de 06 de agosto de 2010 -DOU de 11/08/2010 - alterada. Dispõe sobre a administração de informações dos segurados, o reconhecimento, a manutenção e a revisão de direitos dos beneficiários da Previdência Social e disciplina o processo administrativo previdenciário no âmbito do Instituto Nacional do Seguro Social - INSS. Disponível em: <[http://sislex.previdencia.gov.br/paginas/38/inss-pres/2010/45\\_1.htm](http://sislex.previdencia.gov.br/paginas/38/inss-pres/2010/45_1.htm)> Acesso em: 19 jan. 2018.
- BRASIL. Lei nº 9.313, de 13 de novembro de 1996. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/L9313.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9313.htm)>. Acesso em: 13 dez. 2017.
- BRASIL. Lei nº 8.742, de 7 de dezembro de 1993. Dispõe sobre a organização da Assistência Social e dá outras providências. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/Leis/L8742.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L8742.htm)>. Acesso em: 19 jan. 2018.
- BRASIL. Lei 12.984, de 2 de junho de 2014. Define o crime de discriminação dos portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e doentes de aids. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2011-2014/2014/Lei/L12984.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2014/Lei/L12984.htm)>. Acesso em: 19 jan. 2018.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. FIOCRUZ. O vírus da AIDS - 20 anos depois. 2007. Disponível em: <<http://www.ioc.fiocruz.br/aids20anos/linhadotempo.html>>. Acesso em: 10 out. 2017.
- BRASIL. Direitos das PVHA. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/direitos-das-pvha>>. Acesso em: 19 jan. 2018. (BRASIL, 2017a)
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE.SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Boletim Epidemiológico - HIV AIDS 2017. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-hivaid-2017>>. Acesso em: 09 dez. 2017. (BRASIL, 2017b)
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Nota normativa nº 007/2017 - DDAHV/SVS/MS. Disponível em: <[http://azt.aids.gov.br/documentos/siclom\\_operacional/Nota%20Informativa%20007%20-%20protocolo%20de%20uso%20ARV%20-%202017.pdf](http://azt.aids.gov.br/documentos/siclom_operacional/Nota%20Informativa%20007%20-%20protocolo%20de%20uso%20ARV%20-%202017.pdf)>. Acesso em: 15 nov. 2017 (BRASIL, 2017c)
- BRENNER, B. G.; WAINBER, M. A. Clinical benefit of dolutegravir in HIV-1 management related to the high genetic barrier to drug resistance. **Virus Research**. v. 15, n. 239, p. 1-9, 2017.
- BROADWAY WORLD. 1996 Tony Awards Winners. 2017. Disponível em: <<https://www.broadwayworld.com/tonyawardyear.cfm?year=1996>>. Acesso em: 5 dez. 2017.
- CHARPENTIER, C. *et al.* HIV-1 DNA ultra-deep sequencing analysis at initiation of the dual therapy dolutegravir + lamivudine in the maintenance DOLULAM pilot study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. v. 72, n. 10, p. 2831-2836, 2017.



CONITEC. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo de infecção pelo HIV em adultos. 2017. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2017/Relatorio\\_PCDT\\_ManejoInfeccaoHIVadultos\\_CP.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2017/Relatorio_PCDT_ManejoInfeccaoHIVadultos_CP.pdf)>. Acesso em: 29 nov. 2017.

CONITEC. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Relatório de Recomendação - Ampliação de uso dos medicamentos antirretrovirais dolutegravir (DLT) e darunavir (DRV), já disponibilizados pelo Ministério da Saúde para o tratamento de infecção pelo HIV. 2016. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio\\_DolutegravirDarunavir\\_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_DolutegravirDarunavir_final.pdf)>. Acesso em: 20 out. 2017.

DE SOUZA, A. M. O acordo sobre os aspectos dos direitos de propriedade intelectual relacionados ao comércio (TRIPS): implicações e possibilidades para a saúde pública no Brasil. 2011. Disponível em: <[http://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/TDs/td\\_1615.pdf](http://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/TDs/td_1615.pdf)>. Acesso em: 20 nov. 2017.

DESPIÉGEL, N. *et al.* Cost-Effectiveness of Dolutegravir in HIV-1 Treatment-Naive and Treatment-Experienced Patients in Canada. **Infectious Disease and Therapy**. v. 4, n. 3, p. 337-353, 2015.

DRUMMOND, M. **Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes**. 3ª Ed. New York: Oxford University Press, 2005.

ESTADOS UNIDOS DA AMERICA. U.S. Department of Health & Human Services. HIV.org. 2016. Disponível em: <<https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/history/hiv-and-aids-timeline>>. Acesso em: 12 set. 2017.

ESTADOS UNIDOS DA AMERICA. US Department of Health and Human Services. AIDS info - Guidelines for the Use Of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. 2017. Disponível em: <<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/367/overview>>. Acesso em: 17 nov. 2017.

FAUCI, A.; LANE, C. Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorders. In: KASPER, D. *et al.* (Ed.). **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 19ª ed. Nova Iorque: McGraw-Hill; 2014. Disponível em: <<http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=79738808&bookid=1130&Resultclick=2>>. Acesso em: 13 dez. 2017.

FLETCHER, C. Overview of antiretroviral agents used to treat HIV. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/overview-of-antiretroviral-agents-used-to-treat-hiv?source=search\\_result&search=hiv%20treatment&selectedTitle=3~150#H1589706004](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-antiretroviral-agents-used-to-treat-hiv?source=search_result&search=hiv%20treatment&selectedTitle=3~150#H1589706004)>. Acesso em: 28 nov. 2017.

FORD, N. *et al.* Comparative efficacy of Lamivudine and emtricitabine: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. **PLoS One**. v. 8, n. 11, 2013.

GIROUARD, M. P. *et al.* The Cost-effectiveness and Budget Impact of 2-Drug Dolutegravir-Lamivudine Regimens for the Treatment of HIV Infection in the United States. **Clinical Infectious Diseases**. v. 62, n. 6, p. 784-791, 2016.

HEREK, G. M.; CAPITANO, J. P. AIDS Stigma and Sexual Prejudice. **American Behavioral Scientist**. v. 42, n. 7, p. 1126-1143, 1999.

JOHNSON, E. Magic Johnson HIV announcement: depoimento. 1991. Los Angeles. Entrevista coletiva concedida à CNN e outros. Disponível em: <<http://edition.cnn.com/videos/sports/2011/11/03/vault-magic-johnson-hiv.cnn>>. Acesso em: 13 dez. 2017.

KATZ, M. HIV infection & AIDS. In: PAPADAKIS, M. A.; MCPHEE S. J.; RABOW M. W. (Ed). **Current Medical Diagnosis & Treatment 2018**. Nova Iorque: McGraw-Hill, 2017. Disponível em: <<http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=167999622&bookid=2192&Resultclick=2>>. Acesso em: 13 dez. 2017.

MAGGIOLO, F. *et al.* Lamivudine/dolutegravir dual therapy in HIV-infected, virologically suppressed patients. **BMC Infectious Diseases**. v. 17, n. 1, p. 215, 2017.

DRUGDEX® System. MICROMEDEX® Truven Health Analytics. The Healthcare Business of Thomson Reuters. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>>. Acesso em: 17 nov. 2017.

DRUG-REAX® System. MICROMEDEX® Truven Health Analytics. The Healthcare Business of Thomson Reuters. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>>. Acesso em: 17 nov. 2017.

MORENO GUILLEN, S. *et al.* Cost-utility analysis of the fixed-dose combination of dolutegravir/abacavir/lamivudine as initial treatment of HIV+ patients in Spain. **Farmácia Hospitalaria**. v. 41, n. 5, p. 601-610, 2017.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Glossário: Q. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/glossary?letter=q>>. Acesso em: 17 dez. 2017.

OMS. Technical update on treatment optimization: pharmacological equivalence and clinical interchangeability of lamivudine and emtricitabine: a review of current literature. 2012. Disponível em: <[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70936/1/9789241503815\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70936/1/9789241503815_eng.pdf)>. Acesso em: 29 nov. 2017.

ONU. UNAIDS DATA 2017. Disponível em: <[http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/20170720\\_Data\\_book\\_2017\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf)>. Acesso em 20 out. 2017.

PENG S. *et al.* Cost-effectiveness of DTG+ABC/3TC versus EFV/TDF/FTC for first-line treatment of HIV-1 in the United States. **Journal of the International AIDS Society**. v. 17 n. 4 Sup 3 p. 19605.

PIALOUX, G. *et al.* Cost-Effectiveness of Dolutegravir in HIV-1 Treatment-Experienced (TE) Patients in France. **PLoS One**. 2015 Dec 29; v. 10, n.12, 2015.

RASCATI, K. **Introdução da Farmacoeconomia**. Porto Alegre: Artmed, 2010. 280 p.

RENT. Direção: Chris Columbus, Produção: Chris Columbus, Robert De Niro, Mark Radcliffe, Michael Barnathan, Jane Rosenthal. United States: Revolution Studios, 1492 Pictures, Tribeca Productions, 2005.

RESELLI, U. *et al.* Cost-effectiveness analysis of dolutegravir plus backbone compared with raltegravir plus backbone, darunavir+ritonavir plus backbone and efavirenz/tenofovir/emtricitabine in treatment naive and experienced HIV-positive patients. **Therapeutics and Clinical Risk Management**. v. 13, p. 787-797, 2017.

RIVERO, A.; *et al.* Costs and cost-efficacy analysis of the 2016 GESIDA/Spanish AIDS National Plan recommended guidelines for initial antiretroviral therapy in HIV-infected adults. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**. v. 35, n. 2, p. 88-99, 2017.

TRASK, L. Chapter 1. Pharmacoeconomics: Principles, Methods, and Applications. In: DiPiro, J. T. *et al.* (Ed.). **Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach**. 8ª ed. Nova Iorque: McGraw-Hill, 2011. Disponível em: <<http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=462&sectionid=41100767>>. Acesso em: 15 dez. 2017.

TRINDADE, R. O. Os direitos humanos como fundamentação para a “quebra de patentes” dos medicamentos para aids: posição do Brasil. 2006. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/antropi/lib/exe/fetch.php?media=dh.pdf>>. Acesso em: 20 nov. 2017.

SOUZA, S. J. *et al.* Perfil lipídico de pacientes infectados pelo HIV em relação à terapia antirretroviral: uma revisão. **Associação Médica Brasileira**. v. 59, n. 2, p. 186-198, 2013.

STELLBRINK, H. J.; *et al.* Dolutegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. **AIDS**. v. 27, n. 11, p. 1771-1778, 2013.

van LUNZEN, J. *et al.* Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naive adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. **Lancet Infectious Diseases**. v. 12, n. 2, p. 111-118, 2012.

WALMSLEY, S. L.; *et al.* Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. **The New England Journal of Medicine**. v. 369, n. 19, p. 1807-18018, 2013.

WHIPLASH.NET. Em 11/10/1996: Morre Renato Russo, da banda Legião Urbana. 2017. Disponível em: <[https://whiplash.net/materias/diaadia\\_mortes/057491-legiaourbana.html](https://whiplash.net/materias/diaadia_mortes/057491-legiaourbana.html)>. Acesso em: 09 dez. 2017.