

Tamyres dos Santos Vieira¹,
Isabela dos Santos Vieira²,
Matheus Bresser³,
Letícia Coutinho Lopes Moura¹,
Marcos de Assis Moura^{1,3}

¹Faculdade de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - Suprema, Juiz de Fora, MG.

²Centro de Ensino Superior de Valença, CESVA/FAA - Valença, RJ.

³Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF, Juiz de Fora, MG.

✉ **Marcos Moura**
Rua Irineu Marinho, 51
CEP: 36021-580
Juiz de Fora - MG
✉ marcosmoura11@gmail.com

RESUMO

Os inibidores da integrase são a mais nova classe de antirretroviral aprovada, que agem impedindo a incorporação do DNA do HIV no genoma do linfócito T CD4+ (LTCD4+) do hospedeiro, limitando a propagação do vírus. O Dolutegravir e o inibidor da integrase mais moderno e como os demais inibidores apresenta de alta performance, boa tolerância; alta barreira genética para mutações de resistência, além de apresentar eficácia em pacientes já submetidos a tratamento antirretroviral anterior. Neste contexto o presente estudo trata-se de um estudo de revisão bibliográfica realizada de janeiro a junho de 2018, de artigos científicos de artigos científicos que abordam aspectos exclusivos do dolutegravir na terapia antirretroviral em comparação com outros esquemas terapêuticos. Concluindo que o tratamento com dolutegravir apresenta como principais vantagens à rápida supressão virológica; boa tolerância e alta barreira genética para mutações de resistência.

Palavras-chave: HIV, terapia antirretroviral de alta atividade, síndrome de imunodeficiência adquirida, carga viral, dolutegravir

ABSTRACT

Integrase inhibitors are the newest class of approved antiretroviral drugs that act by preventing the incorporation of HIV DNA into the CD4 + T lymphocyte (LTCD4 +) genome of the host, limiting the spread of the virus. Dolutegravir and the most modern integrase inhibitor and like the other inhibitors presents high performance, good tolerance; high genetic barrier for resistance mutations, in addition to being effective in patients already submitted to previous antiretroviral treatment. In this context, the present study is a bibliographical review study conducted from January to June, 2018, of scientific papers on scientific articles dealing with exclusive aspects of dolutegravir in antiretroviral therapy compared to other therapeutic regimens. Concluding that dolutegravir treatment has the main advantages of rapid virological suppression; good tolerance and high genetic barrier for resistance mutations.

Keywords: HIV, high activity antiretroviral therapy, acquired immunodeficiency syndrome, viral load, dolutegravir

Submetido: 04/12/2018
Aceito: 14/02/2019

INTRODUÇÃO

Os primeiros casos da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) foram relatados em 1981, sendo o vírus HIV isolado pela primeira vez em 1983. A partir desse período a incidência de pessoas infectadas cresceu muito; e por isso, nas últimas décadas, houve um grande avanço nas pesquisas, principalmente, referente aos tratamentos da AIDS (FERREIRA et al., 2012; FERREIRA E DA SILVA, 2012; SAMJI et al., 2013).

Desde 1996 a terapia antirretroviral de alta potência, contendo três drogas ativas de pelo menos duas classes diferentes, tem sido o padrão de tratamento para o HIV em todo o mundo (CAHN et al., 2017). Portanto, a expansão do acesso à terapia antirretroviral (TARV) tem sido o principal responsável pelo declínio de 38% na incidência do HIV e redução de 35% na mortalidade associada à AIDS desde 2000 (FERREIRA et al., 2012; FERREIRA E DA SILVA, 2012; CAHN et al., 2017).

Vários fármacos antirretrovirais foram desenvolvidos e associações diversas têm sido testadas para melhorar a aderência dos pacientes aos tratamentos, sobretudo para que novas formas de resistência não emirjam (GANDHI E GANDHI, 2014; KANDEL E WALMSLEY, 2015). Há uma busca enorme por medicamentos que tragam benefícios aos pacientes, como: melhora progressiva da longevidade e da qualidade de vida dos portadores desse vírus (FERREIRA E DA SILVA, 2012; SAMJI et al., 2013).

A TARV prolongou o tempo de vida média dos indivíduos infectados pelo vírus do HIV, aumentando assim o número de comorbidades associadas à infecção (GANDHI; GANDHI, 2014; KANDEL; WALMSLEY, 2015; ROJAS et al., 2016). Essas potenciais comorbidades exigem o desenvolvimento e incorporação de medicamentos com poucas interações medicamentosas, toxicidade reduzida, alta barreira genética, baixa carga de comprimidos e redução de custos (KANDEL; WALMSLEY, 2015; ROJAS et al., 2016; SHUBBER et al., 2016). Dessa forma, o desenvolvimento de novos fármacos além das classes de medicamentos mais antigas, tais como: Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo ou nucleotídeo (ITRN); Inibidores de transcriptase reversa não-nucleosídeos (ITRNNs) ou Inibidores da protease (IPs), têm sido essenciais no tratamento da doença, alcançando cerca de 90% no sucesso da terapia (KATLAMA; MURPHY, 2012).

Os inibidores integrase (INI) são a mais nova classe de antirretroviral aprovada pela Food Drug Administration (FDA) para o tratamento ambulatorial do HIV, com base em seus perfis de eficácia e segurança (WALMSLEY et al., 2013), atuam sobre a enzima integrase do HIV – uma das três enzimas essenciais à replicação do vírus –, impedindo que ocorra o processo de integração do DNA viral ao genoma da célula hospedeira (HAZUDA et al., 2009). Mais especificamente, os INIs são responsáveis pelo bloqueio do processo de transferência da fita de DNA viral, cujos grupos hidroxila 3' formados pelo complexo de pré-integração

deveriam ser covalentemente ligados aos grupos fostato 5' do DNA da célula hospedeira expostos pela ação da própria enzima viral em questão (GANDHI; GANDHI, 2014). A interrupção da ligação do DNA viral ao DNA hospedeiro é possibilitada pela quelação dos dois cátions metálicos divalentes presentes no sítio ativo da integrase (HAZUDA et al., 2009; MIN et al., 2010). Assim, o sítio ativo é ocupado e a enzima se desliga das extremidades 3' de DNA viral, paralisando o processo de integração (KATLAMA; MURPHY, 2012; SHAH et al., 2014).

Além disso, os inibidores de integrase são eficazes contra casos de resistência à outras drogas como: inibidoras da transcriptase reversa; da transcriptase reversa não-nucleosídicos; da protease e de fusão (KATLAMA; MURPHY, 2012; SHAH et al., 2014).

O Raltegravir (RAL) e o Elvitegravir (EVG) foram os primeiros utilizados no tratamento de pacientes portadores do HIV, mais recentemente o Dolutegravir (DTG) (KANDEL; WALMSLEY, 2015; CID-SILVA et al., 2017). O DTG que em 2018 foi incluído no esquema principal da terapia antirretroviral no Brasil é uma evolução dos inibidores da integrase, devido a sua superioridade em relação as gerações anteriores em relação à potência antirretroviral; posologia, efeitos colaterais e barreira genética à resistência (KATLAMA; MURPHY, 2012). Nesse contexto o presente estudo tem como objetivo revisar os principais artigos científicos encontrados na literatura que abordam o tratamento de pacientes HIV positivos com Dolutegravir.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica tipo narrativa realizada de janeiro a junho de 2018, nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (LILACS, MEDLINE, SciELO). Os descritores utilizados foram: HIV; Terapia Antirretroviral de Alta Atividade; Síndrome de Imunodeficiência Adquirida; Carga Viral; Dolutegravir. Foram utilizados os operadores booleanos AND, OR, e NOT cruzando-se os descritores anteriormente relacionados nas bases de dados citadas. No estudo foram selecionados 35 manuais técnicos, artigos originais e revisões bibliográficas como critério de inclusão aquelas que tratavam do uso terapêutico do Dolutegravir, excluindo estudos com mais antigos, reunindo uma coorte dos últimos dez anos, que abordasse em total ou parte dos descritores selecionados.

RESULTADOS

O primeiro inibidor da integrase (INI) foi aprovado pela Food Drug Administration (FDA) em 2007, sendo denominado Raltegravir (KATLAMA; MURPHY, 2012; SHAH et al., 2014). Os dados da literatura demonstram efeito antiviral significativo dos INIs em relação às classes de antirretrovirais (ARVs) anteriores (GRINSZTEJN et al., 2007; STEIGBIGEL et al., 2008). Cerca de 60% dos pacientes com vírus multirresistentes

alcançaram carga viral (CV) indetectável e pacientes virgens de tratamento, mais de 80% deles, tiveram resultado similar quando inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo ou nucleotídeo (ITRNs) eram associados ao tratamento. (MARKOWITZ et al., 2007; LENNOX et al., 2009).

O segundo inibidor de integrase aprovado foi o Elvitegravir (EVG), em 2012, administrado em dose única e associado ao farmacocinético cobicistate (SHAH et al., 2014). Portanto, tanto RAL como EVG desde então, formam um grupo dos inibidores de integrase de primeira geração, caracterizado: (1) rápida inibição da replicação viral com efeito máximo alcançado entre a oitava e a décima segunda semana; (2) alta potência antiviral para vírus resistentes às classes de agentes antirretrovirais já existentes; (3) perfil de alta tolerabilidade e (4) livre de quaisquer efeitos metabólicos indesejáveis como dislipidemia, lipodistrofia ou intolerância à glicose (KATLAMA; MURPHY, 2012).

No entanto, é importante ressaltar que ambos Raltegravir e Elvitegravir apresentam limitações posológicas, além de baixa barreira genética para resistência – cerca de 50% de aparecimento de mutações de resistência em pacientes com replicação viral persistente em regimes de tratamentos com essas drogas (KATLAMA; MURPHY, 2012; RAFFI et al., 2013; CAHN et al., 2017). Portanto, esse fato levou a criação de uma nova droga de dose única – o Dolutegravir (DTG) – sem necessidade de associações farmacológicas para garantia de seus efeitos, com barreira genética mais elevada e eficaz no tratamento de vírus resistentes aos inibidores de integrase de primeira geração (KOBAYASHI et al., 2011).

O dolutegravir foi projetado para apresentar: 1) alta potência antirretroviral; 2) baixa dose de ligamento; 3) administrado uma vez por dia sem reforço farmacológico; 4) perfil de resistência melhorado com maior barreira genética à resistência (KATLAMA; MURPHY, 2012). Essa droga mantém sua eficácia mesmo na presença de mutações associadas ao RAL e/ou EVG, por isso é considerada como um inibidor de integrase de segunda geração (RATHBUN et al., 2014).

Mesplede; Wainberg (2014) sugeriram que aproximadamente 88% dos pacientes HIV positivo tratados, em ensaios clínicos, com dolutegravir atingiram um número menor de 50 cópias de RNAviral/mL; comprovando a supressão da carga viral. Os pesquisadores também demonstraram que nenhum desses pacientes, tanto os virgens de tratamento quanto os com experiência antirretroviral, apresentou mutação relacionada à resistência das drogas utilizadas em conjunto com dolutegravir (TODD et al., 2017).

Em relação à eficácia do dolutegravir pode-se citar sua alta potência antiviral para os vírus tipo selvagem e os resistentes a antirretrovirais. Essa droga possui

inibição muito rápida da replicação viral bem como barreira genética superior a outros regimes contendo inibidores de integrase de primeira geração (KATLAMA; MURPHY, 2012; KANDEL; WALMSLEY, 2015).

Relatos na literatura evidenciaram em pacientes infectados com vírus que acumulam mutações de resistência uma menor possibilidade de o dolutegravir apresentar resistência cruzada com inibidores de integrase de primeira geração (Eron et al., 2013). Contudo, a análise dos casos de falha virológica com o uso do DTG em pacientes virgens de tratamento não apontaram mutações de resistência (MESPLEDE; WAINBERG, 2014).

Desde 2017, o DTG foi escolhido, no Brasil, para o tratamento de primeira linha em pacientes HIV positivo; por apresentar: alta barreira genética, alta eficácia e segurança, independentemente da carga viral ou quantidade de LTCD4+ encontrados (WALMSLEY et al., 2013; CASTAGNA et al., 2014; MOLINA et al., 2015; CAHN et al., 2017; CID-SILVA et al., 2017). Outras vantagens no tratamento com o DTG é a sua pouca interferência com comorbidades e a maior tolerância dos pacientes frente aos inibidores de protease potenciados (ROJAS et al., 2016).

As principais causas de resistência às drogas inibidoras da enzima integrase encontrada no vírus HIV são as mutações pontuais no gene relativo a essa enzima (SHAH et al., 2014). As mutações mais comuns observadas em decorrência da utilização de RAL (N155H, Q148H/K/R e Y143C/H/R) estão, geralmente, associadas às falhas virológicas bem como a baixa suscetibilidade ao próprio medicamento, e este sendo utilizado continuamente pode gerar mutações adicionais (SONG et al., 2012).

Foi demonstrado que o DTG é o único medicamento para o HIV que não apresenta mutações de resistência no uso clínico, pois ele se liga a enzima integrase do vírus por um longo período, diminuindo a capacidade de replicação viral (CASTAGNA et al., 2014; MESPLEDE; WAINBERG, 2014; CID-SILVA et al., 2017). Além disso, dolutegravir não revelou inibição ou indução do citocromo P450, sugerindo baixo potencial para interações com outros fármacos (RAFFI et al., 2013).

DISCUSSÃO

Dados referentes a incidência global de descontinuações de dolutegravir demonstraram que 8,5% dos pacientes deixam o tratamento, principalmente por: distúrbios neuropsiquiátricos, desconforto gastrointestinal, comprometimento da função renal, e toxicidade hematológica (KANDEL; WALMSLEY, 2015; CAHN et al., 2017; CID-SILVA et al., 2017; TODD et al., 2017; FERRER et al., 2018). Excluindo a toxicidade e intolerância ao DTG cerca de 2% dos pacientes trocaram a terapia por razões atribuídas a: custo, aderência inadequada ou interações

medicamentosas (FERRER et al., 2018).

As reações adversas graves foram observadas em apenas 1% dos pacientes (CURTIS et al., 2014), portanto, essa droga possui um bom grau de tolerabilidade (RATHBUN et al., 2014). Os eventos adversos mais comumente relatados na associação DTG, Abacavir (ABC) e Lamivudina (3TC) são: diarreia, faringite, náusea, dor de cabeça, fadiga e insônia (WALMSLEY et al., 2013). Todd et al. (2017) observaram em seu estudo que 13% dos pacientes apresentando efeitos intoleráveis, como: insônia, tristeza, e ansiedade teriam a necessidade de troca do DTG por outro inibidor da integrase e até mesmo por um inibidor de protease.

Estudos randomizados e controlados sugerem que o DTG esteja associado a uma incidência de aproximadamente 90% de eventos adversos leves, como: cefaleia, diarreia, náuseas, além disso, esses não estão totalmente relacionados ao medicamento e são temporários (KANDEL; WALMSLEY, 2015). Os resultados de meta-análise apontam que o DTG apresenta menos eventos adversos em comparação com: Atazanavir/r (ATV/r); RTV; lopinavir/r (LPV/r); EFZ; porém nenhuma diferença em relação ao RAL; EVG ou Darunavir (DRV) (PATEL et al., 2011).

Pessoas, pré-tratadas contendo carga viral menor que 50 cópias/mL, que iniciaram a medicação com dolutegravir obtiveram resultado semelhante em relação à supressão viral quando comparados com os indivíduos medicados com EVG/ Cobicistat (COBI) (CID-SILVA et al., 2017). Boswell et al. (2018) demonstraram que 36 pacientes ao serem tratados com terapia dupla de DTG com 3TC, apresentaram carga viral menor que 50 cópias/mL em 24 semanas. Esses resultados também foram descritos em outros trabalhos, porém utilizando como tratamento a associação do dolutegravir com Maraviroc (MVC) no mesmo período (CUFFE et al., 2015; BOSWELL et al., 2018).

Pesquisadores sugeriram que a terapia com dolutegravir e ABC é melhor do que a utilização de EFV, 3TC e tenofovir (TDF), além disso, possui taxas semelhantes de eficácia quando comparado com outros inibidores de integrase (WALMSLEY et al., 2013). Foi observado que a proporção de pacientes, com carga viral menor que 50 cópias/ml e tratados com RAL/DTG, aumentaram drasticamente em quatro semanas, permanecendo estável na oitava semana (RAFFI et al., 2013; CAHN et al., 2017).

Vários estudos comparativos com outros antirretrovirais demonstraram a eficácia estatisticamente superior de esquemas contendo o dolutegravir. Observou-se que indivíduos medicados com dolutegravir associado ao ABC e 3TC apresentaram resultado do tratamento superior, em 96 semanas, quando comparados com aqueles que utilizaram a combinação de EFV, TDF e emtricitabina (FTC) (WALMSLEY et al., 2013; MOLINA et al., 2015). Também foi relatado que pacientes virgens de tratamento ao serem medicados com dolutegravir não desenvolveram nenhuma resistência a mutações na integrase ou transcriptase reversa (MOLINA et al., 2015). Outros achados mostraram que pacientes os quais iniciaram o tratamento com

dolutegravir apresentando carga viral elevada obtiveram uma melhor resposta terapêutica em comparação com indivíduos medicados com Darunavir (DRV) (MOLINA et al., 2015).

Pesquisadores não identificaram diferenças significativas ao avaliarem a recuperação da contagem de células LTCD4+ em pacientes tratados com dolutegravir associado ao ABC/3TC em comparação a indivíduos medicados com EFV/TDF/FTC (WALMSLEY et al., 2013; CUFFE et al., 2015). De forma geral, o tratamento com dolutegravir, em doze semanas, provoca um aumento na contagem média de células LTCD4+ associado a uma carga viral indetectada (TODD et al., 2017).

O estudo de fase IIB SPRING-1 comparou a eficácia de DTG ao EFV em pacientes sem tratamento anterior ao HIV e demonstrou que 66% dos pacientes que receberam DTG apresentaram supressão viral na 4ª semana, frente a apenas 18% dos tratados com EFZ (Van Lunzen et al., 2012). Observou-se que indivíduos medicados com dolutegravir atingiram 90% de supressão viral, na 48ª semana, enquanto aqueles tratados com efavirenz obtiveram 82% de supressão viral (VAN LUNZEN et al., 2012; CASTAGNA et al., 2014). Contudo, as taxas de supressão viral na 96ª semana apesar de demonstrar uma superioridade do DTG, não foram tão diferentes estatisticamente entre as dosagens de DTG (88%) e EFZ (72%) (STELLBRINK et al., 2013).

Diversos estudos clínicos apontam a eficácia e segurança do tratamento com dolutegravir tanto em pacientes anteriormente já medicados quanto nos virgens de tratamento (VAN LUNZEN et al., 2012; ERON et al., 2013; RAFFI et al., 2013; STELLBRINK et al., 2013; WALMSLEY et al., 2013; CAHN et al., 2017). Além disso, o dolutegravir é o primeiro antirretroviral que demonstrou ser superior tanto ao RAL, nos pacientes previamente tratados, como ao EFV, nos pacientes sem tratamento anterior (RAFFI et al., 2013).

O estudo de fase III SAILING avaliou a eficácia e segurança de DTG em comparação a RAL nos pacientes que já passaram por tratamentos para HIV e que apresentavam resistência pelo menos a duas classes de medicamentos antirretrovirais – sem utilização anterior de inibidores de integrase. Nesse trabalho demonstrou-se que pacientes ao serem tratados com DTG tiveram supressão virológica superior (71%) em comparação com indivíduos medicados com raltegravir (64%), independentemente dos regimes de suporte administrados (CAHN et al., 2017).

A análise do perfil de resistência de dolutegravir em comparação com os inibidores de integrase de primeira geração demonstrou a ocorrência de falha em 5% dos usuários de DTG frente a 8% dos pacientes medicados com RAL (RAFFI et al., 2013). Autores sugerem que não houve casos de mutações de resistência a nenhum dos fármacos inibidores de integrase entre a 48ª e 96ª semanas do estudo SPRING-1 (VAN LUNZEN et al., 2012; STELLBRINK et al., 2013). Estudos, realizados em pacientes já experimentados, demonstraram que a taxa de falha virológica decorrentes do

tratamento antirretroviral e também associada a mutações relativas a enzima integrase foi consideravelmente inferior entre os usuários de DTG (1,1%) em comparação ao RAL (4,7%) (CAHN et al., 2017). Por outro lado, observou-se que os participantes do estudo SINGLE apresentaram taxa de falha virológica (4%) idênticas aqueles em terapia de combinação com efavirenz (WALMSLEY et al., 2013).

Pesquisadores sugerem em com fármacos mais recentes, que pacientes tratados com dolutegravir apresentaram um perfil de resistência com menor probabilidade de falha virológica quando comparados a sujeitos medicados com inibidores de integrase de primeira geração. Esse fato pôde ser constatado no estudo SPRING-2, onde somente 5% dos usuários de DTG tiveram falha virológica frente 8% dos sujeitos em terapia com raltegravir (RAFFI et al., 2013).

A taxa de falha virológica em pacientes com tratamento pregresso está associada a mutações relacionadas tanto a enzima integrase quanto ao uso de drogas antirretrovirais. Porém, observou-se que indivíduos medicados com dolutegravir apresentaram taxa de falha virológica consideravelmente inferior (1,1%, n=4) quando comparados aqueles medicados com inibidor de primeira geração (4,7%) (WALMSLEY et al., 2013).

Pacientes que possuíam mutações de resistência a medicamentos, no estudo SAILING, notou-se que a supressão de carga viral do dolutegravir foi superior ao RAL (MESPLEDE; WAINBERG, 2014). Como a capacidade do dolutegravir se ligar à enzima integrase é extremamente longa e superior a uma ligação similar realizada pelo RAL ou EVG houve maior quantidade de mutações secundárias selecionadas pelo dolutegravir, por isso os níveis gerais de resistência à fármacos aumentaram modestamente (MESPLEDE; WAINBERG, 2014).

Diante de algumas evidências, sugere-se que pacientes com resistência a inibidores de integrase de primeira geração devem ser tratados com DTG duas vezes ao dia, porém recomenda-se que esses indivíduos não utilizem regimes que contenham RAL ou EVG a fim de evitar acúmulo de novas mutações de resistência, pois pode comprometer a eficácia de DTG em uso posterior (KANDEL; WALMSLEY, 2015).

Em um estudo VIKING pôde-se verificar a aplicabilidade do uso de dolutegravir em indivíduos que apresentavam falhas no tratamento com inibidores de integrase. Nesse estudo foi analisado tanto o genótipo quanto a falha terapêutica dos pacientes que tinham resistência ao RAL e estavam sendo medicados em um período de 10 dias com doses diárias simples ou duplas de dolutegravir. Em seguida, observou-se que, na 24ª semana, 75% dos pacientes tratados com dolutegravir obtiveram carga viral indetectável frente a 41% dos indivíduos os quais utilizaram RAL como medicamento, comprovando-se assim a otimização da terapêutica de suporte (ERON et al., 2013). Outros autores mostraram que 38% dos pacientes – infectados por HIV-2 e com grande histórico de tratamento

anterior – ao serem medicados com dolutegravir também tiveram carga viral indetectada precocemente (DESCAMPS et al., 2015).

CONCLUSÕES

Baseado em todos os dados descritos na literatura conclui-se que o tratamento com dolutegravir apresenta muitas vantagens, por exemplo: (1) agrega características positivas de outros inibidores de integrase; (2) possui rápida supressão virológica; (3) pode ser administrado sem potenciadores associados; (4) oferece boa tolerância; (5) tem maior barreira genética para mutações de resistência; (6) apresenta eficácia em pacientes já submetidos a tratamento antirretroviral anterior; (7) suas interações medicamentosas são raras; e (8) favorece a adesão ao tratamento com sua administração em dose única. Além disso, a utilização do dolutegravir como terapia tornou-se uma relevante alternativa para sujeitos com resistência adquirida aos inibidores de integrase, podendo ser administrado em dose dupla sem representar risco significativo a esses pacientes.

Estudos mostraram que há poucos eventos adversos neuropsiquiátricos associados ao tratamento com dolutegravir, apesar dessa constatação é necessário realizar mais investigações sobre esse fato. Outro evento adverso sério, bem comum, relacionado a terapia com dolutegravir é o aumento, não progressivo, da creatinina sérica; porém esse não é considerado clinicamente significativo, pois não está associado à insuficiência renal.

O dolutegravir apresenta eficácia superior ao ser comparado com outros medicamentos, como: efavirenz; darunavir/ritonavir; e não inferior ao raltegravir, por isso deve ser considerado a droga de escolha para pacientes virgens. Apesar da falta de dados na literatura relacionados a populações pouco representadas em estudos clínicos, notou-se, em pacientes com experiência antirretroviral, a superioridade do tratamento com dolutegravir sobre o de raltegravir.

Ainda há poucos estudos relacionados a terapia do dolutegravir em gestante, por isso é recomendado o uso de drogas mais antigas, já experimentadas, que não apresentem efeitos colaterais importantes para a segurança tanto das mulheres grávidas como do feto.

Diante de todas essas informações descritas nessa revisão é importante ressaltar a necessidade tanto do desenvolvimento quanto da divulgação de novos testes do dolutegravir.

REFERÊNCIAS

BOSWELL, R.; FOISY, M. M.; HUGHES, C. A. Dolutegravir Dual Therapy as Maintenance Treatment in HIV-Infected Patients: A Review. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 52, n. 7, p. 681-689, jul. 2018.

- CAHN, P. et al. Dolutegravir-lamivudine as initial therapy in HIV-1 infected, ARV-naive patients, 48-week results of the PADDLE (Pilot Antiretroviral Design with Dolutegravir LamivudinE) study. **Journal of the International AIDS Society**, v. 20, n. 1, p. 21678, may. 2017.
- CASTAGNA, A. et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 210, n. 3, p. 354-62, aug. 1 2014.
- CID-SILVA, P. et al. Clinical Experience with the Integrase Inhibitors Dolutegravir and Elvitegravir in HIV-infected Patients: Efficacy, Safety and Tolerance. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 121, n. 5, p. 442-446, nov. 2017.
- CUFFE, R. et al. Missing CD4+ cell response in randomized clinical trials of maraviroc and dolutegravir. **HIV Clinical Trials**, v. 16, n. 5, p. 170-7, oct. 2015.
- CURTIS, L. et al. Dolutegravir: clinical and laboratory safety in integrase inhibitor-naive patients. **HIV Clinical Trials**, v. 15, n. 5, p. 199-208, sep./oct. 2014.
- DESCAMPS, D. et al. Dolutegravir in HIV-2-Infected Patients With Resistant Virus to First-line Integrase Inhibitors From the French Named Patient Program. **Clinical Infectious Diseases**, v. 60, n. 10, p. 1521-7, may. 2015
- ERON, J. J. et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 207, n. 5, p. 740-8, mar. 2013.
- FERREIRA, B. E.; OLIVEIRA, I. M.; PANIAGO, A. M. Quality of life of people living with HIV/AIDS and its relationship with CD4+ lymphocytes, viral load and time of diagnosis. **Brazilian Journal of Epidemiology**, v. 15, n. 1, p. 75-84, mar. 2012.
- FERREIRA, D. C.; DA SILVA, G. A. Routes to care--the itineraries of people living with HIV. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 11, p. 3087-98, nov. 2012.
- FERRER, P. E. et al. A retrospective clinical audit of general practices in Australia to determine the motivation for switch to dolutegravir/abacavir/lamivudine and clinical outcomes. **International Journal of STD & AIDS**, v. 29, n. 3, p. 300-305, mar. 2018.
- GANDHI, M.; GANDHI, R. T. Single-pill combination regimens for treatment of HIV-1 infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 3, p. 248-59, jul. 2014
- GRINSZTEJN, B. et al. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. **Lancet**, v. 369, n. 9569, p. 1261-1269, apr. 2007.
- HAZUDA, D.; IWAMOTO, M.; WENNING, L. Emerging pharmacology: inhibitors of human immunodeficiency virus integration. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 49, p. 377-94, 2009.
- KANDEL, C. E.; WALMSLEY, S. L. Dolutegravir - a review of the pharmacology, efficacy, and safety in the treatment of HIV. **Drug, Design, Development and Therapy**, v. 9, p. 3547-55, 2015.
- KATLAMA, C.; MURPHY, R. Dolutegravir for the treatment of HIV. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, v. 21, n. 4, p. 523-30, Apr 2012.
- KOBAYASHI, M. et al. In Vitro antiretroviral properties of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 55, n. 2, p. 813-21, feb. 2011
- LENNOX, J. L. et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. **Lancet**, v. 374, n. 9692, p. 796-806, sep. 5 2009.
- MARKOWITZ, M. et al. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 Integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 46, n. 2, p. 125-33, oct. 1 2007.
- MESPLEDE, T.; WAINBERG, M. A. Is resistance to dolutegravir possible when this drug is used in first-line therapy? **Viruses**, v. 6, n. 9, p. 3377-85, aug. 27 2014
- MIN, S. et al. Pharmacokinetics and safety of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor, in healthy volunteers. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 1, p. 254-8, jan. 2010.
- MOLINA, J. M. et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. **The Lancet HIV**, v. 2, n. 4, p. e127-36, apr. 2015
- PATEL, P. et al. Pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor S/GSK1349572 co-administered with acid-reducing agents and multivitamins in healthy volunteers. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 66, n. 7, p. 1567-72, jul. 2011
- RAFFI, F. et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 13, n. 11, p. 927-35, nov. 2013.
- RATHBUN, R. C. et al. Dolutegravir, a second-generation integrase inhibitor for the treatment of HIV-1 infection. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 48, n. 3, p. 395-403, mar. 2014.

ROJAS, J. et al. Dolutegravir monotherapy in HIV-infected patients with sustained viral suppression. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 71, n. 7, p. 1975-81, jul. 2016.

SAMJI, H. et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. **PLOS One**, v. 8, n. 12, p. e81355, 2013.

SHAH, B. M.; SCHAFER, J. J.; DESIMONE, J. A., JR. Dolutegravir: a new integrase strand transfer inhibitor for the treatment of HIV. **Pharmacotherapy**, v. 34, n. 5, p. 506-20, may. 2014.

SHUBBER, Z. et al. Patient-Reported Barriers to Adherence to Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLOS Medicine**, v. 13, n. 11, p. e1002183, nov. 2016.

SONG, I. et al. Effect of food on the pharmacokinetics of the integrase inhibitor dolutegravir. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 56, n. 3, p. 1627-9, mar. 2012

STEIGBIGEL, R. T. et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 4, p. 339-54, jul. 24 2008.

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. 1771-8, jul. 17 2013.

TODD, S. et al. Early clinical experience of dolutegravir in an HIV cohort in a larger teaching hospital. **International Journal of STD & AIDS**, v. 28, n. 11, p. 1074-1081, oct. 2017.

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. **The 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. 1807-18, nov. 7 2013.