

Taxa de descontinuação da terapia antirretroviral dupla com dolutegravir mais lamivudina em pessoas vivendo com HIV: uma revisão sistemática

Discontinuation rate of dual antiretroviral therapy with dolutegravir plus lamivudine in people living with HIV: a systematic review

Tasa de interrupción de la terapia antirretroviral dual con dolutegravir más lamivudina en personas que viven con el VIH: una revisión sistemática

Recebido: 30/08/2022 | Revisado: 10/09/2022 | Aceito: 12/09/2022 | Publicado: 19/09/2022

Marina Rezende da Silveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2204-1121>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: marinarezender1@gmail.com

Gabriel de Souza-Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3740-4346>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: silva_gs@yahoo.com

Jullye Campos Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3505-4626>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: jullyecmendes@gmail.com

Simone Furtado dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2060-5934>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: simonefurtadofarmaceutica@gmail.com

Clessius Ribeiro Ribeiro de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0884-1202>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: clessiusdcq@gmail.com

Micheline Rosa Silveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7002-4428>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: michelinerosa@gmail.com

Resumo

As terapias antirretrovirais são utilizadas como forma de melhorar a expectativa de vida das pessoas vivendo com HIV. Com a redução dos efeitos adversos, a terapia dupla com dolutegravir (DTG) mais lamivudina (3TC) vêm se mostrando uma opção viável. No entanto, mesmo apresentando uma eficácia similar à terapia tripla, ainda há a ausência de enfoque nas taxas de descontinuação do tratamento. Por este motivo, o objetivo com esse trabalho foi avaliar a taxa de descontinuação da terapia antirretroviral dupla com DTG mais 3TC em pessoas vivendo com HIV. Foi realizada uma revisão sistemática nas bases de dados PubMed, SciELO e Scopus, a partir da seleção de estudos de coorte que relataram a taxa de descontinuação com uso da terapia dupla com DTG mais 3TC. Foram selecionados 14 artigos, oito estudos retrospectivos e seis estudos prospectivos. A população foi composta por 2.666 indivíduos, com idade média de 50,4 anos, sendo 75,2% do sexo masculino. A taxa de descontinuação da terapia dupla com DTG mais 3TC descrita nos estudos variou de 0,0% a 22,4%. Um total de 364 indivíduos descontinuaram a terapia dupla com DTG mais 3TC, sendo a taxa de descontinuação observada de 13,7% (IC95% 13,0-14,4%). Os principais motivos para descontinuação foram eventos neuropsiquiátricos (19,5%), falha virológica (10,7%) e toxicidade gastrointestinal (8,8%). Mesmo com os benefícios fornecidos pela terapia dupla, alguns fatores ainda contribuem para a descontinuação do tratamento, sendo possível observar ainda uma alta taxa de descontinuação do tratamento utilizando a terapia dupla de DTG mais 3TC. Incluir o resumo.

Palavras-chave: Dolutegravir; Lamivudina; Terapia antirretroviral; HIV.

Abstract

Antiretroviral therapies are used as a way to improve the life expectancy of people living with HIV. With the reduction of adverse effects, dual therapy with dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) has proved to be a viable option. However, even with similar efficacy to triple therapy, there is still a lack of focus on treatment discontinuation rates. For this reason, the objective of this work was to evaluate the discontinuation rate of dual antiretroviral therapy with DTG plus 3TC in people living with HIV. A systematic review was performed in PubMed, SciELO and Scopus databases,

from the selection of cohort studies that reported the discontinuation rate with the use of dual therapy with DTG plus 3TC. Fourteen articles, eight are retrospective studies and six are prospective studies were selected. The population consisted of 2,666 individuals, with a mean age of 50.4 years, 75.2% of which were male. The discontinuation rate of dual therapy with DTG plus 3TC described in the studies ranged from 0.0% to 22.4%. A total of 364 subjects discontinued dual therapy with DTG plus 3TC, with the observed discontinuation rate being 13.7% (95%CI 13.0-14.4%). The main reasons for discontinuation were neuropsychiatric events (19.5%), virologic failure (10.7%) and gastrointestinal toxicity (8.8%). Even with the benefits provided by dual therapy, some factors still contribute to treatment discontinuation, and it is still possible to observe a high rate of treatment discontinuation using the dual therapy of DTG plus 3TC.

Keywords: Dolutegravir; Lamivudine; Antiretroviral therapy; HIV.

Resumen

Las terapias antirretrovirales se utilizan como una forma de mejorar la esperanza de vida de las personas que viven con el VIH. Con la reducción de efectos adversos, la terapia dual con dolutegravir (DTG) más lamivudina (3TC) ha demostrado ser una opción viable. Sin embargo, incluso con una eficacia similar a la terapia triple, todavía hay una falta de enfoque en las tasas de interrupción del tratamiento. Por ello, el objetivo de este trabajo fue evaluar la tasa de abandono de la terapia antirretroviral dual con DTG más 3TC en personas que viven con el VIH. Se realizó una revisión sistemática en las bases de datos PubMed, SciELO y Scopus, a partir de la selección de estudios de cohortes que reportaron la tasa de discontinuación con el uso de la terapia dual con DTG más 3TC. Se seleccionaron catorce artículos, ocho estudios retrospectivos y seis estudios prospectivos. La población estuvo constituida por 2.666 individuos, con una edad media de 50,4 años, de los cuales el 75,2% eran hombres. La tasa de interrupción de la terapia dual con DTG más 3TC descrita en los estudios osciló entre el 0,0 % y el 22,4 %. Un total de 364 sujetos interrumpieron la terapia dual con DTG más 3TC, con una tasa de interrupción observada del 13,7 % (IC del 95 %: 13,0-14,4 %). Los principales motivos de suspensión fueron los eventos neuropsiquiátricos (19,5 %), el fracaso virológico (10,7 %) y la toxicidad gastrointestinal (8,8 %). Incluso con los beneficios proporcionados por la terapia dual, algunos factores aún contribuyen a la interrupción del tratamiento, y todavía es posible observar una alta tasa de interrupción del tratamiento utilizando la terapia dual de DTG más 3TC.

Palabras clave: Dolutegravir; Lamivudina; Terapia antirretroviral; VIH.

1. Introdução

Em 2020, 37,7 milhões de pessoas estavam vivendo com HIV no mundo e 73% destas obtiveram acesso a terapia antirretroviral (WHO, 2022). O HIV é transmitido por meio de relações sexuais desprotegidas, com o uso de objetos perfurocortantes contaminados, transmissão vertical ou durante a amamentação (NHS, 2022). A infecção pelo HIV causa a diminuição dos linfócitos T-CD4, levando a deficiência do sistema imunológico que contribui para um maior risco de infecções oportunistas e doenças oncológicas, além de muitas vezes provocar doenças cardiovasculares, ósseas, renais e hepáticas (Deeks et al., 2015).

As terapias antirretrovirais (TARV) normalmente incluem: (i) um agente central, como um inibidor de transcriptase reversa não nucleosídeo, como efavirenz, nevirapina ou etravirina; (ii) inibidor de protease impulsionado, como atazanavir, darunavir ou outros; e (iii) inibidor de integrase, como dolutegravir (DTG) ou raltegravir. Além destes, inibidores de transcriptase reversa nucleosídeo são utilizados na TARV, como abacavir, didanosina, lamivudina (3TC), tenofovir e zidovudina (DHHS, 2019).

Esses regimes de tripla terapia (3DRs) mostraram-se bem-sucedidos por muitos anos na melhoria da saúde e expectativa de vida das pessoas vivendo com HIV (PVHIV) (Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, 2017). Contudo, com ausência de cura, a terapia contínua por décadas pode contribuir para o aparecimento de comorbidades como doenças renais, hepáticas, cardiovasculares; osteoporose; diabetes e dislipidemia (Salter et al., 2011; da Cunha et al., 2015; Kumar & Samaras, 2018).

Devido a probabilidade de alguns fármacos provocarem eventos adversos, os tratamentos focados na terapia dupla (2DRs), com DTG mais 3TC, têm sido investigados como forma de reduzir o número de agentes antirretrovirais necessários em um regime completo de TARV, conseqüentemente reduzindo seus efeitos adversos, interações medicamentosas, custos em saúde e proporcionando possível aumento na adesão do indivíduo ao tratamento (Soriano et al., 2017; Arribas et al., 2015; Back, 2017; Di Giambenedetto et al., 2017). O DTG tem apresentado uma alta potência para inibição do HIV-1 em estudos da fase III (Cahn

et al., 2013; Raffi et al., 2013), tornando-o adequado para ser utilizado em uma terapia dupla. A combinação DTG mais 3TC tem demonstrado eficácia não inferior à terapia tripla com TDF (Cahn et al., 2020; Soriano et al., 2017; Cahn et al., 2019; Punekar et al., 2021).

Desde 2019, foi autorizada a comercialização da combinação de DTG mais 3TC, em dose fixa, como opção de terapia dupla, por diversos órgãos e agências de saúde como a Americana, Europeia, Australiana, Japonesa e entre outras (Patel et al., 2021). Assim, estudos de vida real que avaliam a efetividade da terapia dupla com DTG mais 3TC somam-se aos estudos clínicos para trazer confiabilidade desse esquema farmacoterápico na prática clínica. Neste contexto, o objetivo com essa revisão sistemática foi avaliar a descontinuação da terapia dupla de DTG e 3TC com o intuito de colaborar com evidências para futuras condutas e decisões em saúde.

2. Metodologia

2.1 Estratégia de busca

Todos os métodos desta revisão foram conduzidos de acordo com a lista de verificação Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Moher et al., 2009). Uma revisão sistemática da literatura foi realizada em julho de 2022 nas bases de dados PubMed, SciELO e Scopus, para identificar estudos observacionais do tipo coorte em pessoas vivendo com HIV em uso de terapia dupla com DTG mais 3TC. Além disso, foi realizada uma busca manual no agregador de banco de dados Google Acadêmico para revisar os trabalhos. Para a busca foi utilizado os termos da Medical Subject Headings (MeSH), dolutegravir, lamivudine, terapia dupla, HIV e descontinuação no idioma inglês e português. Após seleção dos artigos, uma busca manual foi realizada avaliando todas as referências dos estudos selecionados.

2.2 Critérios de elegibilidade

Os estudos elegíveis foram estudos observacionais do tipo coorte os quais relataram a taxa de descontinuação da terapia dupla com DTG mais 3TC, em pessoas vivendo com HIV. A avaliação da elegibilidade dos artigos foi revisada independentemente por dois revisores. Quaisquer discrepâncias entre as decisões dos revisores foram resolvidas por consenso e caso necessário, por um terceiro revisor independente. Durante o processo de triagem inicial, foi realizada a leitura dos títulos e resumos de todos os trabalhos encontrados na busca. Em seguida, os artigos foram elegíveis para leitura de texto completo. Foram excluídos estudos que não abordavam a terapia dupla DTG mais 3TC, relatos de casos, revisões e editoriais, assim como estudos pré-clínicos, in vitro, animais, controlados e com o idioma diferente do inglês ou português.

2.3 Avaliação da qualidade dos artigos selecionados

Para determinar a qualidade dos estudos observacionais elegíveis, dois revisores avaliaram independentemente os artigos usando a lista de verificação Downs e Black (Drukker et al., 2021). Nesta lista de verificação, foram combinados os critérios de três listas de qualidade em uma nova ferramenta de avaliação da qualidade, a avaliação da qualidade do estudo observacional (OSQE). O OSQE consiste em uma versão para coorte, caso-controle e para estudos transversais. O presente trabalho utilizou as perguntas de coorte OSQE que incluíram 14 itens obrigatórios e dois opcionais. Para cada item, foi atribuída uma pontuação de um ponto, logo, um item atendido é igual a um ponto.

2.4 Extração de dados

Antes da extração, foi determinado entre os autores uma lista de dados a serem extraídos de cada trabalho elegível para composição da revisão. As informações foram extraídas de cada estudo incluído sobre (1) número de pessoas vivendo com HIV recebendo a terapia dupla de DTG mais 3TC; (2) duração da TARV; (3) características demográficas e clínicas da população

(idade, sexo e coinfeção); (4) taxa de descontinuação do tratamento; e (5) motivos para a descontinuação. Quaisquer discrepâncias entre as decisões dos revisores foram resolvidas por consenso e caso necessário, por um terceiro revisor independente.

2.5 Análise dos dados

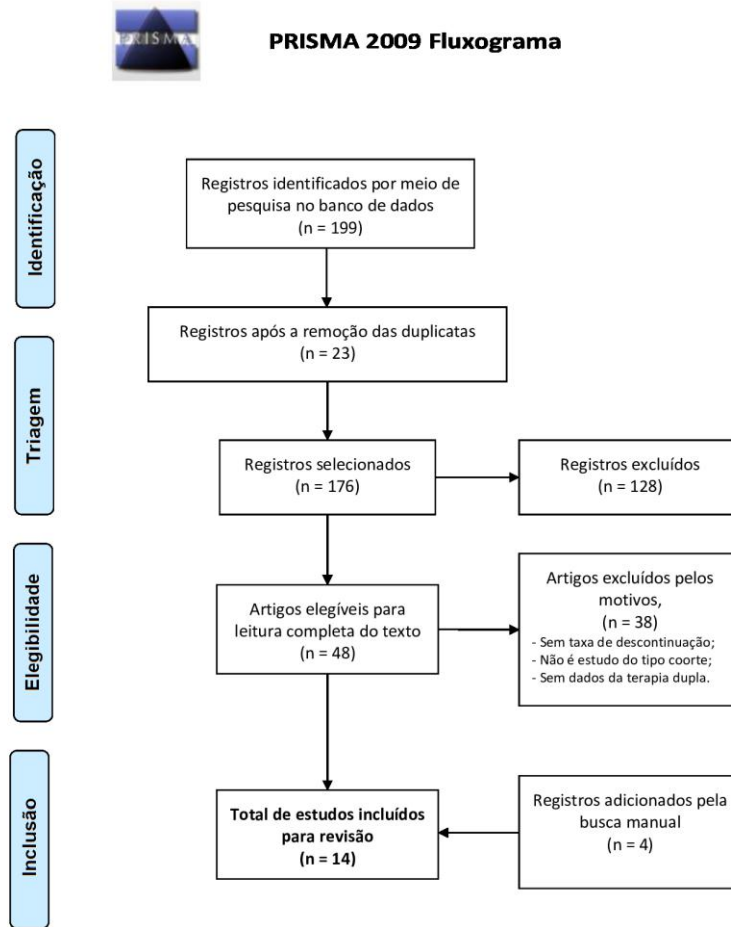
A taxa de descontinuação da dupla terapia com DTG mais 3TC foi apresentada utilizando o recurso visual do gráfico de Forest Plot. Para sua elaboração, os dados foram computados no Microsoft Excel e em seguida construído a partir do guia desenvolvido por Neyeloff et al. (2012) para elaboração de forest plot para modelos de efeitos aleatórios. Para avaliar a heterogeneidade dos estudos, foi realizado o Teste Q de Cochran e em seguida obtido o valor de I² (Neyeloff et al., 2012).

3. Resultados

3.1 Estudos incluídos

Um total de 199 estudos foram encontrados durante a busca dos artigos nas bases de dados. Com a exclusão das duplicatas, restaram 176 artigos para leitura do título e resumo. Após a leitura, 48 artigos foram incluídos para a etapa de leitura completa do texto, dos quais apenas 10 (Hidalgo-Tenório et al., 2022; Baldin et al., 2021; Mendoza et al., 2022; Hidalgo-Tenorio et al., 2019; Borghetti et al., 2019; Baldin et al., 2019a; Tan et al., 2019; Ciccullo et al., 2019; Borghetti et al., 2018; Maggiolo et al., 2017) atenderam todos os critérios de inclusão e foram selecionados para composição desta revisão. Dentre os artigos selecionados, quatro (Hidalgo-Tenorio et al., 2019; Borghetti et al., 2019; Baldin et al., 2019a; Tan et al., 2019) foram classificados como estudo de coorte retrospectivo e seis (Hidalgo-Tenório et al., 2022; Baldin et al., 2021; Mendoza et al., 2022; Ciccullo et al., 2019; Borghetti et al., 2018; Maggiolo et al., 2017) do tipo coorte prospectivo. A partir da busca manual, foi identificado um total de 32 estudos, que após leitura dos títulos, resumos e texto completo, quatro artigos (Calza et al., 2020; Galizzi et al., 2020; Baldin et al., 2019b; Borghetti et al., 2016) foram elegíveis para composição desta revisão, sendo todos estudos de coorte retrospectivo. Por fim, um total de 14 artigos foram selecionados para composição dessa revisão sistemática (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos artigos sobre a taxa de descontinuação da terapia dupla com DTG mais 3TC.



Fonte: Moher et al. (2009).

3.2 Características dos estudos selecionados

A partir dos estudos selecionados, a população total deste estudo foi composta por 2.666 pessoas vivendo com HIV, das quais todas estavam fazendo uso da dupla terapia com DTG mais 3TC. A idade média da população foi de $50,4 \pm 5,2$ anos com tempo médio de utilização da terapia antirretroviral de $11,4 \pm 1,8$ anos, sendo a maioria indivíduos do sexo masculino ($75,2 \pm 5,8\%$). Em relação ao local de realização do estudo, todos foram realizados no continente Europeu, sendo um no Reino Unido (Tan et al., 2019), três na Espanha (Hidalgo-Tenório et al., 2022; Mendoza et al., 2022; Hidalgo-Tenorio et al., 2019) e 10 na Itália (Baldin et al., 2021; Calza et al., 2020; Galizzi et al., 2020; Borghetti et al., 2019; Baldin et al., 2019a; Baldin et al., 2019b; Ciccullo et al., 2019; Borghetti et al., 2018; Maggiolo et al., 2017; Borghetti et al., 2016). A partir da lista de verificação Downs e Black (Drukker et al., 2021), a média de pontuação dos artigos foi de 9,4 pontos. A maioria dos estudos deixou de pontuar nos tópicos referentes à diversidade da amostra do trabalho. Nessa revisão teve-se como objetivo avaliar a taxa de descontinuação real do tratamento (DTG mais 3TC), por isso, a amostra deve ter ótima representatividade. Contudo, muitos trabalhos estabeleceram critérios de exclusão da amostra, como coinfeção com vírus da hepatite B (Tabela 1).

Tabela 1: Informações compiladas sobre os artigos selecionados e incluídos na revisão sistemática e qualidade de pontuação.

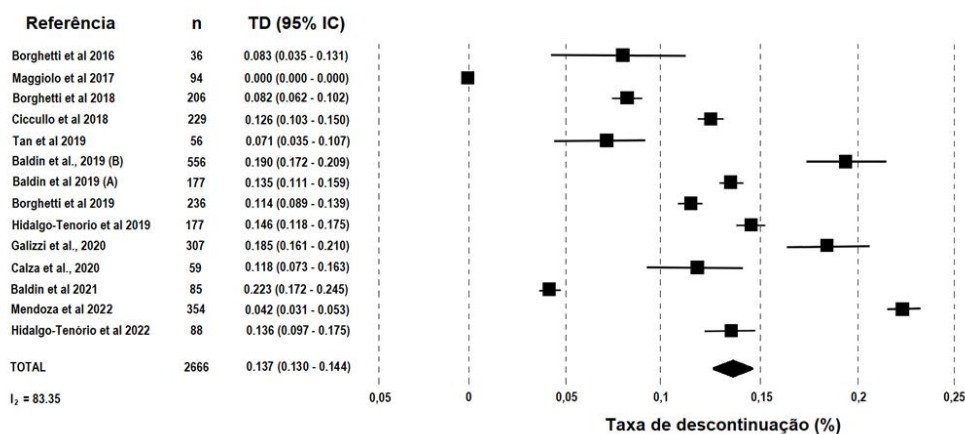
Referência	Tipo de estudo	Local de estudo	n	Idade média (anos)	Sexo masculino (%)	Tempo de TARV (anos)	TD (%)	Score*
Hidalgo-Tenório et al., 2022	CP	Espanha	88	35,8	87,5	SI	13,6	10
Mendoza et al., 2022	CP	Espanha	85	48,0	71,8	SI	22,4	10
Baldin et al., 2021	CP	Itália	354	52,4	69,5	11,6	4,2	9
Calza et al., 2020	CR	Itália	59	47,1	72,9	8,4	11,9	9
Galizzi et al., 2020	CR	Itália	307	52,5	68,4	15,2	18,6	9
Hidalgo-Tenorio et al., 2019	CR	Espanha	177	48,5	77,4	13,0	14,7	10
Borghetti et al., 2019	CR	Itália	183	51,0	69,4	12,0	11,5	10
Baldin et al., 2019a	CR	Itália	236	51,3	74,2	11,5	13,6	10
Baldin et al., 2019b	CR	Itália	556	51,7	70,3	11,5	19,1	9
Tan et al., 2019	CR	Reino Unido	56	60,5	85,0	9,4	7,1	9
Ciccullo et al., 2019	CP	Itália	229	51,0	75,1	11,6	12,7	10
Borghetti et al., 2018	CP	Itália	206	51,0	72,8	12,0	8,3	9
Maggiolo et al., 2017	CP	Itália	94	52,0	77,7	10,0	0,0	9
Borghetti et al., 2016	CR	Itália	36	53,0	80,6	10,0	8,4	9

Legenda: * Pontuação do critério de qualidade, segundo Drukker et al. (2021); CP = Coorte prospectivo; CR = Coorte retrospectivo; TD = Taxa de descontinuação; TARV = Terapia antirretroviral; SI = sem informação; n = tamanho amostral. Fonte: Autores.

3.3 Taxa de descontinuação

A taxa de descontinuação da terapia dupla com DTG mais 3TC descrita nos estudos variou de 0,0% a 22,4%. Um total de 364 indivíduos descontinuaram a terapia dupla com DTG mais 3TC, sendo a taxa de descontinuação observada de 13,7% (IC95% 13,0-14,4%) (Figura 2). Os principais motivos de descontinuação da TARV descritos estavam relacionados à ocorrência de eventos adversos, como eventos neuropsiquiátricos 71/364 (19.5%), toxicidade gastrointestinal 32/364 (8.8%) e outros eventos 42/364 (11.5%) (Tabela 2). Quanto a outros motivos, que não eventos adversos, foi observado: simplificação do tratamento para monoterapia 32/364 (8.8%), perda do acompanhamento 28 (7.7%), falha virológica 39 (10.7%), morte 17 (4.7%) e outros motivos 103 (28.3%) (Tabela 3).

Figura 2: Forest plot resumindo as taxas de descontinuação dos estudos incluídos nesta revisão sistemática.



Fonte: Autores.

Tabela 2: Tabela com os principais eventos adversos que levaram a descontinuação do tratamento.

Referência	n*	Toxicidade gastrointestinal n (%)	Eventos neuropsiquiátricos n (%)	Outros n (%)
Hidalgo-Tenório, et al., 2022	12	SI	SI	SI
Mendoza et al., 2022	19	1 (5,3)	SI	SI
Baldin et al., 2021	15	5 (33,4)	3 (20,0)	4 (26,6)
Calza et al., 2020	7	SI	SI	5 (71,4)
Galizzi et al., 2020	73	2 (2,7)	16 (21,9)	6 (8,2)
Hidalgo-Tenorio et al., 2019	26	1 (3,8)	3 (11,5)	SI
Borghetti et al., 2019	21	3 (14,3)	6 (28,6)	2 (9,5)
Baldin et al., 2019a	32	6 (18,7)	8 (25,0)	SI
Baldin et al., 2019b	106	9 (8,5)	18 (17,0)	16 (15,0)
Tan et al., 2019	4	SI	2 (50,0)	SI
Ciccullo et al., 2019	29	5 (17,2)	8 (27,6)	SI
Borghetti et al., 2018	17	SI	7 (41,2)	6 (3,3)
Maggiolo et al., 2017	0	SI	SI	SI
Borghetti et al., 2016	3	SI	SI	3 (100,0)

Legenda: * = número de indivíduos que descontinuaram o tratamento; SI = sem informação. Fonte: Autores.

Tabela 3: Tabela com outros eventos que levaram a descontinuação do tratamento.

Referência	n*	Simplificação n (%)	PA n (%)	FV n (%)	Morte n (%)	Outros n (%)
Hidalgo-Tenório, et al., 2022	12	SI	11 (91,7)	1 (8,3)	SI	SI
Mendoza et al., 2022	19	SI	11 (57,9)	3 (15,8)	SI	4 (21,0)
Baldin et al., 2021	15	SI	SI	SI	SI	3 (20,0)
Calza et al., 2020	7	SI	0 (0,0)	2 (28,6)	SI	SI
Galizzi et al., 2020	73	13 (17,8)	SI	9 (12,4)	4 (5,5)	23 (31,5)
Hidalgo-Tenorio et al., 2019	26	2 (7,7)	6 (23,1)	SI	4 (15,4)	10 (38,5)
Borghetti et al., 2019	21	3 (14,3)	SI	3 (14,3)	SI	4 (19,0)
Baldin et al., 2019a	32	3 (9,4)	SI	4 (12,5)	3 (9,4)	8 (25,0)
Baldin et al., 2019b)	106	7 (6,6)	SI	7 (6,6)	6 (5,7)	43 (40,6)
Tan et al., 2019	4	SI	SI	SI	SI	2 (50,0)
Ciccullo et al., 2019	29	4 (13,8)	SI	6 (20,7)	SI	6 (20,7)
Borghetti et al., 2018	17	SI	SI	4 (23,5)	SI	SI
Maggiolo et al., 2017	0	SI	SI	SI	SI	SI
Borghetti et al., 2016	3	SI	SI	SI	SI	SI

Legenda: * = número de indivíduos que descontinuaram o tratamento; PA = perda do acompanhamento; FV = falha virológica; SI = sem informação. Fonte: Autores.

4. Discussão

Com o desenvolvimento de inibidores de integrase mais potentes, houve um aumento do número de estudos que avaliam o uso da terapia dupla em pessoas vivendo com HIV, os quais têm demonstrado efetividade da terapia dupla na manutenção da carga viral indetectável (Mondi et al., 2015; Latini et al., 2016; Fabbiani et al., 2016; Perez-Molina et al., 2017; Pulido et al., 2017; Fabbiani et al., 2018). Contudo, os eventos adversos provocados pelo consumo desses medicamentos são uma das maiores

causas de descontinuação do tratamento. Nos estudos de Peñafiel et al., (2017), Hoffmann et al., (2017), e Fabbiani et al., (2021), as principais causas para descontinuação do tratamento foram toxicidade no sistema nervoso e/ou eventos neuropsiquiátricos.

Um dos motivos para a troca para terapia dupla em pessoas vivendo com HIV são os problemas de toxicidade atuais ou prevenção de toxicidades futuras provocados pelo regime anterior. Além disso, o uso de terapia dupla é um fator protetor contra a descontinuação do tratamento (Borghetti et al., 2016). Neste estudo, a taxa de descontinuação foi de 13.7%, superior a outros estudos que avaliaram a taxa de descontinuação da terapia dupla com rilpivirina (RPV) mais DTG, onde foi observada uma taxa de descontinuação aproximada de 7%. As principais causas da descontinuação da terapia foram os eventos neuropsicológicos e toxicidade gastrointestinal provocadas pela utilização dos medicamentos (Cicullo et al., 2019).

Em alguns casos, a taxa de descontinuação desta revisão foi superior a 3-DR com DTG, 3TC e ABC, que apresentou taxa de descontinuação de 10,7% (Baldin et al., 2019a). Contudo, essa taxa de descontinuação é bastante variável entre os estudos presentes na literatura, em alguns casos, o risco de descontinuação é até duas vezes maior em indivíduos que utilizaram a terapia tripla, quando comparada a dupla (Teira et al., 2022). Outros estudos apresentaram a taxa de descontinuação para terapia tripla, similar a encontrada neste estudo para 2-DR, com valores de 13,9% (Fabbiani et al., 2021) e 12,5% (Baldin et al., 2021). É importante compreender que o tempo de acompanhamento foi diferente entre os estudos analisados e menor em relação aos ensaios clínicos randomizados que avaliam a eficácia de DTG mais 3TC (Cahn et al., 2019). O que representa um fator importante para a diferença entre as taxas de descontinuação entre os estudos dessa revisão.

Ademais, alguns fatores devem ser levados em consideração durante a avaliação da taxa de descontinuação em uma determinada população. Dentre esses fatores, destaca-se o tempo em que a pessoa vivendo com HIV faz uso do tratamento antirretroviral. Sabe-se que os efeitos adversos ocorrem pelo uso contínuo do medicamento, por este motivo, estudos com populações com maior tempo médio de TARV tendem a apresentar maiores taxas de descontinuação (Galizzi et al., 2020; Mendoza et al., 2022; Baldin et al., 2019b; Hidalgo-Tenorio et al., 2019). Outro fator que pode contribuir para a avaliação da taxa de descontinuação da terapia é o local onde foi realizado o estudo. Nesta revisão, todos os estudos foram realizados no continente europeu, determinando as principais características sociodemográficas da população.

A média de idade da população foi de 50,4 anos. Em todos os estudos, a amostra de indivíduos possuía idade superior a 18 e inferior a 70 anos. Essa faixa etária é conveniente para avaliar a terapia dupla, uma vez que esse esquema farmacoterápico é contraindicado para crianças e idosos (FDA, 2019). Além disso, não há evidências que apoiem o uso da terapia dupla em crianças, sendo a terapia tripla com outros medicamentos o esquema preferencial recomendado para o tratamento da infecção por HIV nesta faixa etária (Romanelli et al., 2006; Barlow-Mosha et al., 2017). Assim como para as crianças, a utilização da terapia dupla com DTG mais 3TC em idosos é contraindicada, uma vez que nesta faixa etária há maior probabilidade de riscos por interações medicamentosas e eventos adversos provocados pelo uso de DTG (Hoffman et al, 2017, Elliot et al, 2019).

O sexo masculino representa mais de 75% da população neste estudo. Essa diferença de proporção entre os sexos masculinos e femininos pode contribuir para uma diminuição da extrapolação dos resultados para o ambiente real, visto que as mulheres apresentam a maior proporção dessa população de infectados no mundo (UNAIDS, 2022). Além disso, é possível observar que há uma escassez de estudos que possuem a divisão dos resultados por sexo (masculino e feminino) e que avaliem a taxa de descontinuação de DTG mais 3TC. Apesar do sexo feminino representar uma grande parcela das PVHIV, em nenhum artigo incluído nesta revisão sistemática o sexo feminino foi predominante na população do estudo.

Uma meta da UNAIDS foi estabelecida para acabar com a epidemia de AIDS até 2030. Contudo, a descontinuação do tratamento contribui desfavoravelmente para o sucesso dessa meta (UNAIDS, 2014). Por isso, para garantir os melhores resultados e reduzir a taxa de descontinuação, pode ser necessário a implementação de distribuições de TARV em bases comunitárias (Barr et al., 2015), intervenções de enfermagem domiciliar (Berrien et al., 2004), fortalecimento dos clubes de adesão (Luque-Fernandez et al., 2013) e melhoria da adesão via diário de medicamentos para cuidadores (Wamalwa et al., 2009).

4.1 Limitações do estudo

As limitações dos estudos observacionais em geral também se aplicam aqui (Stroup et al., 2000). Dados limitados da taxa de descontinuação da dupla terapia com DTG mais 3TC estão disponíveis em PVHIV no mundo. Todos os estudos incluídos nesta revisão sistemática, foram realizados no continente Europeu e em sua maioria, na Itália. Além disso, cerca de 40% da população que descontinuou o tratamento não especificou o motivo, sendo classificada como outras causas. É importante ressaltar que a limitação dos dados também impossibilita a generalização dos achados. Esses estudos possuem limitações, além das inerentes aos estudos observacionais, principalmente referente a homogeneidade da amostra, que é pouco representativa com a realidade. A ausência de diversidade na população estudada é um fator que diminui a extrapolação dos dados para o mundo real pois representa uma pequena parte da população que faz uso de TARV. Além disso, o tempo de acompanhamento foi divergente entre os estudos, implicando em taxas de descontinuação heterogêneas. Por fim, alguns estudos incluídos possuem um viés de conflitos de interesse, visto que houve algum financiamento pela indústria farmacêutica ou algum pesquisador tem afiliação com a indústria farmacêutica.

5. Considerações Finais

A partir desta revisão, foi possível avaliar a taxa de descontinuação em pessoas vivendo com HIV sob uso da terapia dupla com DTG mais 3TC. A fim de prevenir toxicidades futuras, muitas pessoas vivendo com HIV mudam de regime para uma terapia dupla, mas, pouco se pode afirmar sobre a descontinuação do tratamento, e por isso, a taxa de descontinuação é bastante variável entre os estudos. Além do mais, a maioria dos estudos que apresentaram a taxa de descontinuação não tiveram como objetivo avaliar essa taxa. Contudo, os eventos adversos provocados pelo uso desses medicamentos continuam sendo um desafio para redução dessa taxa.

A fim de atingir a meta estabelecida pela UNAIDS para acabar com a epidemia de AIDS até 2030, medidas que visem a redução das taxas de descontinuação do tratamento devem ser tomadas para garantir melhores resultados. Essas medidas podem ser a implementação de distribuições de ART em bases comunitárias, fortalecimento dos clubes de adesão e acompanhamento domiciliar das PVHIV. Além disso, o desenvolvimento de novos estudos torna-se necessário, visto que possuem poucos estudos na literatura com foco na descontinuidade do tratamento. Como foi possível observar, os dados das taxas de descontinuação de pessoas vivendo com HIV sob terapia dupla com DTG mais 3TC estão centralizados na Europa. Apesar do número considerável de estudos, várias lacunas merecem atenção e pesquisa, tais como o desenvolvimento de estudos que avaliem a taxa de descontinuação em outros continentes e com populações diferentes.

Referências

- Arribas, J. R., Girard, P. M., Landman, R., Pich, J., Mallolas, J., Martínez-Rebollar, M., Zamora, F. X., Estrada, V., Crespo, M., Podzamczar, D., Portilla, J., Dronda, F., Iribarren, J. A., Domingo, P., Pulido, F., Montero, M., Knobel, H., Cabié, A., Weiss, L., Gatell, J. M., ... OLE/RIS-EST13 Study Group (2015). Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet. Infectious diseases*, 15(7), 785–792. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00096-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00096-1)
- Back D. (2017). 2-Drug regimens in HIV treatment: pharmacological considerations. *Germs*, 7(3), 113–114. <https://doi.org/10.18683/germs.2017.1115>
- Baldin, G., Ciccullo, A., Rusconi, S., Madeddu, G., Sterrantino, G., Freedman, A., Giacometti, A., Celani, L., Latini, A., Rossetti, B., Cossu, M. V., Giacomelli, A., Lagi, F., Capetti, A., & Di Giambenedetto, S. (2019). Single tablet regimen with abacavir/lamivudine/dolutegravir compared with two-drug regimen with lamivudine and dolutegravir as different strategies of simplification from a multicenter HIV cohort study. *Le infezioni in medicina*, 27(4), 410–414.
- 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., Borghi, V., & Di Giambenedetto, S. (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), 728–734. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.09.002>
- Baldin, G., Ciccullo, A., Lombardi, F., D'Angelillo, A., Dusina, A., Emiliozzi, A., Farinacci, D., Moschese, D., Picarelli, C., Borghetti, A., & Di Giambenedetto, S. (2021). Short Communication: Comparing Lamivudine+Dolutegravir and Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide as Switch Strategies: Preliminary Results from Clinical Practice. *AIDS research and human retroviruses*, 37(6), 429–432. <https://doi.org/10.1089/AID.2020.0219>

- Barlow-Mosha, L., Musiime, V., Davies, M. A., Prendergast, A. J., Musoke, P., Siberry, G., & Penazzato, M. (2017). Universal antiretroviral therapy for HIV-infected children: a review of the benefits and risks to consider during implementation. *Journal of the International AIDS Society*, 20(1), 21552. <https://doi.org/10.7448/IAS.20.1.21552>
- Barr, D., Odetoynbo, M., Mworeko, L., & Greenberg, J. (2015). The leadership of communities in HIV service delivery. *AIDS (London, England)*, 29 Suppl 2, S121–S127. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000717>
- Berrien, V. M., Salazar, J. C., Reynolds, E., McKay, K., & HIV Medication Adherence Intervention Group (2004). Adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected pediatric patients improves with home-based intensive nursing intervention. *AIDS patient care and STDs*, 18(6), 355–363. <https://doi.org/10.1089/1087291041444078>
- Borghetti, A., Baldin, G., Ciccullo, A., Gagliardini, R., D'Avino, A., Mondì, A., Ciccarella, N., Lamonica, S., Fanti, I., Trecarichi, E., Fabbiani, M., Cauda, R., De Luca, A., & Di Giambenedetto, S. (2016). Virological control and metabolic improvement in HIV-infected, virologically suppressed patients switching to lamivudine/dolutegravir dual therapy. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 71(8), 2359–2361. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw147>
- Borghetti, A., Baldin, G., Lombardi, F., Ciccullo, A., Capetti, A., Rusconi, S., Sterrantino, G., Latini, A., Cossu, M. V., Gagliardini, R., De Luca, A., & Di 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*, 10.1111/hiv.12611. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/hiv.12611>
- Borghetti, A., Lombardi, F., Gagliardini, R., Baldin, G., Ciccullo, A., Moschese, D., Emiliozzi, A., Belmonti, S., Lamonica, S., Montagnani, F., Visconti, E., De Luca, A., & Di Giambenedetto, S. (2019). Efficacy and tolerability of lamivudine plus dolutegravir compared with lamivudine plus boosted PIs in HIV-1 positive individuals with virologic suppression: a retrospective study from the clinical practice. *BMC infectious diseases*, 19(1), 59. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3666-8>
- Cahn, P., Pozniak, A. L., Mingrone, H., Shuldyakov, A., Brites, C., Andrade-Villanueva, J. F., Richmond, G., Buendia, C. B., Fourie, J., Ramgopal, M., Hagins, D., Felizarta, F., Madruga, J., Reuter, T., Newman, T., Small, C. B., Lombaard, J., Grinsztejn, B., Dorey, D., Underwood, M., ... extended SAILING Study Team (2013). Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet (London, England)*, 382(9893), 700–708. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61221-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61221-0)
- 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. Y., Urbaityte, R., Brandon, D. J., Underwood, M., Tenorio, A. R., Pappa, K. A., Wynne, B., Gartland, M., Aboud, M., van Wyk, J., ... Smith, K. Y. (2020). Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naïve Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 83(3), 310–318. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002275>
- Calza, L., Colangeli, V., Borderi, M., Testi, D., Granozzi, B., Bon, I., Re, M. C., & Viale, P. (2020). Simplification to dual therapy containing lamivudine and raltegravir or dolutegravir in HIV-infected patients on virologically suppressive antiretroviral therapy. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 75(11), 3327–3333. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa319>
- Ciccullo, A., Baldin, G., Capetti, A., Rusconi, S., Sterrantino, G., d'Ettore, G., Colafigli, M., Modica, S., Lagi, F., Giacomelli, A., Cossu, M. V., Restelli, S., De Luca, A., & Di 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. <https://doi.org/10.3851/IMP3270>
- da Cunha, J., Maselli, L. M., Stern, A. C., Spada, C., & Bydłowski, S. P. (2015). Impact of antiretroviral therapy on lipid metabolism of human immunodeficiency virus-infected patients: Old and new drugs. *World journal of virology*, 4(2), 56–77. <https://doi.org/10.5501/wjv.v4.i2.56>
- Deeks, S. G., Overbaugh, J., Phillips, A., & Buchbinder, S. (2015). HIV infection. *Nature reviews. Disease primers*, 1, 15035. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.35>
- Department of Health and Human Services (DHHS). (2019). Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>
- Di Giambenedetto, S., Fabbiani, M., Quiros Roldan, E., Latini, A., D'Ettore, G., Antinori, A., Castagna, A., Orofino, G., Francisci, D., Chinello, P., Madeddu, G., Grima, P., Rusconi, S., Di Pietro, M., Mondì, A., Ciccarella, N., Borghetti, A., Focà, E., Colafigli, M., De Luca, A., ... Atlas-M Study Group (2017). Treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine versus maintenance of atazanavir/ritonavir + two NRTIs in virologically suppressed HIV-1-infected patients: 48 week results from a randomized trial (ATLAS-M). *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 72(4), 1163–1171. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw557>
- Drukker, M., Weltens, I., van Hooijdonk, C., Vandenberk, E., & Bak, M. (2021). Development of a Methodological Quality Criteria List for Observational Studies: The Observational Study Quality Evaluation. *Frontiers in research metrics and analytics*, 6, 675071. <https://doi.org/10.3389/frma.2021.675071>
- Elliot, E. R., Wang, X., Singh, S., Simmons, B., Vera, J. H., Miller, R. F., Fitzpatrick, C., Moyle, G., McClure, M., & Boffito, M. (2019). Increased Dolutegravir Peak Concentrations in People Living With Human Immunodeficiency Virus Aged 60 and Over, and Analysis of Sleep Quality and Cognition. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 68(1), 87–95. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy426>
- Fabbiani, M., Di Giambenedetto, S., Poli, A., Borghetti, A., Castagna, A., Mondì, A., Galizzi, N., Maillard, M., Gori, A., Cauda, R., De Luca, A., & Gianotti, N. (2016). Simplification to a dual regimen with darunavir/ritonavir plus lamivudine or emtricitabine in virologically-suppressed HIV-infected patients. *The Journal of infection*, 73(6), 619–623. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.08.011>
- Fabbiani, M., Gagliardini, R., Ciccarella, N., Quiros Roldan, E., Latini, A., d'Ettore, G., Antinori, A., Castagna, A., Orofino, G., Francisci, D., Chinello, P., Madeddu, G., Grima, P., Rusconi, S., Del Pin, B., Lombardi, F., D'Avino, A., Focà, E., Colafigli, M., Cauda, R., ... ATLAS-M Study Group (2018). Atazanavir/ritonavir with lamivudine as maintenance therapy in virologically suppressed HIV-infected patients: 96 week outcomes of a randomized trial. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 73(7), 1955–1964. <https://doi.org/10.1093/jac/dky123>
- Fabbiani, M., Rossetti, B., Ciccullo, A., Oreni, L., Lagi, F., Celani, L., Colafigli, M., De Vito, A., Mazzitelli, M., Dusina, A., Durante, M., Montagnani, F., Rusconi, S., Capetti, A., Sterrantino, G., D'Ettore, G., Di Giambenedetto, S., & ODOACRE Study Group (2021). Efficacy and durability of two- vs. three-drug

integrase inhibitor-based regimens in virologically suppressed HIV-infected patients: Data from real-life ODOACRE cohort. *HIV medicine*, 22(9), 843–853. <https://doi.org/10.1111/hiv.13146>

Food and Drug Administration - FDA (2019). DOVATO - Highlights of prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211994s0001bl.pdf.

Galizzi, N., Poli, A., Galli, L., Muccini, C., Mastrangelo, A., Dell'Acqua, R., Maillard, M., Bossolasco, S., Cinque, P., Lazzarin, A., Castagna, A., & Gianotti, N. (2020). Retrospective study on the outcome of two-drug regimens based on dolutegravir plus one reverse transcriptase inhibitor in virologically-suppressed HIV-infected patients. *International journal of antimicrobial agents*, 55(3), 105893. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105893>

Hidalgo-Tenorio, C., Cortés, L. L., Gutiérrez, A., Santos, J., Omar, M., Gálvez, C., Sequera, S., Jesús, S. E., Téllez, F., Fernández, E., García, C., & Pasquau, J. (2019). DOLAMA study: Effectiveness, safety and pharmaco-economic analysis of dual therapy with dolutegravir and lamivudine in virologically suppressed HIV-1 patients. *Medicine*, 98(32), e16813. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016813>

Hidalgo-Tenorio, C., Pasquau, J., Vinuesa, D., Ferra, S., Terrón, A., SanJoaquín, I., Payeras, A., Martínez, O. J., López-Ruz, M. Á., Omar, M., de la Torre-Lima, J., López-Lirola, A., Palomares, J., Blanco, J. R., Montero, M., & García-Vallecillos, C. (2022). DOLAVI Real-Life Study of Dolutegravir Plus Lamivudine in Naive HIV-1 Patients (48 Weeks). *Viruses*, 14(3), 524. <https://doi.org/10.3390/v14030524>

Hoffmann, C., Welz, T., Sabranski, M., Kolb, M., Wolf, E., Stellbrink, H. J., & Wyen, C. (2017). Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV medicine*, 18(1), 56–63. <https://doi.org/10.1111/hiv.12468>

Joint United Nations Programme on HIV/Aids - UNAIDS (2014). UNAIDS 90-90-90: an ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic.

Joint United Nations Programme on HIV/Aids - UNAIDS (2022). Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>

Kumar, S., & Samaras, K. (2018). The Impact of Weight Gain During HIV Treatment on Risk of Pre-diabetes, Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, and Mortality. *Frontiers in endocrinology*, 9, 705. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00705>

Latini, A., Fabbiani, M., Borghi, V., Sterrantino, G., Giannetti, A., Lorenzini, P., Loiacono, L., Ammassari, A., Bellagamba, R., Colafigli, M., D'Ettoire, G., Di Giambenedetto, S., Antinori, A., & Zaccarelli, M. (2016). Switching to boosted protease inhibitor plus a second antiretroviral drug (dual therapy) for treatment simplification: a multicenter observational study. *BMC infectious diseases*, 16(1), 401. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1703-z>

Luque-Fernandez, M. A., Van Cutsem, G., Goemaere, E., Hilderbrand, K., Schomaker, M., Mantangana, N., Mathee, S., Dubula, V., Ford, N., Hernán, M. A., & Boule, A. (2013). Effectiveness of patient adherence groups as a model of care for stable patients on antiretroviral therapy in Khayelitsha, Cape Town, South Africa. *PLoS one*, 8(2), e56088. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056088>

Maggiolo, F., Gulminetti, R., Pagnucco, L., Digaetano, M., Benatti, S., Valenti, D., Callegaro, A., Ripamonti, D., & Mussini, C. (2017). Lamivudine/dolutegravir dual therapy in HIV-infected, virologically suppressed patients. *BMC infectious diseases*, 17(1), 215. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2311-2>

Mendoza, I., Lázaro, A., & Torralba, M. (2022). Effectiveness, Durability, and Safety of Dolutegravir and Lamivudine Versus Dolutegravir, Lamivudine, and Abacavir in a Real-Life Cohort of HIV-Infected Adults. *The Annals of pharmacotherapy*, 56(4), 412–421. <https://doi.org/10.1177/10600280211034176>

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>

Mondi, A., Fabbiani, M., Ciccarelli, N., Colafigli, M., D'Avino, A., Borghetti, A., Gagliardini, R., Cauda, R., De Luca, A., & Di Giambenedetto, S. (2015). Efficacy and safety of treatment simplification to atazanavir/ritonavir+lamivudine in HIV-infected patients with virological suppression: 144 week follow-up of the ATLaS pilot study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 70(6), 1843–1849. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv037>

Neyeloff, J. L., Fuchs, S. C., & Moreira, L. B. (2012). Meta-analyses and Forest plots using a microsoft excel spreadsheet: step-by-step guide focusing on descriptive data analysis. *BMC research notes*, 5, 52. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-52>

National Health Service - NHS (2022). Overview - HIV and AIDS. <https://www.nhs.uk/conditions/hiv-and-aids/>

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., & 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), 2051–2070. <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00522-7>

Peñafiel, J., de Lazzari, E., Padilla, M., Rojas, J., Gonzalez-Cordon, A., Blanco, J. L., Blanch, J., Marcos, M. A., Lonca, M., Martinez-Rebollar, M., Laguno, M., Tricas, A., Rodriguez, A., Mallolas, J., Gatell, J. M., & Martinez, E. (2017). Tolerability of integrase inhibitors in a real-life setting. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 72(6), 1752–1759. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx053>

Perez-Molina, J. A., Rubio, R., Rivero, A., Pasquau, J., Suárez-Lozano, I., Riera, M., Estébanez, M., Palacios, R., Sanz-Moreno, J., Troya, J., Mariño, A., Antela, A., Navarro, J., Esteban, H., Moreno, S., & GeSIDA 7011 Study Group (2017). Simplification to dual therapy (atazanavir/ritonavir+lamivudine) versus standard triple therapy [atazanavir/ritonavir+two nucleos(t)ides] in virologically stable patients on antiretroviral therapy: 96 week results from an open-label, non-inferiority, randomized clinical trial (SALT study). *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 72(1), 246–253. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw379>

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, A., Alejos, B., Yllescas, M., Arribas, J. R., ... DUAL-GESIDA-8014-RIS-EST45 Study Group (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*, 65(12), 2112–2118. <https://doi.org/10.1093/cid/cix734>

Punekar, Y. S., Parks, D., Joshi, M., Kaur, S., Evitt, L., Chounta, V., Radford, M., Jha, D., Ferrante, S., Sharma, S., Van Wyk, J., & de Ruiter, A. (2021). Effectiveness and safety of dolutegravir two-drug regimens in virologically suppressed people living with HIV: a systematic literature review and meta-analysis of real-world evidence. *HIV medicine*, 22(6), 423–433. <https://doi.org/10.1111/hiv.13050>

Raffi, F., Rachlis, A., Stellbrink, H. J., Hardy, W. D., Torti, C., Orkin, C., Bloch, M., Podzamczar, D., Pokrovsky, V., Pulido, F., Almond, S., Margolis, D., Brennan, C., Min, S., & SPRING-2 Study Group (2013). Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet (London, England)*, 381(9868), 735–743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61853-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61853-4)

Romanelli, R. M., Pinto, J. A., Melo, L. J., Vasconcelos, M. A., & Pereira, R. (2006). Effectiveness of dual and triple antiretroviral therapy in the treatment of HIV-infected children. *Jornal de pediatria*, 82(4), 260–265. <https://doi.org/10.2223/JPED.1505>

Salter, M. L., Lau, B., Go, V. F., Mehta, S. H., & Kirk, G. D. (2011). HIV infection, immune suppression, and uncontrolled viremia are associated with increased multimorbidity among aging injection drug users. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 53(12), 1256–1264. <https://doi.org/10.1093/cid/cir673>

Soriano, V., Fernandez-Montero, J. V., Benitez-Gutierrez, L., Mendoza, C., Arias, A., Barreiro, P., Peña, J. M., & Labarga, P. (2017). Dual antiretroviral therapy for HIV infection. *Expert opinion on drug safety*, 16(8), 923–932. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1343300>

Stroup, D. F., Berlin, J. A., Morton, S. C., Olkin, I., Williamson, G. D., Rennie, D., Moher, D., Becker, B. J., Sipe, T. A., & Thacker, S. B. (2000). Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*, 283(15), 2008–2012. <https://doi.org/10.1001/jama.283.15.2008>

Tan, M., Johnston, S., Nicholls, J., & Gompels, M. (2019). Dual therapy with renally adjusted lamivudine and dolutegravir: a switch strategy to manage comorbidity and toxicity in older, suppressed patients?. *HIV medicine*, 20(9), 634–637. <https://doi.org/10.1111/hiv.12781>

Teira, R., Diaz-Cuervo, H., Aragão, F., Castaño, M., Romero, A., Roca, B., Montero, M., Galindo, M. J., Muñoz-Sánchez, M. J., Espinosa, N., Peraire, J., Martínez, E., de la Fuente, B., Domingo, P., Deig, E., Merino, M. D., Geijo, P., Estrada, V., Sepúlveda, M. A., García, J., ... Currán, A. (2022). Shorter Time to Discontinuation Due to Treatment Failure in People Living with HIV Switched to Dolutegravir Plus Either Rilpivirine or Lamivudine Compared with Integrase Inhibitor-Based Triple Therapy in a Large Spanish Cohort. *Infectious diseases and therapy*, 11(3), 1177–1192. <https://doi.org/10.1007/s40121-022-00630-y>

Wamalwa, D. C., Farquhar, C., Obimbo, E. M., Selig, S., Mbori-Ngacha, D. A., Richardson, B. A., Overbaugh, J., Egondi, T., Inwani, I., & John-Stewart, G. (2009). Medication diaries do not improve outcomes with highly active antiretroviral therapy in Kenyan children: a randomized clinical trial. *Journal of the International AIDS Society*, 12, 8. <https://doi.org/10.1186/1758-2652-12-8>

World Health Organization - WHO (2022). Health topics. HIV/AIDS. https://www.who.int/health-topics/hiv-aids#tab=tab_1