

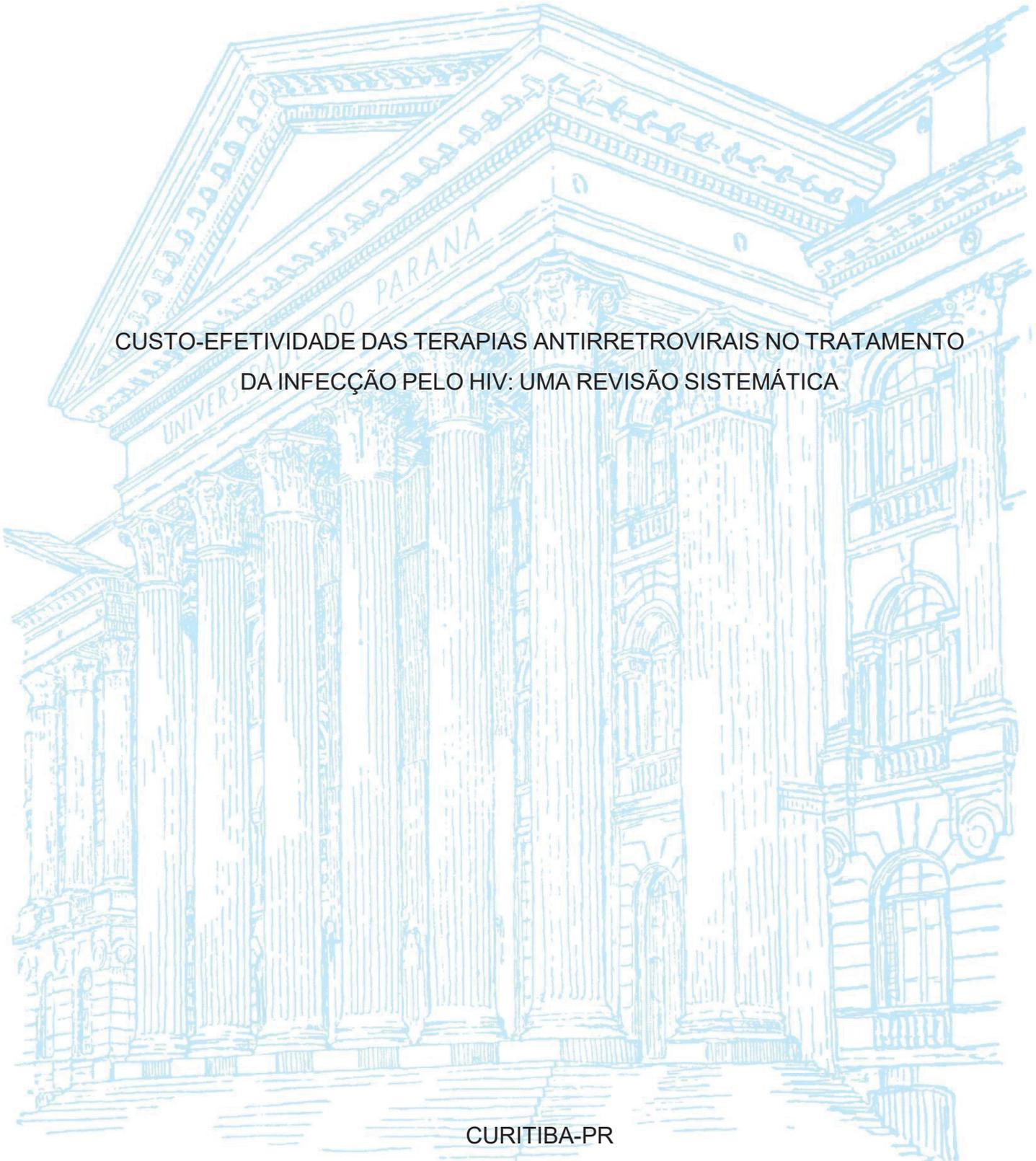
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

DIEGO RAMON DE SOUSA MARINHO

CUSTO-EFETIVIDADE DAS TERAPIAS ANTIRRETROVIRAIS NO TRATAMENTO
DA INFECÇÃO PELO HIV: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

CURITIBA-PR

2023



DIEGO RAMON DE SOUSA MARINHO

CUSTO-EFETIVIDADE DAS TERAPIAS ANTIRRETROVIRAIS NO TRATAMENTO
DA INFECÇÃO PELO HIV: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Assistência Farmacêutica.

Orientador(a): Profa. Dra. Helena Hiemisch Lobo Borba

Coorientador(a): Profa. Dra. Letícia Paula Leonart Garmatter

CURITIBA

2023

Marinho, Diego Ramon de Sousa

Custo-efetividade das terapias antirretrovirais no tratamento da infecção pelo HIV
[recurso eletrônico]: uma revisão sistemática / Diego Ramon de Sousa Marinho –
Curitiba, 2023.

1 recurso online : PDF

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Assistência
Farmacêutica. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2023.

Orientador: Profa. Dra. Helena Hiemisch Lobo Borba

Coorientador: Profa. Dra. Letícia Paula Leonart Garmatter

1. HIV. 2. Antirretrovirais. 3. Revisão sistemática. 4. Custo e análise de custo.
5. Efetividade. I. Borba, Helena Hiemisch Lobo. II. Garmatter, Letícia Paula Leonart.
III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 616.9792061

Maria da Conceição Kury da Silva CRB 9/1275

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **DIEGO RAMON DE SOUSA MARINHO** intitulada: **CUSTO-EFETIVIDADE DAS TERAPIAS ANTIRRETROVIRAIS NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO HIV: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**, sob orientação da Profa. Dra. HELENA HIEMISCH LOBO BORBA, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 25 de Agosto de 2023.

Assinatura Eletrônica

30/08/2023 16:37:10.0

HELENA HIEMISCH LOBO BORBA
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

30/08/2023 23:26:38.0

LUNARA TELES SILVA
Avaliador Externo (MINISTÉRIO DA SAÚDE)

Assinatura Eletrônica

31/08/2023 07:20:26.0

ANA CAROLINA MELCHORS
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

13/09/2023 10:50:02.0

ASTRID WIENS SOUZA
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Dedico este trabalho a todas as trabalhadoras e trabalhadores da saúde.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos brasileiros e brasileiras que financiam a educação pública de qualidade neste país e que possibilitam a realização de muitos sonhos.

Agradeço à saúde pública brasileira, que segue cuidando de todos que vivem nestas terras e que hoje tenho o privilégio de participar da construção deste maravilhoso Sistema Único de Saúde.

Agradeço imensamente a toda a minha família, com um reconhecimento especial à minha mãe, avó e tia (irmã) que me ensinaram a caminhar e que seguem sendo meu porto seguro. Ainda, à minha tia avó Fátima pela luta iniciada nos anos 80 que serviu de inspiração e impulso para a realização deste trabalho. Além disso, quero expressar toda a minha gratidão e amor à minha companheira de vida, Anica, que possibilitou de todas as formas a elaboração e conclusão deste trabalho.

Agradeço toda a atenção e ensinamentos da minha orientadora, Helena Borba, que foram inestimáveis para o desenvolvimento deste trabalho e da minha vida profissional e acadêmica.

Agradeço de coração a todas as pessoas extraordinárias com as quais tenho o privilégio de compartilhar amor e momentos especiais.

Por fim, agradeço profundamente ao povo nordestino, que me deu sangue, esperança e sentido de vida.

*Mas eu não estou interessado em nenhuma teoria
Em nenhuma fantasia, nem no algo mais
Longe o profeta do terror que a laranja mecânica anuncia
Amar e mudar as coisas me interessa mais
(BELCHIOR, 1976)*

RESUMO

A infecção causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e a síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) são questões de saúde pública mundial desde o surgimento dos primeiros casos da epidemia de HIV/aids na década de 1980. A terapia antirretroviral (TARV) garantiu um aumento significativo no tempo e na qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA). Diante da relevância do assunto e diversidade de dados disponíveis na literatura, este trabalho teve como objetivo avaliar as evidências disponíveis sobre o uso de recursos, os custos e a custo-efetividade de terapias antirretrovirais utilizadas no tratamento de PVHA. Para tal, uma revisão sistemática da literatura foi conduzida no intuito de se identificar os medicamentos antirretrovirais mais custo-efetivos, com base em evidências científicas provenientes de análises de custo-efetividade e custo-utilidade. Buscas sistemáticas foram realizadas nas bases Scopus, Web of Science e Pubmed, além de busca manual nas listas de referências dos estudos incluídos. Dois revisores, de maneira independente, realizaram a seleção dos estudos e a extração de dados dos artigos incluídos. A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada pela ferramenta *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Economic Evaluations*. Dos 4.446 registros identificados, 90 foram incluídos na revisão. Considerando as combinações de antirretrovirais da mesma classe terapêutica ou de diferentes classes, cerca de 50 esquemas de tratamento foram analisados. Entre os fármacos identificados nos estudos, a lamivudina foi o principal alvo de avaliação, seguida do dolutegravir (DTG). Destacaram-se as combinações entre lamivudina (3TC) e zidovudina (AZT), lopinavir (LPV) e ritonavir (RTV). Alguns estudos relataram a dominância da terapia atazanavir (ATV) + RTV sobre a combinação LPV + RTV, assim como a combinação darunavir (DRV) + RTV sobre a terapia LPV + RTV. Entretanto, também foi comprovada a superioridade da associação LPV + RTV em outros cenários. Em relação ao DTG, o tratamento com este fármaco foi considerado a melhor escolha em comparações individuais com: efavirenz (EFZ); raltegravir (RAL); DRV; RTV; rilpivirina (RPV); elvitegravir (EVG); cobicistat (COBI); ATV e LPV. De forma global, na avaliação da qualidade metodológica dos estudos, verificou-se que a conformidade com parâmetros analisados variou de 36% a 92%, considerando os 11 questionamentos da ferramenta de avaliação. Sendo assim, a avaliação cuidadosa das associações terapêuticas, considerando a eficácia, a qualidade de vida do paciente e os custos associados a cada tratamento antirretroviral garantem informações valiosas para aprimoramento do cuidado das PVHA e das políticas públicas relacionadas ao tema.

Palavras-chave: HIV; agentes antirretrovirais; revisão sistemática; análise de custo; custo-efetividade.

ABSTRACT

The infection caused by the human immunodeficiency virus (HIV) and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) have been global public health issues since the emergence of the first cases of the HIV/AIDS epidemic in the 1980s. Antiretroviral therapy (ART) has ensured a significant increase in the time and quality of life of people living with HIV/AIDS (PLHA). Given the relevance of the subject and the diversity of data available in the literature, this work aimed to evaluate the available evidence on the use of resources, costs and cost-effectiveness of antiretroviral therapies used in the treatment of PLHA. To this end, a systematic review of the literature was conducted with the aim of identifying the most cost-effective antiretroviral medications, based on scientific evidence from cost-effectiveness and cost-utility analyses. Systematic searches were carried out in the Scopus, Web of Science and Pubmed databases, in addition to manual searches in the reference lists of included studies. Two reviewers independently selected the studies and extracted data from the included articles. The methodological quality of the selected studies was assessed using the Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Economic Evaluations tool. Of the 4,446 records identified, 90 were included in the study. Considering combinations of antiretrovirals from the same or different therapeutic classes, around 50 treatment regimens were analyzed. Among the drugs identified in the studies, lamivudine was the main target of evaluation, followed by dolutegravir (DTG). The combinations between lamivudine (3TC) and zidovudine (AZT), lopinavir (LPV) and ritonavir (RTV) stood out. Some studies reported the dominance of atazanavir (ATV) + RTV therapy over the LPV + RTV combination, as well as the darunavir (DRV) + RTV combination over LPV + RTV therapy. However, the superiority of the LPV + RTV association in other scenarios has also been proven. Regarding DTG, treatment with this drug was considered the best choice in individual comparisons with: efavirenz (EFZ); raltegravir (RAL); DRV; RTV; rilpivirine (RPV); elvitegravir (EVG); cobicistat (COBI); ATV and LPV. Overall, when evaluating the methodological quality of the studies, it was found that compliance with analyzed parameters ranged from 36% to 92%, considering the 11 questions in the evaluation tool. Therefore, the careful evaluation of therapeutic associations, considering the effectiveness, the patient's quality of life and the costs associated with each antiretroviral treatment guarantees valuable information to improve the care of PLHA and public policies related to the topic.

Keywords: HIV; antiretroviral therapy; systematic review; cost-effectiveness; cost-utility.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – ESTRUTURA DO HIV.....	21
FIGURA 2 – CASOS DE HIV DA REGIÃO NORTE E DO BRASIL.....	23
FIGURA 3 – CASOS DE HIV DA REGIÃO NORDESTE E DO BRASIL.....	23
FIGURA 4 – CASOS DE HIV DA REGIÃO SUDESTE E DO BRASIL.....	24
FIGURA 5 – CASOS DE HIV DA REGIÃO SUL E DO BRASIL.....	24
FIGURA 6 – CASOS DE HIV DA REGIÃO CENTRO-OESTE E DO BRASIL.....	25
FIGURA 7 – COEFICIENTE DE MORTALIDADE DE AIDS POR ANO NO BRASIL.....	26
FIGURA 8 – ALGORITMO DE CLASSIFICAÇÃO DOS TIPOS DE ESTUDOS CLÍNICOS.....	33
FIGURA 9 – NOVA PIRÂMIDE DE EVIDÊNCIA.....	34
FIGURA 10 – PLANO DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	41
FIGURA 11 – ESBOÇO DA ESTRUTURA DE UM MODELO DE MARKOV.....	45
FIGURA 12 – FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DOS ESTUDOS PARA A REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	51
FIGURA 13 – CONFORMIDADE COM AS QUESTÕES DA FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA.....	79

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – MEDICAMENTOS PRECONIZADOS NO TRATAMENTO DE HIV/AIDS NO SUS.....	27
QUADRO 2 – CLASSE TERAPÊUTICA E MECANISMO DE AÇÃO DOS MEDICAMENTOS PRECONIZADOS NO TRATAMENTO DE HIV/AIDS DO	29
QUADRO 3 – PARÂMETROS DAS AVALIAÇÕES ECONÔMICAS COMPLETAS	38

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – CUSTOS DOS MEDICAMENTOS PRECONIZADOS NO TRATAMENTO DE HIV/AIDS DO SUS.....	31
TABELA 2 – TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL VERSUS AUSÊNCIA DE TRATAMENTO.....	53
TABELA 3 – COMPARAÇÕES ENTRE ITRN/ITRnt E OUTROS AGENTES ANTIRRETROVIRAIS.....	56
TABELA 4 – COMPARAÇÕES ENTRE DIFERENTES CLASSES TERAPÊUTICAS NO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL.....	60
TABELA 5 – COMPARAÇÕES ENTRE INIBIDORES DA PROTEASE E OUTROS AGENTES ANTIRRETROVIRAIS.....	63
TABELA 6 – COMPARAÇÕES ENTRE INIBIDORES DE FUSÃO E OUTROS AGENTES ANTIRRETROVIRAIS.....	70
TABELA 7 – COMPARAÇÕES ENTRE INIBIDORES DA INTEGRASE E OUTROS AGENTES ANTIRRETROVIRAIS.....	73
TABELA 8 – COMPARAÇÕES ENTRE COMBINAÇÕES DE DOSES DE AGENTES ANTIRRETROVIRAIS.....	77

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABC	Abacavir
RNA	Ácido Ribonucleico
ACB	Análise de Custo-benefício
ACE	Análise de Custo-efetividade
ACM	Análise de Custo-minimização
ACU	Análise de Custo-utilidade
AVAQ	Anos de Vida Ajustados pela Qualidade
ARV	Antirretroviral
AMSTAR	<i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i>
ATV	Atazanavir
ATV/r	Atazanavir + Ritonavir
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DRV	Darunavir
DRV/r	Darunavir + Ritonavir
VAS	Escala Visual Analógica
EQ-5D	EuroQol
CAB	Cabotegravir
COBI	Cobicistat
ddl	Didanosina
DTG	Dolutegravir
EFZ	Efavirenz
EVG	Elvitegravir
EQUATOR	<i>Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research</i>
T20	Enfuvirtida
FTC	Entricitabina
d4T	Estavudina
ETR	Etravirina
HUI	Health Utilities Index
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
HSH	Homens que fazem Sexo com Homens
IDV	Indinavir
IP	Inibidor (es) da Protease
IP/r	Inibidor (es) da Protease + Ritonavir
ITRN	Inibidor (es) da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos
ITRNN	Inibidor (es) da Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
3TC	Lamivudina
LYG	<i>Life Years Gained</i>

LYS	<i>Life Years Saved</i>
LPV	Lopinavir
LPV/r	Lopinavir + Ritonavir
MVQ	Maraviroque
MS	Ministério da Saúde
NR	Não Registrado
NFV	Nelfinavir
NVP	Nevirapina
PVHA	Pessoas vivendo com HIV/aids
OBT	<i>Optimized background therapy</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
QALY	<i>Quality-adjusted life-years</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PNDSTAIDS	Programa Nacional de DST/Aids
RAL	Raltegravir
ICER	Razão de Custo-efetividade Incremental
RS	Revisão Sistemática
RPV	Rilpivirina
ROBINS-I	<i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions</i>
RTV	Ritonavir
Aids	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde
SF-6D	<i>Short Form</i>
SG	Standard Gamble
TDF	Tenofovir
TARV	Terapia antirretroviral
TTO	<i>Time Trade-Off</i>
TPV	Tipranavir
TPV/r	Tipranavir + Ritonavir
TB	Tuberculose
ROB 2	<i>Version 2 of the Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i>
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
VIS	Vírus da Imunodeficiência Símia
ddC	Zalcitabina
AZT	Zidovudina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
2	OBJETIVOS.....	19
2.1	OBJETIVO GERAL.....	19
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICO.....	19
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	20
3.1	VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA.....	20
3.1.1	O cenário brasileiro da epidemia do HIV/aids.....	22
3.1.2	A terapia antirretroviral.....	27
3.2	AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE.....	32
3.2.1	Revisão sistemática.....	35
3.2.2	Avaliações econômicas em saúde.....	37
3.2.3	Custos.....	43
3.2.4	Taxa de desconto.....	44
3.2.5	Modelos de análise de decisão.....	44
3.2.6	Análise de sensibilidade.....	47
3.2.7	Limiar de custo-efetividade.....	48
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	48
4.1	PERGUNTA DE PESQUISA.....	49
4.2	ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	49
4.3	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	50
4.4	SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	50
4.5	EXTRAÇÃO DE DADOS.....	50
4.6	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA.....	51
4.7	SÍNTESE DOS RESULTADOS.....	51
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	51
5.1	DENTIFICAÇÃO E TRIAGEM DOS ESTUDOS.....	51
5.2	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS.....	52
5.3	COMPARAÇÕES ENTRE A REALIZAÇÃO DO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL <i>VERSUS</i> AUSÊNCIA DE TRATAMENTO.....	53
5.4	COMPARAÇÕES ENTRE ITRN/ITRNT E OUTROS AGENTES ANTIRRETROVIRAIS.....	55

5.5	COMPARAÇÕES ENTRE DIFERENTES CLASSES TERAPÊUTICAS NO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL.....	59
5.6	COMPARAÇÕES ENTRE INIBIDORES DA PROTEASE E OUTROS AGENTES ANTIRRETROVIRAIS.....	63
5.7	COMPARAÇÕES ENTRE INIBIDORES DE FUSÃO E OUTROS AGENTES ANTIRRETROVIRAIS.....	69
5.8	COMPARAÇÕES ENTRE INIBIDORES DA INTEGRASE E OUTROS AGENTES ANTIRRETROVIRAIS.....	72
5.9	COMPARAÇÕES ENTRE COMBINAÇÕES DE DOSES DE AGENTES ANTIRRETROVIRAIS.....	76
5.10	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA.....	78
5.11	LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	80
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	81
7	REFERÊNCIAS.....	83

1. INTRODUÇÃO

A síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) e a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) são questões de saúde pública mundial e seus impactos são relevantes para a economia dos países, sendo temas de destaque nos orçamentos das nações que contam com sistemas públicos de saúde¹. No início da década de 1980 foram registrados os primeiros casos de infecções causadas pelo HIV e até os dias atuais há um aumento progressivo de registros. Em torno de 70 milhões de pessoas contraíram a infecção e cerca de 50% foram a óbito².

Estima-se que, na atualidade, aproximadamente 37 milhões de indivíduos estejam vivendo com HIV/aids em todo o mundo, o que a torna uma das principais ameaças à saúde pública, especialmente em nações de baixa ou média renda. Apesar de todos os avanços conquistados nos últimos anos e da redução das taxas de infecção anual em 3%, durante o período de 2007 a 2017, a disseminação dessa infecção persiste globalmente, resultando em 1,8 milhões de novas infecções a cada ano e 1 milhão de óbitos anuais².

A terapia antirretroviral (TARV) garantiu um aumento significativo no tempo e na qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA), além dos avanços relacionados à saúde desses pacientes³. A TARV envolve diversos medicamentos que auxiliam na diminuição da morbimortalidade relacionada à infecção pelo HIV. O tratamento disponibilizado à PVHA surgiu na década de 1980, tendo como objetivo evitar o enfraquecimento do sistema imunológico do paciente⁴.

O Sistema Único de Saúde (SUS) iniciou a distribuição do antirretroviral (ARV) zidovudina em 1991, entretanto, a oferta universal e gratuita da TARV no Brasil somente foi instituída por meio da Lei nº 9.313, de 13 de novembro de 1996, a qual “Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de Aids”⁴.

Os custos da TARV para o orçamento público foram variáveis desde a sua implantação, alinhados com a expansão da demanda de tratamento. Considerando os custos diretos das últimas duas décadas com os medicamentos antirretrovirais, segundo Fernandes⁵: “O custo médio por paciente com medicamentos antirretrovirais em um período de seis meses foi de R\$ 1.077,84 e em um ano variou de R\$ 3.059,34 a R\$ 3.488,85”.

A qualidade e duração da vida de PVHA é um ponto extremamente relevante em estudos farmacoeconômicos. Os esquemas combinados de tratamento com medicamentos antirretrovirais demonstram sua efetividade ao tornar quase indetectável a carga viral em muitos pacientes, influenciando a qualidade de vida destes⁶. Atualmente, o tratamento com antirretrovirais (ARV) é recomendado tanto para pacientes sintomáticos como assintomáticos, independentemente do estado clínico apresentado ou da contagem de linfócitos T-CD4+³.

As políticas de austeridade fiscal e a diminuição dos recursos disponibilizados para o financiamento do SUS tornam a garantia ao direito à saúde universal um grande desafio⁷. Dessa forma, os estudos econômicos voltados para a área da saúde, que abordam o custo e a efetividade de tecnologias, no âmbito dos medicamentos antirretrovirais, podem auxiliar na atenuação dos problemas decorrentes da escassez orçamentária, subsidiando os tomadores de decisão com evidências robustas acerca das melhores opções terapêuticas para alocação dos recursos disponíveis.

O HIV/Aids é uma questão de saúde pública central do Brasil que segue demandando esforços para seu controle¹. A redução dos investimentos em saúde pública torna o aprimoramento dos gastos uma necessidade urgente. Os trabalhos na área da economia da saúde buscam demonstrar, por meio de evidências, como utilizar da melhor maneira possível os recursos financeiros disponíveis.

Ainda, levando em consideração os medicamentos antirretrovirais, os estudos farmacoeconômicos de custo-efetividade e custo-utilidade nessa temática geram dados preciosos ao atrelar desfechos com medidas clínicas ou de qualidade de vida a custos monetários das tecnologias analisadas.

Dessa maneira, diante da relevância do assunto, diversidade de dados disponíveis na literatura e os desafios orçamentários presentes no financiamento do SUS, fez-se necessária a condução de uma revisão sistemática para sintetizar e qualificar as informações geradas nas referidas análises farmacoeconômicas que abordam os medicamentos antirretrovirais.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar as evidências disponíveis sobre a custo-efetividade de terapias antirretrovirais utilizadas no tratamento de pessoas vivendo com HIV.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever os medicamentos antirretrovirais mais custo-efetivos com base em evidências científicas;
- Apresentar os principais parâmetros utilizados na elaboração dos estudos de custo-efetividade incluídos na revisão.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

O vírus do HIV foi descoberto como o agente causador da Aids em 1983, quando a síndrome já havia sido caracterizada dois anos antes. Estudos revelam que o referido vírus surgiu de numerosas transmissões interespecies do vírus da imunodeficiência simia (VIS), que é um agente infeccioso de primatas não humanos⁸.

A provável transmissão e origem do HIV se deu na África Ocidental e Central, locais em que o contato de humanos com macacos estava presente por diversos fatores, como a caça e comércio de carne desses primatas ou até mesmo a domesticação e a criação destes como animais de estimação⁸.

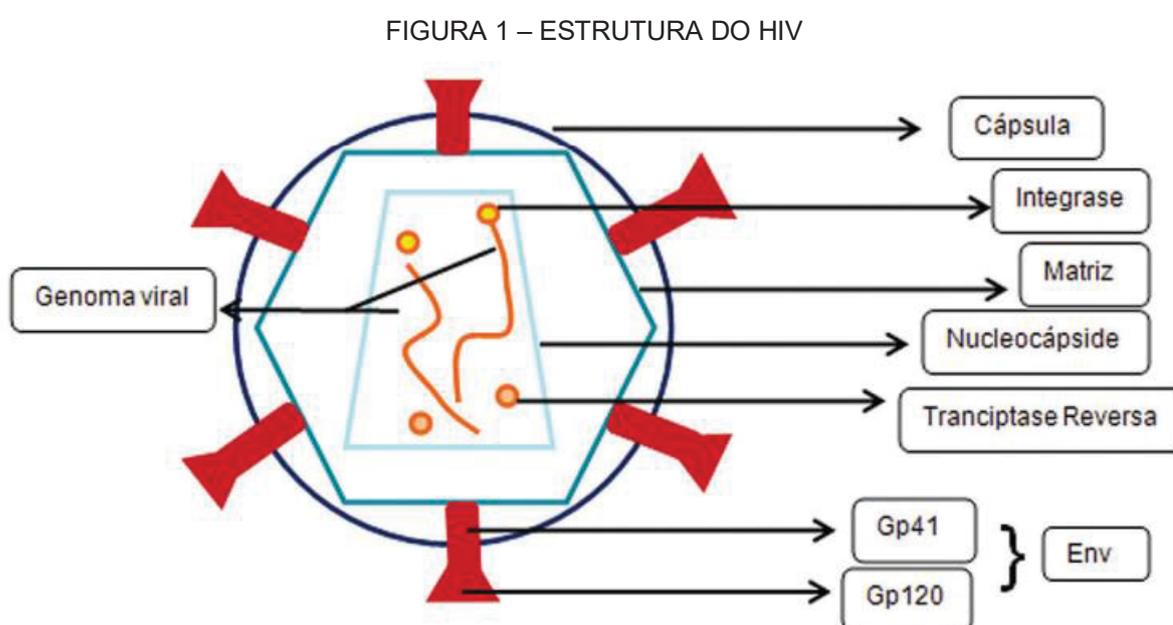
Entretanto, é recente o conhecimento acerca das desafiadoras origens evolutivas, história natural, proliferação e mutações do VIS, que possivelmente propiciaram o surgimento do HIV. Nesse contexto, destaca-se o cenário de medo e incertezas que atingiu o mundo no início da década de 1980, principalmente no subgrupo populacional de Homens que fazem Sexo com Homens (HSH), os quais, grande parte jovens, adoeceram por meio de infecções oportunistas incomuns e quadros clínicos raros⁹.

A análise dos dados históricos da epidemia de HIV revela um padrão significativo. Em 1999, o número de novos casos atingiu o seu pico, afetando aproximadamente 3 milhões de pessoas. Desde então, temos observado uma diminuição gradual, chegando a 1,8 milhão de novos casos em 2017. Além disso, em 2006, registrou-se o maior número de óbitos relacionados ao HIV, com 1,95 milhão de mortes em um único ano. No entanto, esse número também tem diminuído gradualmente, com cerca de 1 milhão de mortes em decorrência do vírus em 2017. Essa tendência de queda na incidência e mortalidade da doença resultou em um aumento constante no número total de PVHA. A prevalência subiu de 8,74 milhões de PVHA em 1990 para 39 milhões em 2023. Esses dados refletem o progresso e os desafios enfrentados na luta contra o HIV nas últimas décadas^{2,3}.

Na esfera genética, o HIV (FIGURA 1), a partir de suas mutações, diferencia-se em tipo I e tipo II, sendo que o primeiro é responsável por 90% das infecções por HIV no mundo. Ressalta-se que o HIV tipo II, além de estar menos presente entre as

populações mundiais, concentrando-se entre indivíduos da África Ocidental, leva o indivíduo infectado a um desenvolvimento mais ameno da doença¹⁰.

O HIV tipo I, majoritariamente responsável pelas infecções identificadas até os dias atuais, é dividido em 4 subtipos denominados pelas letras M, N, O e P. As descobertas de cada linhagem seguem a sequência alfabética, sendo o grupo M caracterizado no início da pandemia e o grupo P somente no ano de 2009. Assim como sua identificação inicial, o subtipo M constitui a forma pandêmica do HIV tipo I, estando presente em praticamente todos os países do mundo⁹.



FONTE: adaptado de Soares *et al* (2014).

O início da pandemia do HIV/Aids é marcado pela estigmatização dos homossexuais e dos HSH como responsáveis pela disseminação da doença, chegando a ganhar publicização as denominações “peste gay”, na sociedade em geral, e “Doença Imunológica relacionada aos Gays”, no meio científico. Esse contexto se estabelece devido ao fato que os indivíduos com a referida orientação ou prática sexual foram os maiores acometidos pela Aids⁸.

Cabe ressaltar que atualmente sabe-se que o risco de transmissão do vírus é cerca de 18 vezes maior por meio da prática do sexo anal do que através do sexo vaginal, estando alinhado com os dados supracitados acerca do público mais afetado pela doença no início da pandemia, pois também se tem conhecimento que, em média, homossexuais e HSH fazem sexo anal duas vezes mais que heterossexuais⁹.

Levando em consideração todas as investigações que seguem até os dias atuais, estima-se que o início da pandemia do HIV/AIDS nos primeiros anos da década de 1980 indica os reflexos de uma disseminação viral que já estava em curso alguns anos antes⁸.

3.1.1 O cenário brasileiro da epidemia do HIV/AIDS

Há cerca de 40 anos surgia o primeiro caso de HIV no Brasil, mais precisamente na cidade de São Paulo. Em alinhamento a esse fato, o termo 5 H's ficou socialmente conhecido ao relacionar o vírus do HIV a indivíduos Homossexuais, Hemofílicos, Haitianos, Heroinômanas (usuários de drogas injetáveis) e/ou *Hookers* (do inglês, profissionais do sexo)¹¹.

No ano de 1983, contrariando a teoria dos 5 H's, foi notificada a primeira infecção entre mulheres. Dois anos depois, em 1985, o primeiro caso de transmissão vertical do vírus do HIV foi diagnosticado. Nesse mesmo ano, surgiu o primeiro teste sorológico para diagnóstico do HIV e o Ministério da Saúde (MS) estabeleceu o Programa Nacional de DST/Aids (PNDSTAIDS), com recomendação de descentralização do enfrentamento à doença, fomentando o desenvolvimento de comissões interinstitucionais estaduais¹².

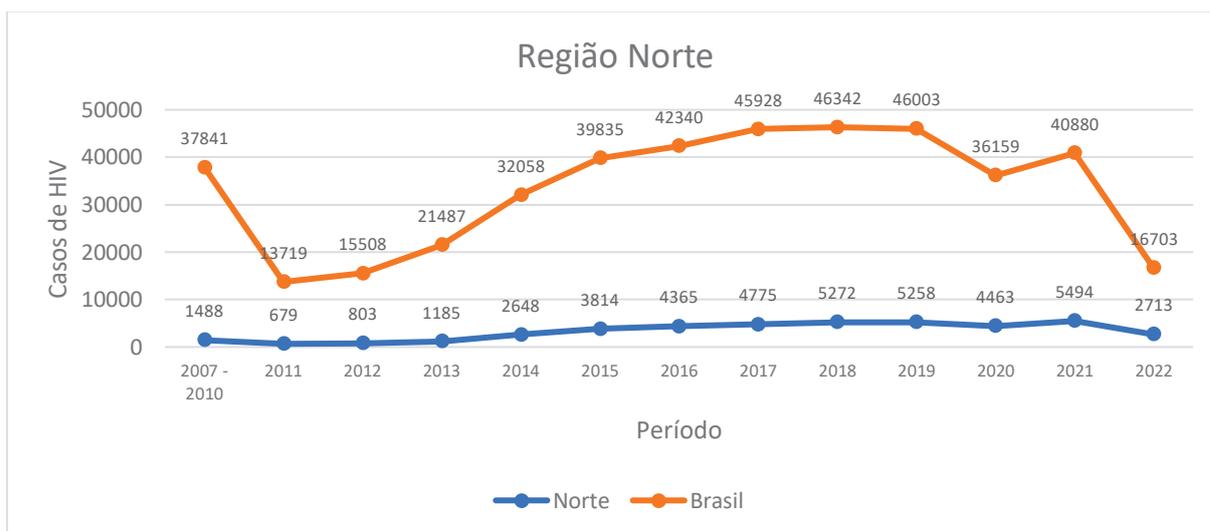
A implantação do PNDSTAIDS e o desenvolvimento de diversas ações no âmbito da Política Nacional de DST/Aids destacou o Brasil como um dos países com melhores estratégias no manejo da epidemia do HIV/Aids. Dentre os objetivos principais do referido Programa, destaca-se a ampliação do acesso ao diagnóstico, tratamento e à assistência, buscando o aprimoramento constante. Nesse contexto, três componentes estruturam o PNDSTAIDS no histórico de enfrentamento da doença no âmbito da saúde pública do Brasil¹³:

- Componente 1 - Promoção, Proteção e Prevenção;
- Componente 2 - Diagnóstico e Assistência; e
- Componente 3 - Desenvolvimento Institucional e Gestão.

A estruturação dos serviços de saúde, a descentralização das ações voltadas a essa temática e o fortalecimento jurídico por meio de marcos normativos importantes estabelecidos desde a década de 1980, contribuíram para os números epidemiológicos que o Brasil apresentou ao longo das últimas quatro décadas¹².

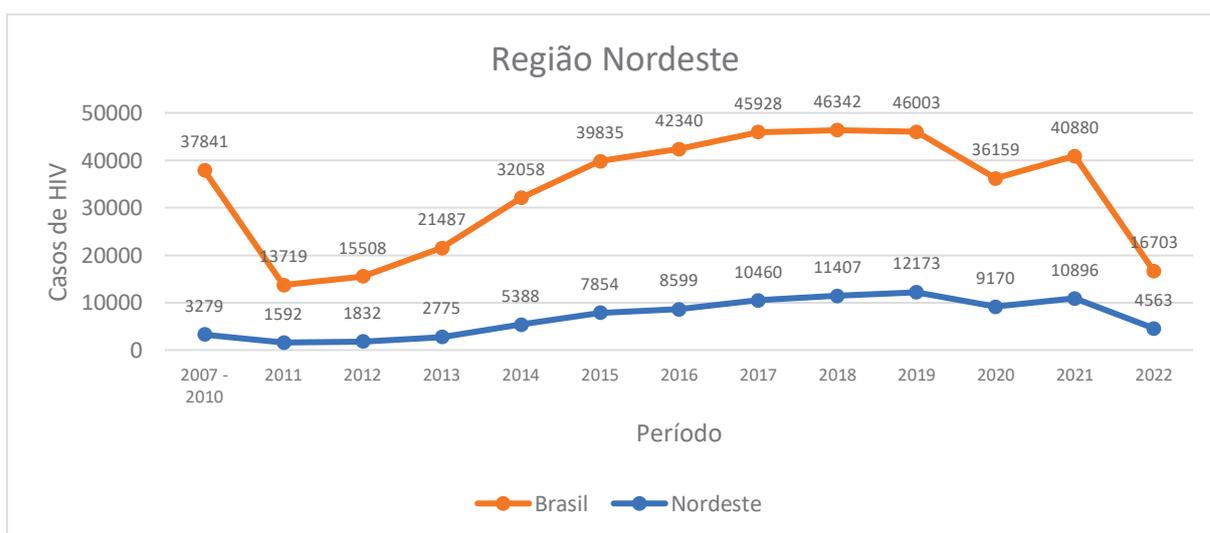
Segundo o Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2022, da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, a compilação dos casos de HIV notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), nos últimos 16 anos (de 2007 a 2022), estratificado por região de residência e por ano de diagnóstico no Brasil, apresenta os seguintes números e tendências (FIGURA 2 A 6)¹⁴:

FIGURA 2 – CASOS DE HIV DA REGIÃO NORTE E DO BRASIL



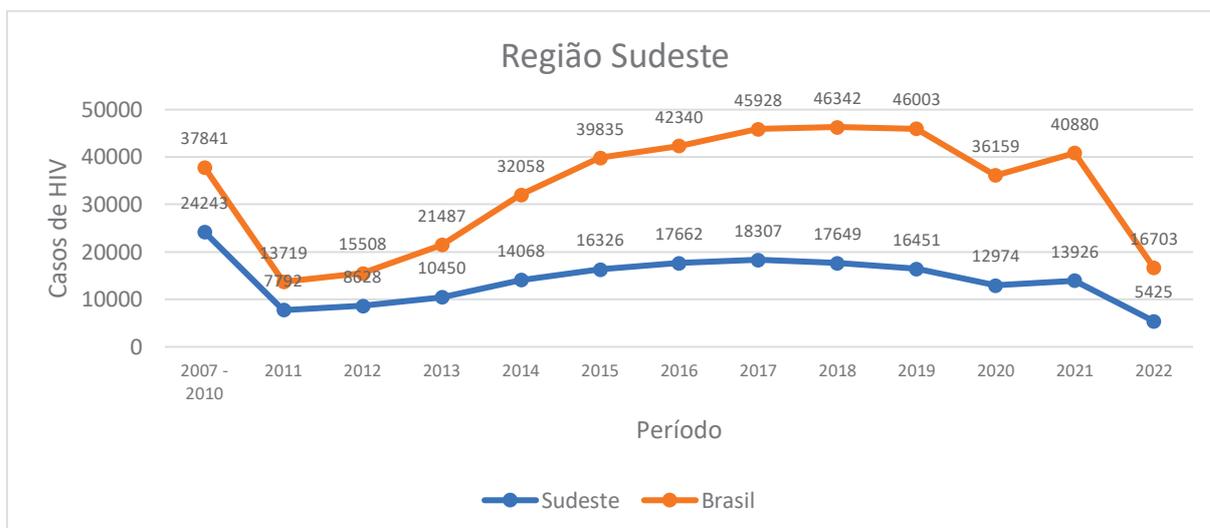
FONTE: O autor (2023).

FIGURA 3 – CASOS DE HIV DA REGIÃO NORDESTE E DO BRASIL



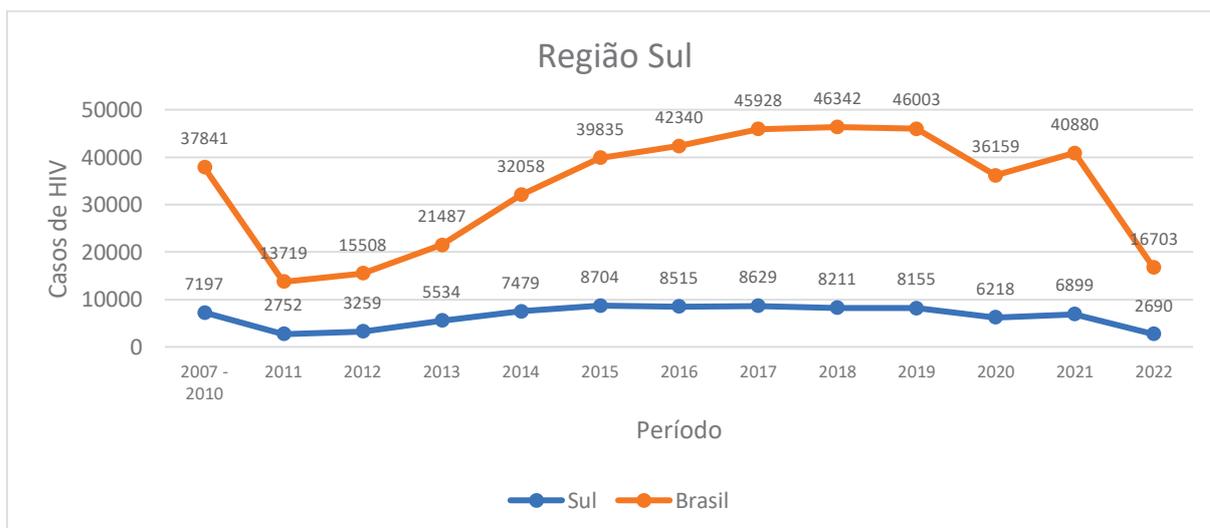
FONTE: O autor (2023).

FIGURA 4 – CASOS DE HIV DA REGIÃO SUDESTE E DO BRASIL.



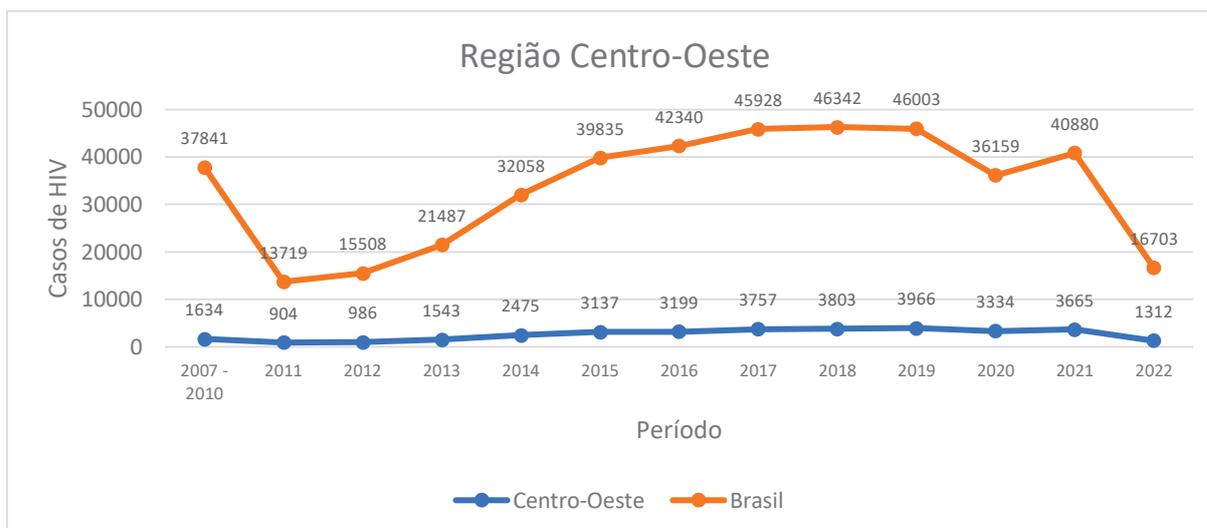
FONTE: O autor (2023).

FIGURA 5 – CASOS DE HIV DA REGIÃO SUL E DO BRASIL.



FONTE: O autor (2023).

FIGURA 6 – CASOS DE HIV DA REGIÃO CENTRO-OESTE E DO BRASIL.



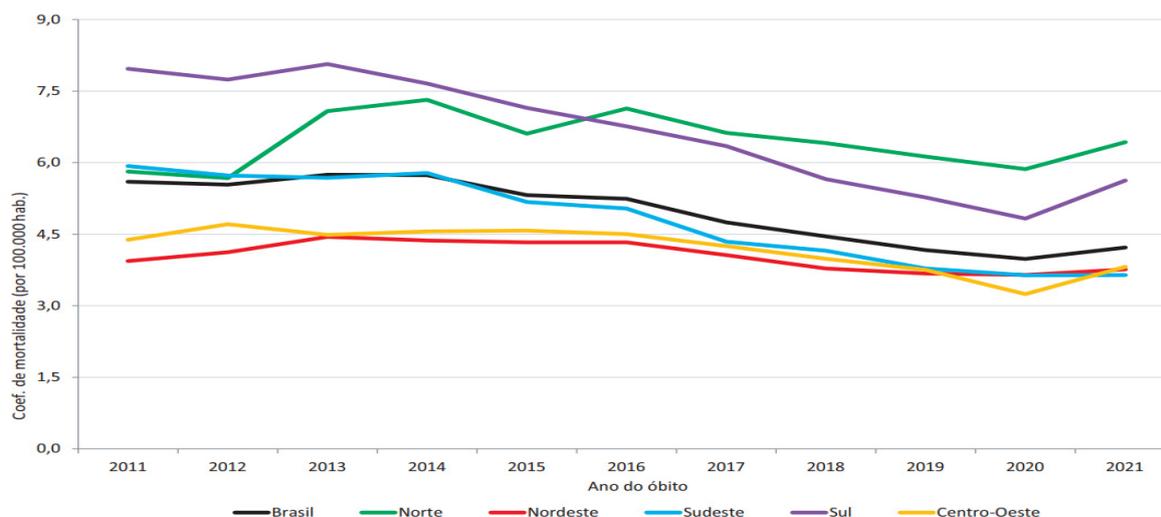
FONTE: O autor (2023).

De acordo com os gráficos expostos, nota-se um ritmo crescente de novas infecções registradas no Brasil a cada ano da última década, com uma queda no último ano. Esse resultado, segundo o Boletim Epidemiológico de HIV/AIDS de 2022, representam um aumento percentual de casos de HIV em 198%, entre 2011 e 2021¹⁴.

Cabe destacar que a curva crescente de detecção de novos casos do HIV coincide com o início da disponibilização de testes rápidos para a detecção de HIV e sífilis na Atenção Básica à Saúde, que ocorreu no ano de 2012, ampliando o acesso à testagem e ao diagnóstico dessas doenças¹⁵.

Entretanto, na contramão do percentual supracitado, os casos de AIDS diminuiram 18,5% no mesmo período mencionado, assim como os óbitos relacionados à síndrome, que também passaram por uma queda na última década, como demonstra a FIGURA 7 abaixo:

FIGURA 7 – COEFICIENTE DE MORTALIDADE DE AIDS POR ANO NO BRASIL



FONTE: Boletim Epidemiológico de HIV/AIDS de 2022.

Cabe destacar que a diminuição dos casos de AIDS e o aumento da qualidade e expectativa de vida das PVHA estão diretamente ligados à TARV e seu aprimoramento ao longo das últimas décadas. Segundo Rossi¹⁶, devido à TARV, em 1995 observava-se uma sobrevida mediana de 18 meses em adultos com Aids e apenas 1 ano depois, em 1996, essa expectativa passou para 58 meses, considerando os pacientes diagnosticados.

Ainda, conforme as bases de dados do Ministério da Saúde, de 1980 até 2022, foram detectados 1.088.536 casos de aids no Brasil. No período de 2011 a 2021, a taxa de detecção de casos de aids apresentou uma redução significativa de 26,5%, diminuindo de 22,5 casos por 100 mil habitantes para 16,5 casos por 100 mil habitantes. Em relação ao HIV, entre 2007 e junho de 2022, houve um total de 434.803 casos notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Apesar da tendência de diminuição na detecção do HIV, foram diagnosticados 40.880 novos casos somente em 2021¹⁴.

Nesse contexto, a política de ampliação do acesso ao tratamento com antirretrovirais do Ministério da Saúde tem contribuído na redução da taxa de mortalidade devido à Aids, alcançando um decréscimo de 26,4% entre os anos de 2014 e 2021¹⁴. Esses dados estão alinhados com a resposta global à epidemia de HIV/Aids, conforme verificado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), contribuindo para tornar a infecção pelo HIV uma condição de saúde crônica gerenciável¹⁷.

3.1.2 A terapia antirretroviral

Os medicamentos antirretrovirais permitiram que o HIV se convertesse em uma infecção crônica, possibilitando avanços na qualidade de vida das PVHA, assim como diminuição da mortalidade pela doença². A aprovação da referida Lei 9.313/1996 e do “Primeiro Consenso Brasileiro de Tratamento da Aids”, no mesmo ano da política de acesso aos antirretrovirais no SUS, fortalecem o cenário brasileiro na assistência à saúde da PVHA^{5,12}.

No ano de 1996, não somente a evolução das políticas brasileiras em relação ao HIV/Aids como as descobertas clínicas mundiais a respeito da TARV estabeleceram marcos importantes no tratamento das PVHA. Como exemplo, Hammer¹⁸, por meio de um ensaio clínico controlado, apresentou resultados que demonstravam a superioridade da terapia combinada na diminuição significativa da progressão da doença por HIV-1.

A terapia antirretroviral tem como principal objetivo retardar a progressão da imunodeficiência e/ou restaurar, tanto quanto possível, a imunidade, aumentando o tempo e a qualidade de vida da PVHA. No Brasil, o tratamento antirretroviral é recomendado tanto para pacientes sintomáticos como assintomáticos, independentemente do estado clínico apresentado ou da contagem de linfócitos T-CD4+³.

Em países desenvolvidos, a ampliação e aprimoramento da TARV fez com que a taxa de mortalidade caísse de 16,3 mortes por 1.000 pessoas/ano para 10,0 mortes por 1.000 pessoas/ano em 10 anos (1996-2005), assim como a expectativa de vida das PVHA que iniciam tratamento aos 20 anos de idade aumentou de 36 anos para 49 anos no mesmo período de tempo¹⁹.

Atualmente, o tratamento de HIV/AIDS no SUS conta com 15 fármacos antirretrovirais distribuídos em 34 apresentações farmacêuticas²⁰. O QUADRO 1 apresenta esses medicamentos, assim como suas unidades de fornecimento e os respectivos laboratórios fornecedores das referidas tecnologias ao Ministério da Saúde, por meio de contrato:

QUADRO 1 – MEDICAMENTOS PRECONIZADOS NO TRATAMENTO DE HIV/AIDS NO SUS

Item	Descrição	Unidade de fornecimento	Fornecedor
1	Abacavir (ABC) 300mg	Comprimido revestido	GlaxoSmithKline

2	Abacavir (ABC) Solução oral	Frasco	GlaxoSmithKline
3	Atazanavir (ATV) 300mg	Cápsula dura	Fiocruz
4	Darunavir (DRV) 75mg	Comprimido revestido	Janssen-Cilag
5	Darunavir (DRV) 150mg	Comprimido revestido	Janssen-Cilag
6	Darunavir (DRV) 600mg	Comprimido revestido	Janssen-Cilag
7	Darunavir (DRV) 800mg	Comprimido revestido	Janssen-Cilag
8	Dolutegravir (DTG) 50mg	Comprimido revestido	Fiocruz
9	Dolutegravir (DTG) 5mg	Comprimido revestido	GSK
10	Efavirenz (EFZ) 200mg	Comprimido revestido	STRIDES SHASUN (OPAS)
11	Efavirenz (EFZ) 600mg	Comprimido revestido	Fiocruz
12	Efavirenz (EFZ) Solução Oral	Frasco	Cristália
13	Enfuvirtida (T20)	Frasco-ampola	Roche
14	Etravirina (ETR) 100mg	Comprimido revestido	Janssen-Cilag
15	Etravirina (ETR) 200mg	Comprimido revestido	Janssen-Cilag
16	Lamivudina (3TC) 150mg	Comprimido revestido	Fiocruz e Furp
17	Lamivudina 150mg+Zidovudina300mg (AZT+3TC)	Comprimido revestido	Fiocruz; Furp
18	Lamivudina (3TC) Solução Oral	Frasco	Cristália
19	Lopinavir 100mg + Ritonavir 25mg (LPV/r)	Comprimido revestido	Abbvie
20	Lopinavir (LPV/r) Solução Oral	Frasco	Abbvie
21	Maraviroque (MVQ) 150mg	Comprimido revestido	GlaxoSmithKline
22	Nevirapina (NVP) 200mg	Comprimido simples	Fiocruz
23	Nevirapina (NVP) Suspensão oral	Frasco	Aurobindo (OPAS)
24	Raltegravir (RAL) 100mg	Comprimido mastigável	Merck Sharp & Dohme
25	Raltegravir (RAL) 400mg	Comprimido revestido	Merck Sharp & Dohme
26	Raltegravir (RAL) granulado 100mg	Sachê	MSD (OPAS)
27	Ritonavir (RTV) 100mg	Comprimido revestido	Lafepe
28	Ritonavir (RTV) 100mg, pó suspensão oral	Sachê	Abbvie
29	Tenofovir (TDF) 300mg	Comprimido revestido	Blanver
30	Tenofovir 300mg+Lamivudina 300mg	Comprimido revestido	Fiocruz; Lafepe
31	Tenofovir 300mg+Lamivudina 300mg+Efavirenz 600mg	Comprimido revestido	Macleods e Mylan (OPAS)
32	Zidovudina (AZT) 100mg	Cápsula gelatinosa dura	Fiocruz
33	Zidovudina (AZT) Solução Injetável	Frasco-ampola	Cristália
34	Zidovudina (AZT) Solução Oral	Frasco	Macleods (OPAS)

FONTE: O autor (2023).

O início imediato da TARV está recomendado para todas as PVHA, considerando principalmente a redução da morbimortalidade em PVHA e, de forma complementar, a diminuição da transmissão da infecção^{3,5}. No Brasil, o esquema inicial preferencial, para pacientes virgens de tratamento, deve ser a associação de dois Inibidores da

Transcriptase Reversa análogos de Nucleosídeos/Nucleotídeos (ITRN/ITRNT) – lamivudina e tenofovir – associados ao inibidor de integrase (INI) – dolutegravir. Esquemas alternativos são utilizados em casos de coinfeção Tuberculose (TB) - HIV, assim como, casos de intolerância ou contraindicação ao tratamento inicial recomendado³.

A efetividade da TARV é observada a partir da supressão viral para menos de 50 cópias de RNA do vírus por mililitro (ml) de plasma, após um período de seis meses dos mesmos antirretrovirais¹⁸. Ressalta-se que o tratamento exige forte adesão por parte do paciente, de modo que este deve tomar 95% ou mais das doses prescritas para manter a carga viral indetectável nos exames⁵.

O tratamento combinado conta com seis classes terapêuticas de antirretrovirais, nas quais os medicamentos, disponíveis no SUS, estão dispostos conforme o QUADRO 2:

QUADRO 2 – CLASSE TERAPÊUTICA E MECANISMO DE AÇÃO DOS MEDICAMENTOS PRECONIZADOS NO TRATAMENTO DE HIV/AIDS DO SUS

Medicamento	Classe terapêutica	Mecanismo de ação
Abacavir Lamivudina Tenofovir Zidovudina Lamivudina/Zidovudina Tenofovir/Lamivudina	Inibidores da Transcriptase Reversa análogos de Nucleosídeos/Nucleotídeos (ITRN/ITRNT)	Inibem a transcriptase reversa viral, bloqueando a replicação do genoma viral por inibição competitiva da incorporação dos nucleotídeos nativos e interrupção do alongamento do DNA pró-viral nascente.
Efavirenz Nevirapina Etravirina	Inibidores da Transcriptase Reversa Não análogos de Nucleosídeos (ITRNN)	Inibem de forma não competitiva a transcriptase reversa viral, diminuindo sua atividade pela indução da alteração de configuração na estrutura tridimensional da enzima.
Atazanavir Darunavir Lopinavir/r Ritonavir Lopinavir/Ritonavir	Inibidores da Protease (IP)	Inibem a ação da aspartil protease viral por competitividade, devido semelhança peptídica.
Dolutegravir Raltegravir	Inibidores da Integrase (IIN)	Inibem a ação catalítica da integrase codificada pelo HIV, por bloqueio da ligação do DNA da célula hospedeira com o DNA viral.
Enfuvirtida Maraviroque	Inibidores de Fusão (IF)	Por mecanismos de ação diferentes, a enfuvirtida atua inibindo a fusão das membranas virais e celulares por interações entre gp41 e CD4, enquanto o maraviroque bloqueia a interação entre o CCR5 e a glicoproteína gp120 viral.

FONTE: adaptado de Goodman, 2012.

As associações entre medicamentos antirretrovirais, na mesma classe terapêutica ou em outra, visam aumentar a eficácia do tratamento. Por exemplo, é possível aumentar a eficácia combinando uma dose subterapêutica de RTV (100 mg/dia) com outro IP, como DRV ou LPV, pois o RTV funcionará como um inibidor da enzima hepática que metaboliza o outro IP. Este processo resulta em níveis séricos mais elevados por um período prolongado do IP associado. No esquema de tratamento 3TC com AZT, a utilização dos dois fármacos em monoterapia gera uma possibilidade de rápida resistência viral, entretanto, quando combinados, a sensibilidade do HIV ao AZT aumenta, conferindo maior eficácia ao tratamento^{21,22}.

Nesse sentido, considerando que o HIV tem uma alta taxa de mutação, a utilização de antirretrovirais em monoterapia pode favorecer rapidamente o desenvolvimento de resistência viral ao medicamento utilizado, o que pode ser evitado, ou diminuída a possibilidade, com a terapia combinada. Além disso, a combinação de antirretrovirais de diferentes classes terapêuticas também contribui para a inativação do ciclo de replicação viral em mais de um estágio^{21,22}.

Ainda, a durabilidade da eficácia de um esquema terapêutico está envolvida com a potência dos antirretrovirais e a barreira genética, que é caracterizada como a probabilidade do vírus desenvolver resistência ao medicamento antirretroviral. Em casos de resistência viral, é recomendada a escolha de um fármaco que possua uma alta barreira genética, como o DTG^{21,22}.

A falha no tratamento inicial, caracterizada principalmente pela falha virológica, ou seja, carga viral do HIV detectável após seis meses de TARV, exige mudanças no tratamento. Novas combinações de ARV devem ser seguidas nos esquemas terapêuticos de resgate, as quais contam atualmente com medicamentos bem tolerados e ativos contra vírus resistentes, facilitam a elaboração de TARV de resgate eficazes, sendo estes os esquemas preferenciais para o resgate da primeira falha terapêutica²:

1. TDF/3TC + DTG;
2. TDF/3TC + DRV +RTV 800+100mg;
3. DRV + RTV 800+100mg + DTG 50mg.

Segundo o Ministério da Saúde, em 2022 cerca de 731 mil PVHA estavam em TARV no Brasil. No mesmo ano, foram destinados R\$ 1.553.901.770,00 para aquisição desses medicamentos. O custo médio anual por tratamento, considerando

apenas o custo direto dos ARV, foi de R\$ 2.125,72 por paciente²⁰. A estratificação dos valores unitários dos ARV ou combinações, por dia e ano de tratamento, é apresentada no TABELA 1.

TABELA 1 – CUSTOS DOS MEDICAMENTOS PRECONIZADOS NO TRATAMENTO DE HIV/AIDS DO SUS

Antirretroviral	Preço Unitário (R\$)	Custo Estimado do Medicamento (R\$)	
		DIA	ANO*
Inibidores da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeo (ITRN)			
Abacavir (ABC) comprimido 300mg	1,07	2,13	777,45
Lamivudina (3TC) comprimido 150mg	0,62	1,24	452,60
Zidovudina (AZT) cápsula 100mg	0,26	1,56	569,40
Zidovudina + Lamivudina (AZT+3TC) comprimido 300mg + 150mg	1,16	2,32	846,80
Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Análogo de Nucleosídeo (ITRNN)			
Efavirenz (EFZ) Cápsula 200mg	0,882	2,64	963,60
Efavirenz (EFZ) comprimido 600mg	1,54	1,54	562,10
Etravirina (ETR) comprimido 200mg	10,50	21	7665,00
Nevirapina (NVP) comprimido 200mg	0,62	1,24	452,60
Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleotídeo (ITRNT)			
Tenofovir (TDF) Comprimido 300mg	0,91	0,91	332,15
Tenofovir (TDF) 300mg + Entricitabina 200mg	2,25	2,25	821,25
Inibidores da Protease (IP)			
Atazanavir (ATV) cápsula 300mg	5,63	-	-
ATV (300mg/dia) com <i>booster</i> RTV (100mg/dia)	-	6,642	2.424,33
Ritonavir (RTV) comprimido 100mg	1,01	-	-
Darunavir (DRV) comprimido 600mg	5,82	-	-
DRV (1.200mg/dia) com <i>booster</i> RTV (200mg/dia)	-	13,663	4.987,00
Inibidor de Integrase (II)			
Raltegravir (RAL) 400mg	8,981	17,963	6.556,50
Dolutegravir (DTG) 50mg	4,58	4,58	1.671,70
Inibidor de Fusão (IF)			
Enfuvirtida (T-20) pó líofilo 90mg/mL (<i>frasco-ampola</i>)	61,64	123,28	44.997,20
Maraviroque (MVQ) comprimido 150mg	22,536	-	-
- MVQ (600mg/dia) + NVP (400mg/dia)	-	91,38	33.353,70
- MVQ (600mg/dia) + TDF (300mg/dia)	-	91,05	33.233,25
- MVQ (600mg/dia) + AZT/3TC (300mg+150mg/dia)	-	92,46	33.747,90
- MVQ (1200mg/dia) + EFZ (600mg/dia)	-	181,83	66.367,95
- MVQ (1200mg/dia) + ETR (400mg/dia)	-	201,27	73.463,55

- MVQ (300mg/dia) + DRV/r (1200mg+200mg/dia)	-	58,74	21.440,10
Dose Fixa Combinada (DFC)			
Tenofovir (TDF) 300mg + Lamivudina (3TC) 300mg	2,19	2,19	799,35
Tenofovir (TDF) 300mg + Lamivudina (3TC) 300mg + Efavirenz (EFZ) 600mg	1,069	1,07	390,55

* 365 dias

FONTE: O autor, com base nos valores pagos pelo Ministério da Saúde (2023).

3.2 AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Os sistemas universais de saúde presentes em uma parcela de países do mundo necessitam de máxima eficiência na utilização dos recursos disponíveis. Para isso, os gestores desses sistemas necessitam tomar as melhores decisões em relação as tecnologias em saúde existentes, associando o orçamento público às necessidades e preferências dos pacientes^{23,24}.

Nesse contexto, as avaliações de tecnologias em saúde (ATS) aliam análises de eficácia/efetividade das tecnologias às análises econômicas da incorporação das mesmas, buscando sistematicamente todas as evidências disponíveis para as avaliações. Assim, a ATS se torna uma poderosa ferramenta que aprimora o processo de seleção por parte dos tomadores de decisão^{23,24}.

No cenário brasileiro, o processo de ATS é realizado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual foi criada pela lei n° 12.401, de 28 de abril de 2011, e regulamentada pelo decreto n° 7.646, de 21 de dezembro de 2011. A Conitec tem por objetivo assessorar o Ministério da Saúde por meio de recomendações a respeito da incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde pelo SUS, assim como na elaboração ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica²⁵.

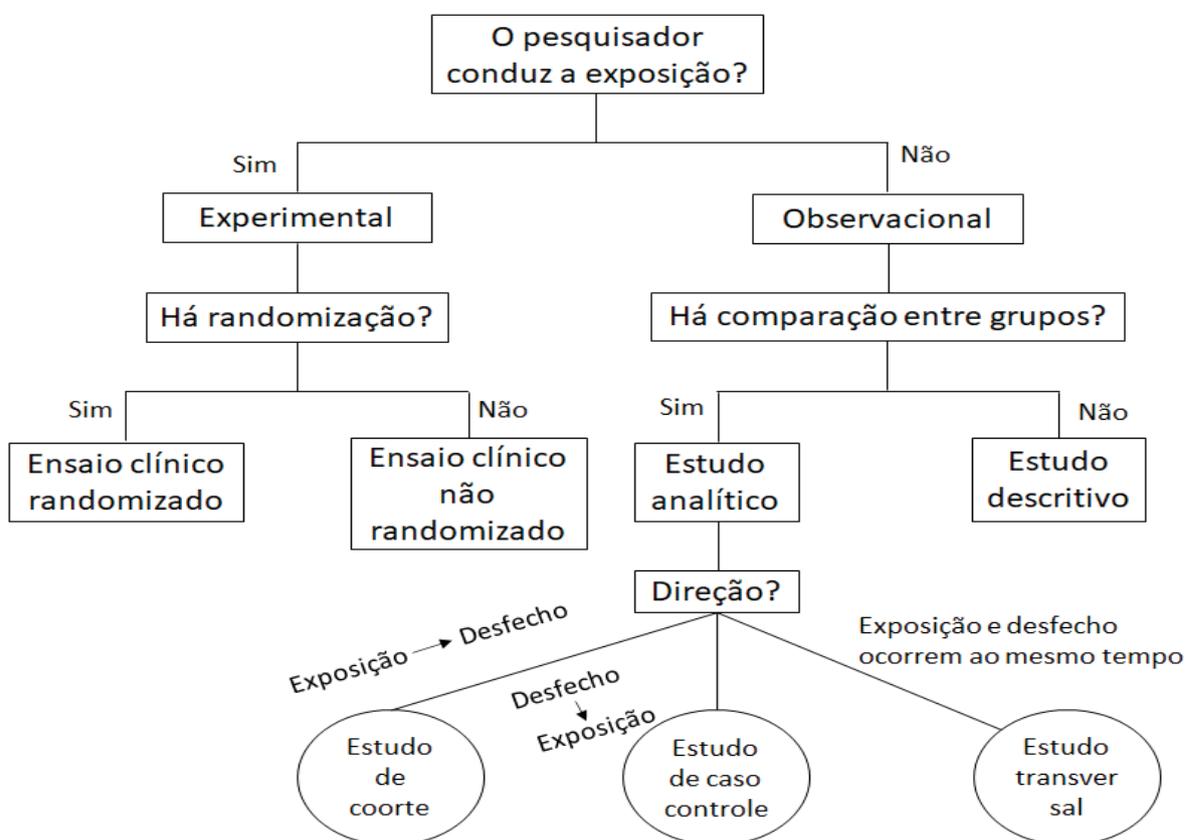
Cabe destacar que a referida lei n° 12.401 estabelece que as análises de tecnologias realizadas pela Conitec devem ser fundamentadas em evidências científicas, considerando aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além de avaliação econômica comparativa entre a tecnologia já incorporada no SUS e a intervenção proposta, para avaliação dos benefícios e custos da nova incorporação²⁵. Atualmente esse processo é desenvolvido por três Comitês

da Conitec, divididos pelos eixos temáticos de análises: medicamentos, Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), procedimentos e produtos²⁶.

A Conitec, assim como as agências de ATS de outros países do mundo, utilizam a medicina baseada em evidências nas suas análises. Sackett²⁷, descreveu a prática como “o uso consciente, explícito e judicioso da melhor evidência clínica disponível ao tomar decisões sobre o tratamento de um paciente”. Nesse sentido, tanto as avaliações de medicamentos como de PCDT, procedimentos ou produtos, devem ser conduzidas pela Conitec a partir de evidências clínicas robustas que demonstrem a real efetividade e segurança da tecnologia avaliada.

Há variabilidade no nível da evidência gerada a partir do desenho do estudo a ser escolhido, considerando que os estudos clínicos podem ser experimentais ou observacionais com base na atribuição das exposições, ou não, pelos investigadores. Além disso, estudos experimentais também podem ser subdivididos em randomizados e não randomizados, assim como os estudos observacionais podem ser analíticos ou descritivos. A FIGURA 8 demonstra o fluxograma que define os desenhos dos estudos clínicos²⁸.

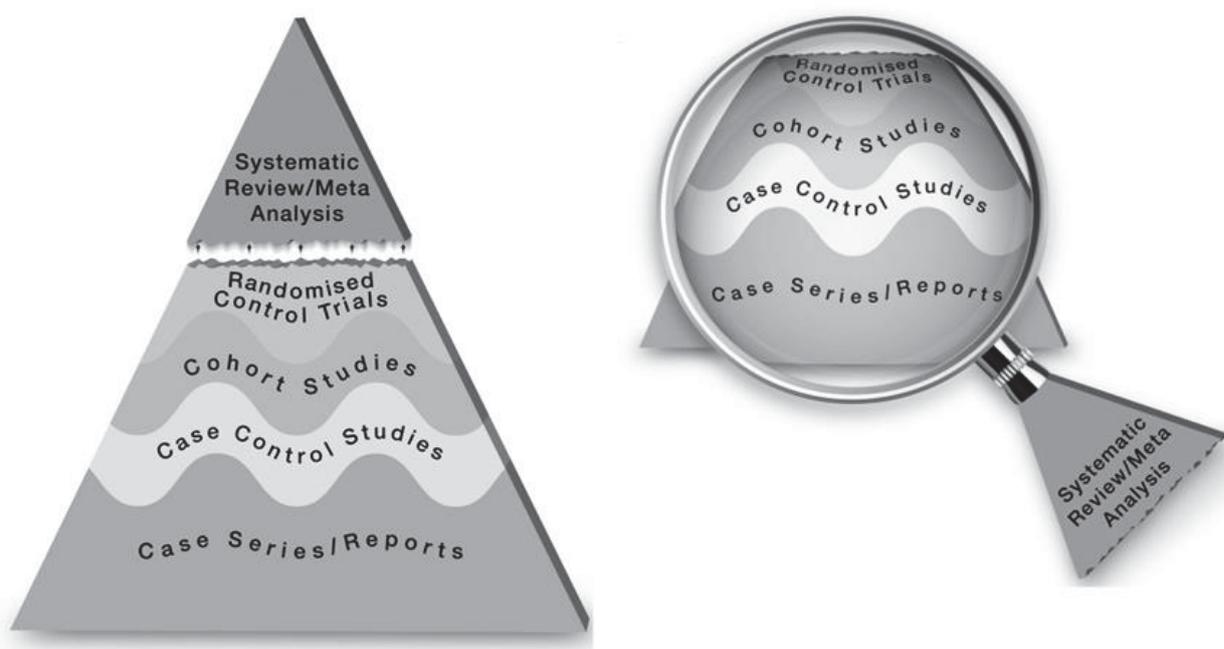
FIGURA 8 – ALGORITMO DE CLASSIFICAÇÃO DOS TIPOS DE ESTUDOS CLÍNICOS



FONTE: Adaptado de Grimes *et al.* (2002).

Com relação ao nível de evidência, a hierarquia é organizada na forma de uma pirâmide fundamentada na robustez dos dados gerados nos estudos supracitados. No ano de 2016, Murad e colaboradores²⁹ propuseram uma pirâmide de evidência que destaca o mérito metodológico dos diferentes desenhos de estudos, entendendo que não deve se valorizar apenas os ensaios clínicos randomizados como padrão-ouro de análise. Para isso, as linhas que estratificam a pirâmide são apresentadas de forma ondulada, destacando a transitividade entre os tipos de estudo a partir das suas qualidades metodológicas e evidências apresentadas. Além disso, nessa pirâmide foi proposta a remoção das revisões sistemáticas/meta-análises do topo da pirâmide, usando-as como uma “lupa” que amplifica a visualização e avaliação dos estudos primário²⁸, conforme FIGURA 9:

FIGURA 9 – NOVA PIRÂMIDE DE EVIDÊNCIA



FONTE: Murad *et al.* (2016).

As pirâmides de evidências, original ou modificada, são visualmente esclarecedoras e úteis na demonstração da hierarquia de evidências, consistindo em instrumentos que orientam a prática da comparação entre intervenções, habitualmente úteis em estudos que medem eficácia de uma nova tecnologia em relação a outra comparável. Contudo, a depender do objetivo, outros tipos de estudos

podem ser mais adequados. Por exemplo, a avaliação do desempenho de uma política pública por meio de um estudo transversal que verifica a satisfação do paciente frente à consulta farmacêutica ambulatorial no SUS²⁷.

3.2.1 Revisão sistemática

A revisão sistemática da literatura (RS) é um tipo de estudo que utiliza um método para reunião, avaliação e síntese de evidências a partir de dados de estudos primários. O rigor metodológico e a busca sistemática da literatura fazem com que as RS frequentemente produzam a melhor evidência disponível para analisar efetividade, eficácia e segurança de uma tecnologia em saúde³⁰.

As RS são estudos retrospectivos secundários, ou seja, utilizam dados de estudos que já existem (publicados) para sintetizar as melhores evidências sobre determinado tema. O objetivo principal das RS é avaliar de maneira crítica os estudos primários, por meio de metodologia confiável, rigorosa e reprodutível, que deve converter as informações dispersas encontradas em conhecimento fundamentado. Para isso, visando responder uma pergunta de pesquisa específica, tem-se os fluxos sistemáticos, detalhados e extensos desse tipo de estudo^{30,31}.

Algumas instituições internacionais disponibilizam recomendações, guias e ferramentas para planejar, conduzir e avaliar as RS, como: *The Joanna Briggs Institute*, *The EQUATOR Network (Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research)*, *Cochrane Collaboration*. No Brasil, o Ministério da Saúde disponibilizou em 2021 as “Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Revisão Sistemática e Meta-análise de Ensaio Clínicos Randomizados”, com o objetivo de auxiliar os profissionais da área de saúde no planejamento, condução, interpretação e relato de RS^{31,32}.

A execução de RS é realizada com métodos sistemáticos e elucidativos, para identificar, selecionar, analisar e sintetizar de forma crítica os dados de estudos primários coletados no processo. Em seu guia, a *Cochrane Collaboration* preconiza os passos de uma RS, contando com no mínimo dois revisores independentes no processo e, ainda, um terceiro pesquisador para eventuais dúvidas e reuniões de consenso das etapas que necessitam. A seguir, o fluxo de condução e produção de uma RS é demonstrado^{30,33,34,35}.

1. Formulação de uma pergunta de pesquisa a ser respondida, a qual orientará a revisão. O problema abordado pelo estudo deve gerar uma pergunta entendível,

objetiva e estruturada. Esta será base para definir os critérios de inclusão e exclusão de estudos. A elaboração da pergunta deve considerar itens fundamentais, expressados comumente pelo acrônimo PICOS, no qual a letra P se refere aos pacientes (população-alvo), I se refere à intervenção, C representa o controle (comparador), O se refere aos desfechos analisados (*outcomes*) e S representa o tipo de estudo buscado (*study type*).

2. Identificação e seleção de estudos: existem algumas fontes de busca de estudos, sendo recomendado o uso de no mínimo duas bases de dados nessa etapa. Como exemplo, é possível citar PubMed, Scopus e Web of Science, reconhecidos internacionalmente. Fundamentada na pergunta PICOS, uma estratégia de busca deve ser criada para identificação de estudos nas bases de dados. Ademais, recomenda-se a realização de buscas manuais nas referências bibliográficas de estudos relevantes, como de outras RS sobre o tema em foco, e também pesquisar na literatura não-indexada (cinza), assim como em plataforma de registros de estudos e anais de eventos científicos. Depois de reunir os estudos potencialmente relevantes, deve-se fazer uma triagem inicial dos registros, avaliando seus títulos e resumos a partir dos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Em seguida, os estudos que entraram na primeira seleção devem ser lidos na íntegra, para confirmar se de fato atendem aos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos e se reportam desfechos de interesse para a RS.

3. Coleta de dados e síntese de evidências: as principais informações dos estudos incluídos devem ser coletadas e organizadas em planilhas padronizadas, inserindo dados gerais dos estudos (autor, local e ano de publicação), características metodológicas (desenho do estudo), população e desfechos de interesse. Ainda, os diferentes estudos primários deverão por fim ser comparados qualitativa ou quantitativamente (por meio de meta-análise).

4. Avaliação da qualidade metodológica: os registros incluídos devem ser analisados em relação ao risco de viés que apresentam, sendo utilizados critérios e ferramentas padronizadas, como a ferramenta *Version 2 of the Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)* para estudos randomizados e a *Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions (ROBINS-I)* para estudos observacionais. Estas ferramentas devem ser selecionadas e aplicadas aos desenhos de estudo correspondentes^{35,36}.

5. Interpretação dos resultados: a partir dos dados extraídos, por meio de análise comparativa entre os estudos, deve-se estruturar as informações encontradas de uma maneira que a pergunta científica seja respondida, fazendo recomendações a respeito do tema.

Além dos passos descritos acima, é possível determinar a força da evidência encontrada por meio da aplicação da ferramenta GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), sendo esta recomendada em RS e outras sínteses de evidências. Para mais, a RS pode ser atualizada a cada dois anos para aprimoramento com os novos estudos no tema que possam ter sido publicados^{37,38}.

Em relação a documentação, um protocolo do estudo deve ser gerado inicialmente, para assegurar a transparência do processo e reduzir o impacto do viés dos autores. O presente documento deve ser registrado em uma base de registros, preferencialmente o PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*). Ademais, recomenda-se aos autores consultarem o *checklist* PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para verificarem se a RS foi relatada de maneira apropriada, assim como utilizarem ferramentas como AMSTAR (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*) para analisarem a qualidade metodológica da revisão^{39,40,41}.

3.2.2 Avaliações econômicas em saúde

A limitação de recursos na saúde atrelada à oferta e utilização de tecnologias em saúde cada vez mais custosas, entre outros fatores, expõem a necessidade de se encontrar caminhos para tornar mais eficientes os investimentos saúde. Dessa forma, as avaliações econômicas em saúde buscam comparar diferentes alternativas e cenários de custos e consequências para a saúde, no intuito de determinar qual tecnologia traz o maior benefício a uma população com a maior eficiência econômica possível, garantindo a melhor utilização do recurso disponível^{42,43}.

As avaliações econômicas contribuem de maneira positiva na minimização das chances de uma tecnologia importante ser excluída de consideração, ou um novo programa em saúde ser comparado a uma estratégia que não é custo-efetiva. Importante considerar que na área da saúde o desenvolvimento acelerado de novos

produtos, procedimentos e técnicas poderia levar à oferta ou incorporação sem evidências suficientes que comprovem suas seguranças, eficácias e efetividades^{42,44}.

As análises comparativas de tecnologias em saúde visam avaliar os custos envolvidos nas alternativas disponíveis e as consequências obtidas em termos de saúde, aprimorando a alocação de recursos. Nesse sentido, as avaliações econômicas são fundamentadas no conceito de custo oportunidade, de modo que as decisões de financiamento tomadas pelos sistemas de saúde para determinadas tecnologias acarretam o não fornecimento de outras tecnologias⁴⁵.

As análises econômicas podem ser parciais ou completas, de forma que as avaliações parciais não relacionam custos e consequências, e não incluem análise comparativa entre tecnologias, enquanto nas análises econômicas completas há comparação de alternativas. Estudos de custo-consequência e de custo de doença são identificados como avaliações parciais. O primeiro avalia os custos de tecnologias e suas consequências (desfechos, efeitos adversos, segurança), sem agregar os resultados encontrados. Já os estudos de custo de doença têm como objetivo estimar todos os custos, diretos e indiretos, associados a uma condição clínica^{46,47}.

Essas avaliações têm se destacados nos debates de política de saúde pública pois auxiliam no cálculo das estimativas dos recursos gastos pelos sistemas de saúde, assim como destacam o tamanho do impacto de uma doença para o indivíduo, famílias e a própria sociedade⁴⁸.

Os estudos econômicos parciais podem ser o passo inicial na elaboração de uma avaliação econômica completa. Existem quatro tipos principais dessas avaliações: análise de custo-utilidade (ACU), análise de custo-efetividade (ACE), análise de custo-benefício (ACB) e análise de custo-minimização (ACM). Em sua maioria, a identificação dos diferentes tipos de custos e a determinação destes em unidades monetárias são semelhantes nas análises completas mencionadas, entretanto, a natureza das consequências derivadas dos desfechos das alternativas avaliadas pode diferir substancialmente, conforme exposto no QUADRO 3 a seguir^{42,43}:

QUADRO 3 – PARÂMETROS DAS AVALIAÇÕES ECONÔMICAS COMPLETAS.

Tipo de estudo	Avaliação dos custos	Identificação dos desfechos	Medida de resultado
Custo-minimização	Unidades monetárias	Parte-se da equivalência de desfecho entre as	Restringe-se a comparação de custos

		alternativas	
Custo-benefício	Unidades monetárias	Medidas clínicas convertidas em unidades monetárias	Unidades monetárias
Custo-efetividade	Unidades monetárias	Medidas clínicas (e.g., diminuição da pressão arterial, anos de vida ganhos)	Unidade monetária/ medida de desfecho ganha
Custo-utilidade	Unidades monetárias	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ)	Unidade monetária/ AVAQ ganho

FONTE: O autor (2023).

A análise de custo-minimização é empregada unicamente para avaliar duas alternativas que têm os desfechos equivalentes de suas utilizações, de forma que a diferença se restringe à comparação de custos. Destaca-se que na ACM é imprescindível que os avaliadores concordem com a equivalência de desfechos entre as alternativas, sendo necessárias evidências claras sobre a eficácia, efetividade e segurança das tecnologias avaliadas. Com essa premissa comprovada, a estratégia de custo mais baixo é preferível⁴⁴.

Além disso, cabe ressaltar que a efetividade semelhante das alternativas não se limita a medida de desfecho clínico, cabendo verificar a equivalência de adesão ao tratamento com cada tecnologia, segurança, facilidade de uso, entre outros. Caso não se identifique isso, pode-se analisar o impacto na qualidade de vida do paciente e examinar a realização de outro tipo de avaliação econômica⁴⁹.

Como exemplo da utilização do referido estudo no Brasil, o Relatório de Recomendação nº 710, de fevereiro de 2022, apresentou uma ACM na avaliação da Conitec a respeito da incorporação do medicamento risdiplam para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) tipo II, em comparação ao medicamento nusinersena, já presente SUS para a mesma condição clínica⁵⁰.

A análise de custo-benefício é um tipo de avaliação econômica que compara custos e efeitos de tecnologias alternativas, ambos com suas consequências, como benefícios para saúde, convertidas em valor monetário. Dessa forma, os custos e benefícios são medidos nas mesmas unidades, valores monetários. A regra de decisão na ACB é que a tecnologia deve ser incorporada caso os benefícios excedam os custos de oportunidade⁵¹.

As ACB frequentemente consideram benefícios que não estão relacionados à saúde, como: diminuição de custos (financeiro), ganhos de produtividade (indiretos) e

bem-estar do indivíduo (intangíveis). Essa é uma vantagem desse tipo estudo, visto que é possível comparar alternativas que não têm relação direta devido a transformação dos desfechos em valores monetários. Para efetivar essa conversão, existem alguns métodos descritos na literatura, como a Abordagem do Capital Humano (*Human Capital Approach*) e a Disposição para Pagar (*Willingness to Pay*)⁴⁴.

Considerando que as ACB permitem a comparação de alternativas e cenários entre áreas distintas de tomadas de decisão, como a implementação de um programa para tratamento de lúpus comparado ao custeio de um programa de esportes nas escolas, esse tipo de estudo econômico poderia ser o ideal a ser implementado. Entretanto, as ACB têm algumas limitações, como: dificuldade de se determinar a disposição de sociedade em pagar por um ganho em saúde; e frente às características dos indivíduos, como condição socioeconômica, pode haver disparidades entre o valor atribuído aos benefícios de saúde em unidades monetárias^{44,51}.

Na análise de custo-efetividade, os desfechos são avaliados em “unidades naturais”, sendo uma avaliação de custos e desfechos de intervenções alternativas que usam resultados clínicos. Este tipo de análise evita os problemas de avaliar desfechos em valores monetários e inclui uma gama de possibilidades de desfechos clínicos, como: anos de vida ganhos, dias sem sintomas, complicações evitadas ou casos diagnosticados^{42,52}.

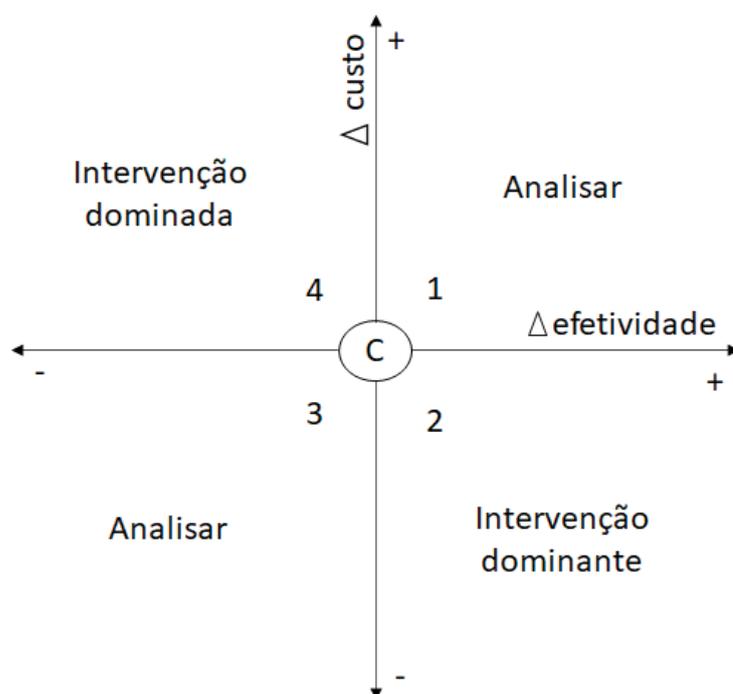
A ACE tem como vantagem a avaliação de desfechos em unidades de saúde comumente trabalhadas em ensaios clínicos, porém, traz como desvantagem o fato de as alternativas utilizadas no estudo terem seus desfechos quantificados na mesma unidade clínica. Dessa forma, diferente da ACB, não é possível comparar programas com tecnologias de naturezas clínicas diferentes⁵³.

A razão de custo-efetividade incremental (ICER, do inglês *incremental cost-effectiveness ratio*) é o valor sumária utilizado na avaliação das comparações de alternativas nas ACE. Estas análises comparam os custos e efeitos incrementais, isto é, o custo adicional de uma nova tecnologia em comparação ao benefício que ela proporciona. Para isso, os custos e efeitos relacionados a cada alternativa devem ser estipulados, e posteriormente a diferença entre os dois parâmetros das tecnologias analisadas pode ser calculada, resultando em custos e efeitos incrementais, conforme fórmula que segue^{42,52}:

$$\text{ICER} = \frac{\text{Custo alternativa 1} - \text{Custo alternativa 2}}{\text{Efeito alternativa 1} - \text{Efeito alternativa 2}} = \frac{\Delta \text{Custo}}{\Delta \text{Efeito}} \quad (\text{Equação 1})$$

O resultado da fórmula acima e a própria ACE não expressam uma relação de contenção de custos ou a quantidade de recursos a serem utilizados com determinada tecnologia, mas fornecem aos tomadores de decisão os dados que podem viabilizar a melhor forma de aplicar o recurso disponível. Nesse sentido, para facilitar a interpretação dos valores resultantes das análises incrementais, estes podem ser distribuídos graficamente em um diagrama denominado plano incremental de custo-efetividade, conforme FIGURA 10^{42,52}.

FIGURA 10 – PLANO DE CUSTO-EFETIVIDADE



FONTE: O autor (2023).

O gráfico demonstra o custo incremental e a efetividade incremental em relação ao comparador, que pode ser a tecnologia atual disponibilizada, placebo ou alguma outra tecnologia específica. As variações de efetividade incremental se encontram no eixo x, enquanto as variações de custo incremental ficam no eixo y. Ainda sobre a FIGURA 10, a letra C representa a alternativa comparadora. O quadrante 1 revela que a intervenção produz mais efeito que o comparador, entretanto é mais cara. De forma oposta, quando a intervenção se localiza no quadrante 3, ela tem menos eficácia que o comparador, porém, é mais barata. Nessas duas situações, é necessário desenvolver e analisar o cálculo do ICER para avaliar a viabilidade da implementação da estratégia frente ao seu custo por unidade de desfecho e, além disso, comparar

este valor com um valor limite para definir se a execução da intervenção é custo-efetiva, podendo ser denominado de limiar de custo-efetividade. Caso a intervenção se encontre nos quadrantes 2 ou 4, a interpretação do resultado se torna mais fácil. No quadrante 2, a situação ideal é configurada, quando a intervenção produz mais efeito e tem um custo menor, sendo chamada de *dominante*, devendo ser implementada com base na ACE. Por outro lado, no quadrante 4, a intervenção produz menos efeito e tem um custo maior, sendo chamada de *dominada*, devendo ser descartada sua implementação^{52,53}.

Similar à ACE, mas com um desfecho que leva em consideração a qualidade de vida do paciente, a análise de custo-utilidade utiliza os *anos de vida ajustados pela qualidade* (AVAQ, ou referido como QALY, do inglês *quality-adjusted life years*) na avaliação de tecnologias. Nas análises econômicas, medidas de qualidade de vida são chamadas medidas de utilidade. Dessa forma, instrumentos são utilizados para auxiliar na obtenção das preferências dos pacientes no intuito de estipular uma medida de eficácia em saúde, o que é valioso na tomada de decisões^{52,53}.

Os instrumentos utilizados na referida avaliação podem combinar medidas globais de qualidade de vida e medidas específicas relacionadas à saúde para capturar o bem-estar emocional, social e físico junto com o efeito que um processo de doença representa na totalidade da vida do indivíduo. Os índices de utilidade são medidos em valores que variam em uma escala de 0-1, sendo que o 0 representa a morte e o 1 indica saúde perfeita. Dessa maneira, um QALY indica um ano de vida vivido com saúde perfeita. A obtenção dos dados de utilidade pode ocorrer por métodos diretos como a Escala Visual Analógica (VAS), o *Time Trade-Off* (TTO) e a *Standard Gamble* (SG), ou por métodos indiretos baseados em preferências, como *EuroQol* (EQ-5D), o *Short Form 6D* (SF-6D) e o *Health Utilities Index* (HUI)^{42,53,54}.

O QALY representa um valor primordial em avaliações econômicas e avaliações de tecnologia de saúde, o qual é utilizado como padrão de desfecho nas tomadas de decisões em saúde de muitos países. Entretanto, frequentemente, os dados de utilidade para determinadas doenças e tecnologias não são encontrados na literatura científica facilmente ou podem sofrer vieses pela aplicação em diferentes países, o que dificulta a realização da ACU, embora os resultados desse tipo de avaliação econômica também sejam expressos em ICER^{52,53}.

3.2.3 Custos

A determinação dos custos de uma análise econômica em saúde é uma etapa importante e desafiadora. Via de regra, os custos se inserem nas seguintes divisões: custos diretos (médicos e não médicos), custos indiretos e custos intangíveis^{42,44}.

Os custos diretos médicos compreendem os custos médico-hospitalares, ou seja, despesas com medicamentos, exames, profissionais de saúde, monitoramento, entre outros. Já os custos diretos não médicos são mais voltados ao ambiente externo, como deslocamento dos pacientes aos serviços de saúde, dietas exclusivas, despesa com cuidadores e adaptações da casa à condição clínica^{42,44}.

Os custos indiretos se referem à perda de produtividade do indivíduo devido limitações impostas pela doença ou mesmo pela morte prematura. A ausência no trabalho é uma forma comum de quantificar esse tipo de custo, utilizando o valor do dia perdido pelo paciente, mas também a redução de rendimento é considerada na literatura nos estudos que inserem os custos indiretos^{42,44}.

Os custos intangíveis estimam a perda da qualidade de vida do paciente em consequência de uma doença, referindo-se a fatores como sofrimento, dor, ansiedade e exclusão social. São os custos menos utilizados nas análises econômicas em saúde pela dificuldade de mensuração^{42,44}.

A definição da perspectiva do estudo é imprescindível para a determinação dos custos a serem considerados. Cada esfera envolvida tem uma perspectiva própria sobre o processo de avaliação, com custos específicos. Cita-se como exemplos de perspectivas^{42,44}:

- Sistema Único de Saúde: custos diretos;
- Órgão ou prestador de serviço de saúde: custos diretos;
- Indivíduo ou família: custos diretos e indiretos;
- Sociedade: custos diretos e indiretos.

A mensuração dos custos a serem incluídos em um estudo econômico em saúde tem duas estratégias principais: abordagem de micro-custeio e abordagem de macrocusteio. A primeira, micro-custeio, consiste na mensuração do custo de componentes individuais de serviços feitos, fundamentada na especificação dos recursos utilizados pelos pacientes. Ao contrário, o macro-custeio representa a mensuração de custos dos componentes agregados, como um custo geral de uma

intervenção, por exemplo, custos por dia de internação. Em muitos estudos as duas abordagens são utilizadas de forma mista devido a disponibilidade insuficiente de dados^{42,44}.

3.2.4 Taxa de desconto

Os custos e benefícios avaliados em um estudo econômico em saúde devem ser descontados devido ao impacto da preferência temporal, tendo a necessidade de os valores aferidos no momento presente serem ajustados pela passagem de tempo. Dessa forma, as variações de custos e benefícios são reduzidas ou “descontadas” para que os valores gastos ou economizados nas estimativas futuras do estudo não influenciem de forma crucial nas decisões sobre investimentos ou economia que as alternativas apresentam no momento atual^{42,44}.

Assim sendo, os desfechos futuros de custos e benefícios que ocorrem em estudos com horizonte temporal de mais de um ano são descontados. No Brasil, as diretrizes de avaliação econômica recomendam o uso de uma taxa de desconto de 5%, considerando os ajustes inflacionários. Taxas menores que o percentual brasileiro são recomendadas por órgãos de outros países^{42,44}.

3.2.5 Modelos de análise de decisão

O planejamento de uma análise econômica em saúde exige que o pesquisador revise detalhadamente as informações essenciais sobre a condição clínica e as intervenções em saúde que deverão ser inseridas no estudo, depois, mapear todos os caminhos que diferentes alternativas de saúde podem ter quando aplicadas a determinada doença. Esse processo frequentemente necessita de um modelo de análise de decisão e sua execução combina os dados e estimativas de parâmetros específicos disponíveis para auxiliar na elaboração de uma relação de custo-efetividade incremental^{55,56}.

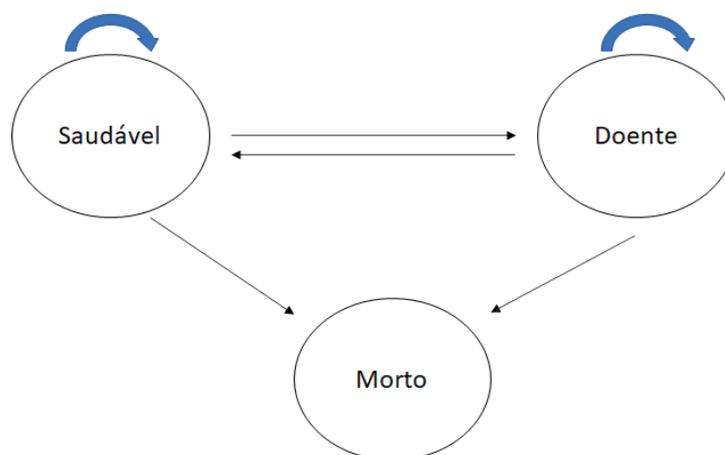
Inicialmente, deve-se definir o problema que será analisado para a construção do modelo de decisão. Em seguida, é necessário verificar o tipo mais apropriado de modelo de decisão a ser usado, considerando que o modelo escolhido deve refletir a realidade o mais próximo possível, como uma representação simplificada do mundo real^{55,56}.

As árvores de decisão são representações combinadas do problema de interesse e das prováveis consequências que acontecem ao seguir cada alternativa. O modelo em foco é adequado para doenças em que os eventos ocorrem em um curto espaço de tempo, como condições agudas. A árvore de decisão tem limitações importantes como a simplificação acentuada de problemas clínicos complexos e parâmetros característicos da análise, por exemplo, o fato de permitir somente a progressão unilateral do paciente no modelo e não assegurar o movimento entre os estados de saúde e doença^{42,55,56}.

De forma oposta, a modelagem de Markov é uma técnica que possibilita a exposição e análise de processos aleatórios entre estados de saúde ao longo do tempo. Frequentemente é utilizada para simular a progressão de uma doença em um horizonte temporal definido, tendo destaque em simulações de doenças crônicas e recorrentes naturalmente^{42,55,56,57}.

A modelagem de Markov se baseia na premissa de que a doença em estudo é segmentada em estados discretos de progressão, usando probabilidade, ao longo de um período de tempo estabelecido, denominado ciclo de Markov. Dessa forma, em cada ciclo o paciente vai estar em somente um estado de saúde, podendo transitar para outro ao final do ciclo atual ou continuar no mesmo estado de saúde. Essa transição depende das características clínicas de progressão da doença. Na execução do modelo de Markov, os custos e desfechos são somados de acordo com o período em que o paciente esteve em cada estado de saúde^{42,55,56,57}. A FIGURA 11 apresenta um exemplo de um processo de modelagem de Markov.

FIGURA 11 – ESBOÇO DA ESTRUTURA DE UM MODELO DE MARKOV.



FONTE: O autor (2023).

No exemplo supracitado, em cada ciclo de Markov, o paciente pode estar em um dos três estados de saúde (saudável, doente, morto) e ainda pode transitar alternadamente entre estados ao final de cada ciclo. As flechas do modelo demonstram as transições que o paciente pode sofrer ao longo do tempo. Assim, um indivíduo saudável pode ficar doente, entretanto, também pode sair do estado de doença e voltar a ficar sadio. No entanto, o processo de Markov necessita, em última análise, inserir um estado do qual os pacientes não podem sair (morte). Após vários ciclos, inevitavelmente os pacientes entrariam nesse estado, denominado estado de absorção^{42,55,56,57}.

Independentemente de sua flexibilidade, os modelos de Markov trazem limitações devido a propriedade markoviana, que caracteriza a falta de memória deste tipo de modelo, em que as informações sobre os estados de saúde ocupados anteriormente pelo paciente são perdidas. Em casos limitantes, os modelos de estado de transição de nível individual podem ser ideais, como no modelo de microsimulação, em que um indivíduo percorre um caminho com probabilidades de transição específicas, de acordo com suas características. Os dois modelos seguem padrões de modelos estáticos, que estabelecem a força da infecção como um parâmetro fixo, o qual não depende da quantidade ou distribuição dos doentes no modelo⁵⁷.

De forma oposta, para análise da dinâmica de doenças infecciosas em populações humanas, principalmente em avaliações econômicas que envolvem estratégias de imunização, os modelos dinâmicos são os mais adequados. Existem os modelos dinâmicos comportamentais, que estratificam a população em grupos, ou compartimentos, e os acompanham, sendo valiosos para prever o comportamento médio de doenças epidêmicas em grandes populações, mas têm uma capacidade limitada de representar as trajetórias individuais. Já os modelos dinâmicos individuais, que fazem o seguimento individual de cada pessoa ao longo do tempo da análise, podendo incorporar as características populacionais diversas e possuindo versatilidade para avaliar intervenções complexas⁴².

Para a elaboração de um modelo dinâmico, é necessário um grande conhecimento sobre o processo infeccioso da doença em estudo. Além dos dados epidemiológicos e demográficos, na construção de um modelo dinâmico é essencial a obtenção de informações como percentual de infectados por faixa etária, medidas de transmissibilidade, densidade populacional e força da infecção^{42,57,58}.

Na mesma linha, a simulação de eventos discretos utiliza sistema dinâmico para simular interações dos indivíduos, pois estes determinam a força da infecção no modelo, caracterizando um sistema não linear que pode ser recalculado periodicamente de acordo com o número de infectados na população em estudo. Dessa forma, o comportamento da doença em nível populacional determina o risco de um indivíduo ser infectado dentro da mesma população^{42,57,58}.

Comparativamente, a diferença fundamental dos diferentes modelos de análise de decisão reside na taxa de infecção. Os modelos estáticos (árvores de decisão e modelos de Markov), utilizam a taxa de infecção como um parâmetro constante que não varia com a distribuição dos pacientes nos compartimentos do modelo. Em outras palavras, não há interações observáveis entre a dinâmica individual e a dinâmica populacional da doença. Por outro lado, nos modelos dinâmicos, a taxa de infecção depende do número de indivíduos infectados naquela população, criando um sistema não linear. Conseqüentemente, essa taxa precisa ser recalculada periodicamente^{42,57,58}.

3.2.6 Análise de sensibilidade

A obtenção de dados em saúde está sujeita a erros, problemas de validade e confiança, que geram um grau de incerteza em relação a estimativas usadas em estudos de avaliação econômica. No intuito de minimizar essas questões, utiliza-se a análise de sensibilidade, método de avaliação de incertezas usado para verificar o nível de estabilidade dos resultados da análise a até onde esse nível é mantido quando os valores dos parâmetros principais do modelo são modificados dentro de limites reais fundamentados em estudos já publicados^{42,44}.

A execução da análise de sensibilidade consiste na identificação dos parâmetros que são questionáveis, escolha de um intervalo aceitável de variação dos fatores que trazem a incerteza ao modelo e apresentação dos diferentes resultados verificados com a variação dos parâmetros selecionados. Essa variação pode ocorrer de forma determinística ou probabilística. A maneira determinística pode ser univariada, em que as análises são realizadas para o estudo da incerteza de uma única variável, ou multivariada, em que dois ou mais parâmetros são testados simultaneamente^{42,52}.

Na análise probabilística são alteradas todas as variáveis, ou a maioria, simultaneamente, utilizando simulação de estimativas, como no método de simulação de Monte Carlo. As distribuições de probabilidade são aplicadas usando faixas aceitáveis especificadas para os parâmetros-chave^{44,58}.

3.2.7 Limiar de custo-efetividade

Os ICER são utilizados para valorar uma intervenção em saúde. Entretanto, é necessária a definição de um limiar de custo-efetividade para orientar a tomada de decisão, em que o valor do desfecho verificado como ICER pode ter ou não indicação de incorporação. Vários países já definiram os limiares a serem utilizados pelos seus respectivos órgãos de avaliação de tecnologias em saúde, considerando não custo-efetiva uma intervenção que ultrapassa esses limiares^{42,59}.

No Brasil, foi aprovada recentemente a proposta de uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde no âmbito da Conitec. A recomendação do limiar de R\$ 40 mil por QALY ou R\$ 35 mil por anos de vida ganhos e anualmente poderá ser realizada uma atualização desses valores, de modo que o Produto Interno Bruto (PIB) do Brasil seria adotado como referência para reajustes deste limiar⁶⁰.

Para definição de um limiar, diferentes abordagens metodológicas podem ser utilizadas: método de precedente, custo de oportunidade ou disposição a pagar. A primeira é firmada na relação custo-benefício de uma tecnologia, enquanto a segunda considera a maximização dos resultados frente aos recursos limitados e a terceira busca alcançar o valor máximo que um indivíduo está disposto a pagar para obter uma melhora na sua saúde. A proposta brasileira foi norteadada pela metodologia de custo de oportunidade^{59,60}.

4. MATERIAL E MÉTODOS

A revisão sistemática foi conduzida seguindo as recomendações do “*Joanna Briggs Institute*”⁶² e reportada de acordo com os critérios do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)³⁹. O protocolo de revisão sistemática está publicado no Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) sob o código CRD42022316152.

Nesta revisão sistemática, de acordo com autores da área da economia da saúde⁴², considerou-se os estudos de custo-utilidade como uma variante dos estudos de custo-efetividade, os quais tem o QALY como medida de desfecho específica dessas análises. Por esse motivo, apenas o termo custo-efetividade está presente no título desta revisão.

4.1 PERGUNTA DE PESQUISA

Utilizou-se o acrônimo PICOS para formulação da pergunta de pesquisa, conforme segue:

P – Pessoas vivendo com HIV

I – Terapias antirretrovirais

C – Terapias antirretrovirais ou placebo ou nenhuma terapia

O – Custos; desfechos de efetividade; Razão de custo-efetividade incremental (RCEI); Custo incremental por anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs).

S – Estudos de custo-efetividade ou custo-utilidade.

Pergunta de pesquisa: Qual a custo-efetividade das terapias antirretrovirais na comparação com diferentes fármacos antirretrovirais ou placebo ou nenhuma terapia, no tratamento de PVHA?

No desenvolvimento do estudo, os desfechos de efetividade foram analisados de forma secundária, pois o foco principal foram os resultados de custo-efetividade.

4.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Uma busca sistemática na literatura por estudos que relatassem análises econômicas de custo-efetividade ou custo-utilidade entre medicamentos antirretrovirais foi realizada no motor de busca PubMed e nas bases SCOPUS e Web of Science, sem restrição de data (busca realizada em agosto de 2021 e atualizada em junho de 2023). A estratégia de busca contemplou termos como “*Human Immunodeficiency Virus*”, “*Costs and Cost Analysis*”, “*Anti-Retroviral Agents*”, entre

outras expressões similares, que foram agrupadas pelos operadores booleanos “AND” e “OR”. As estratégias de busca completas podem ser encontradas no Apêndice I.

4.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Estudos de custo-efetividade ou custo-utilidade conduzidos sob qualquer perspectiva (sistema de saúde, plano de saúde, sociedade) avaliando o uso de terapias antirretrovirais em pessoas vivendo com HIV foram incluídos. Publicações em caracteres não-romanos (e.g., japonês) ou na forma de resumo de congresso foram excluídas.

4.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Dois revisores realizaram de forma independente as etapas de triagem (leitura de títulos e resumos dos artigos recuperados das bases de dados) e elegibilidade (leitura na íntegra dos artigos selecionados na etapa de triagem). As discrepâncias entre os revisores foram resolvidas em reuniões de consenso e os artigos incluídos na etapa de elegibilidade tiveram os dados extraídos.

4.5 EXTRAÇÃO DE DADOS

Dados relevantes para a elaboração da revisão sistemática foram extraídos dos registros selecionados na etapa de elegibilidade e agrupados em planilhas de Excel criadas pelos autores. Os dados foram coletados em duplicata, um terceiro autor realizou a revisão dos dados do autor principal, e incluíram: tipo de publicação, nome do primeiro autor, ano de publicação, país em que o estudo foi realizado, ano da estimativa dos custos, moeda, características da população, intervenções comparadas, tipo de análise econômica, perspectiva do estudo, tipos de custos, medidas de benefício, especificidades do estudo a respeito da obtenção dos dados de eficácia, técnica de modelagem, horizonte temporal, tipos de custos, dados de utilidade (se aplicável), taxa de desconto aplicada na análise, tratamento da incerteza, fonte de financiamento, principais resultados e conclusões.

4.6 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada por meio do *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Economic Evaluations*⁶² (Anexo I), ferramenta que é composta por 11 perguntas avaliativas acerca dos parâmetros que necessitam estar descritos de forma robusta em um estudo de avaliação econômica. Cada questionamento deve ser respondido de forma objetiva com *Yes*, *No*, *Unclear* e *Not Applicable*. Todos os estudos incluídos na presente revisão sistemática foram avaliados conforme as descrições da referida ferramenta.

4.7 SÍNTESE DOS RESULTADOS

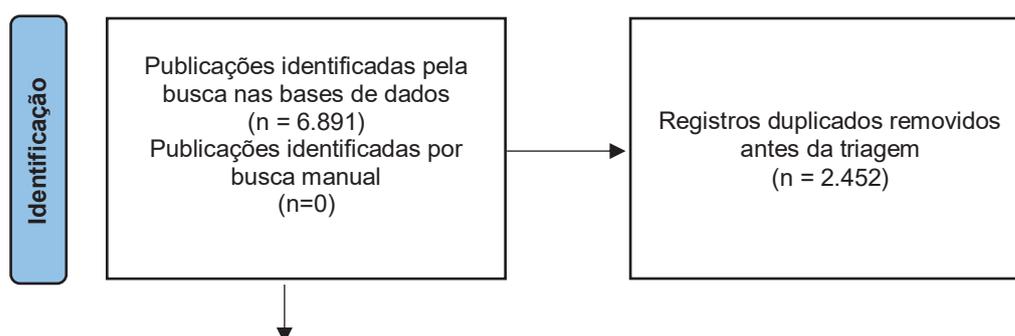
Os resultados foram apresentados de forma narrativa, por meio de tabelas, gráficos e análises descritivas dos achados obtidos na pesquisa.

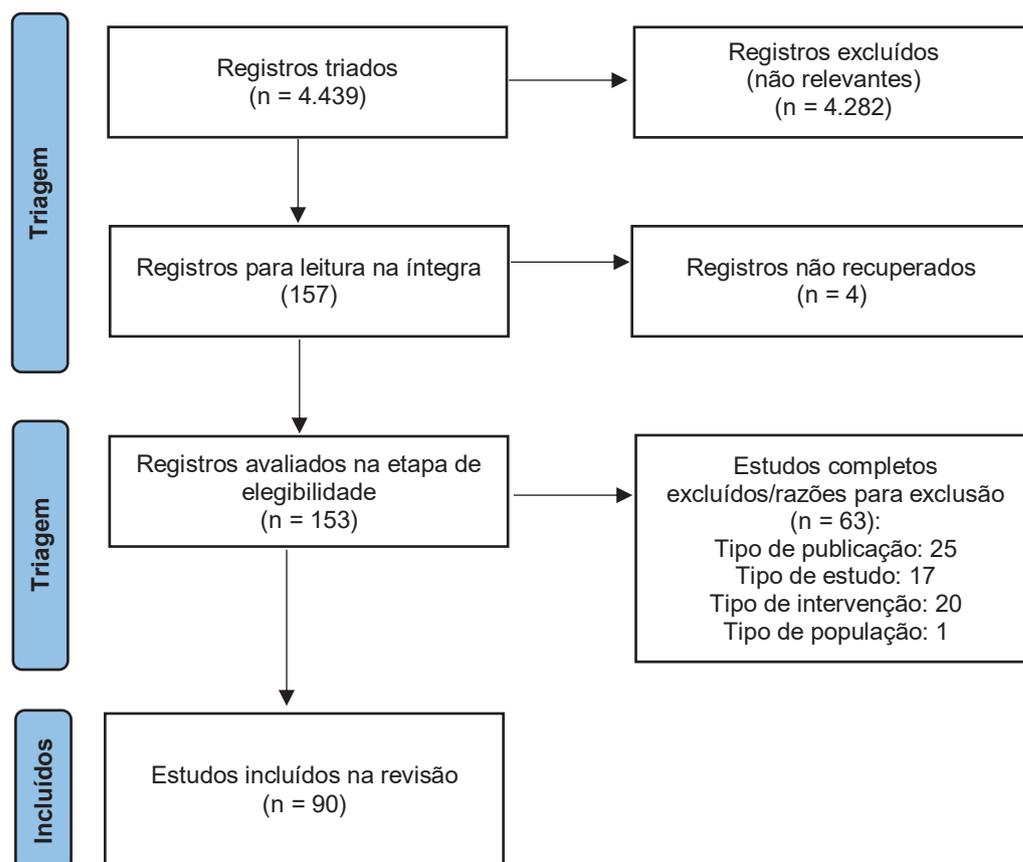
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 IDENTIFICAÇÃO E TRIAGEM DOS ESTUDOS

A busca sistemática nas bases de dados, realizada em junho de 2023, resultou na identificação de 6.891 registros, dos quais 4.446 foram triados. Destes, 164 foram lidos na íntegra e 90 foram incluídos na revisão sistemática. Nenhum estudo foi recuperado por meio de busca manual (FIGURA 12). Os artigos excluídos após leitura na íntegra com os respectivos motivos de exclusão são mostrados no Apêndice 2.

FIGURA 12 – FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DOS ESTUDOS PARA A REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS DE CUSTO-EFETIVIDADE





5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Nesta revisão sistemática foram incluídos 90 artigos científicos⁶³⁻¹⁵³, os quais estão divididos em análises de custo-efetividade ($n = 85$) e custo-utilidade ($n = 5$), considerando a designação dos estudos por cada autor. As principais características desses estudos estão expostas nas TABELAS 2, 3, 4, 5, 6 e 7. Os registros foram publicados entre os anos de 1994 e 2023.

As avaliações econômicas incluídas englobam pesquisas de 29 países. A maior parte dos estudos trabalhou apenas com custos diretos ($n = 82$), enquanto 8 artigos incluíram os custos diretos e indiretos nas análises. Os estudos apresentaram quatro diferentes perspectivas de análise: sistema público de saúde ($n = 39$); sociedade ($n = 15$); serviço de saúde ($n = 19$) e pagador ($n = 5$). Esta última, identificada somente como pagador dos EUA nos cinco estudos. Entretanto, 11 estudos não registraram a perspectiva da análise. A maior parcela dos estudos utilizou modelos de análise de decisão ($n = 77$), e mais da metade empregou o método de Markov ($n = 47$). Cinquenta e nove estudos trabalharam com um horizonte temporal de vida toda (30 anos ou mais), enquanto 24 artigos consideraram um horizonte entre 1 ano e 20 anos, e os

outros sete não registraram o período temporal de análise. A taxa de desconto foi aplicada em 79 estudos, de modo que mais da metade empregou o percentual de 3% (n = 49). Mais da metade dos estudos (n = 54) foram financiados pela indústria farmacêutica. As incertezas das estimativas geradas foram averiguadas por meio de análises de sensibilidade em 65 estudos, que incluíram técnicas determinísticas (univariada e multivariada) e probabilísticas. Ademais, considerando as combinações de antirretrovirais da mesma classe terapêutica ou de diferentes classes, cerca de 50 esquemas de tratamento foram analisados nos estudos incluídos na revisão sistemática.

5.3 COMPARAÇÕES ENTRE A REALIZAÇÃO DO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL VERSUS AUSÊNCIA DE TRATAMENTO

A TABELA 2 expõe análises que compararam a realização do tratamento antirretroviral com a não realização deste, assim como em um estudo mais recente, Guan et al.¹⁵¹, ano de 2023, a avaliação da custo-efetividade incremental relacionada ao momento que se deve iniciar a TARV.

TABELA 2 – TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL VERSUS AUSÊNCIA DE TRATAMENTO

Autor, ano	País	Intervenções comparadas	Perspectiva	Tipo de custos	Técnica de modelagem	Análise de sensibilidade	Financiamento de indústria	Medida de desfecho	Resultado	Conclusão
Badri et al., 2006	África do Sul	HAART vs. sem ARV	Sistema público de saúde	Diretos	Markov	Univariada e probabilística	Sim	QALY	ICER HAART CD4 <200 células/μl vs. sem ARV = US\$ 54/QALY ICER HAART CD4 200 – 350 células/μl vs. CD4 <200 células/μl = US\$ 616/QALY ICER HAART CD4 > 350 células/μl vs. CD4 200 – 350 células/μl = US\$ 1.137/QALY	Favoreceu iniciar HAART com CD4 > 200 células
Beck et al., 2004	Canadá	pre-HAART vs. pós-HAART	Sistema público de saúde	Diretos	NR	NR	Sim	LYG	Pacientes fora de AIDS = \$ CAN 14.587/LYG Pacientes em AIDS = \$ CAN 12.813/LYG	Favoreceu a realização do tratamento
Freedberg et al., 2001	USA	AZT + 3TC + IDV vs. sem tratamento	Sociedade	Diretos	Modelo computacional	NR	Não	QALY	ICER terapia tripla (AZT + 3TC + IDV) vs. sem tratamento = 23.000/QALY	Favoreceu o tratamento com AZT + 3TC + IDV
Guan et al., 2023	China	TARV imediata x TARV convencional	Serviço de saúde	Diretos e indiretos	Markov	Probabilística	Não	QALY	ICER ARV rápida vs. ARV convencional = -3185.49644 Yuan/QALY	Favoreceu o início imediato do tratamento
M Cleary et al., 2006	África do Sul	Tratamento ARV x sem tratamento ARV	Pagador	Diretos	Markov	Multivariada e probabilística	Não	QALY	ICER ARV vs. sem ARV = US\$ 1,102/QALY	Favoreceu a realização do tratamento
Moore et al., 1994	EUA	AZT vs. sem tratamento	NR	Diretos	Kaplan-Meier	NR	Não	LYG	ICER AZT vs. placebo = US\$ 35,000/LYG	Favoreceu o tratamento com AZT
Paton et al., 2006	Singapura	HAART vs. duplo ARV vs. sem ARV	Serviço de saúde	Diretos	NR	NR	Não	LYG	ICER duplo ARV vs. sem ARV = US\$ 10,868/LYG ICER HAART vs. duplo ARV = US\$ 21,094/LYG	Favoreceu o tratamento com HAART
Wolf et al., 2007	Países do Caribe	ARV + cotrimoxazol vs. no ARV	Sociedade	Diretos	CEPAC	NR	Não	LYS	ICER ARV + cotrimoxazol vs. sem ARV = US\$ 690/YLS	Favoreceu a realização do tratamento

FONTE: O autor (2023).

ARV: antirretroviral; AZT: zidovudina; ICER: razão de custo-efetividade incremental; IDV: indinavir; HAART: terapia antirretroviral de alta potência; LYG: anos de vida ganhos; LYS: anos de vida salvos; NR: não registrado; QALY: anos de vida ajustados pela qualidade; 3TC: lamivudina.

O extenso período de tempo abrangido por esta revisão sistemática possibilitou inclusão de publicações da primeira metade da década de 1990 até o ano de 2023. Seis artigos publicados entre os anos de 1994 e 2007^{63,64,118,119,141,146} fizeram comparações entre a realização do tratamento antirretroviral e a ausência deste. Todos os estudos realizaram análises de custo-efetividade, consideraram apenas os custos diretos nos cálculos e somente um foi financiado pela indústria farmacêutica⁶⁴.

Os resultados do estudo de Moore et al.⁶³, publicação do ano de 1994, apresentavam para o fármaco AZT um custo incremental de USD 35.000 por ano de vida ganho considerando um início tardio da terapia. Os outros cinco estudos^{64,118,119,141,146}, todos publicados na década de 2000, comparam a terapia antirretroviral tripla com a ausência de tratamento. Os resultados encontrados em todos as pesquisas apontavam para o favorecimento da realização do tratamento antirretroviral. Adicionalmente, a pesquisa conduzida por Badri et al.⁶⁴ também constatou que a eficácia da HAART é maior quando iniciada com uma contagem de CD4 > 200/mm³ de sangue. 33157694

Na mesma linha, o estudo de Guan et al.¹⁵¹, apresenta comparações relacionadas ao melhor momento de iniciar a TARV, com dados atualizados, do ano de 2023. Com base no modelo de Markov, esta análise demonstra que em um horizonte temporal de 20 anos, o início imediato do tratamento confere um ICER de - 3185.49644 Yuan/QALY, sendo a alternativa mais custo-efetiva, o que corrobora com as recomendações da OMS de início imediato de tratamento¹⁵⁵.

5.4 COMPARAÇÕES ENTRE ITRN/ITRNT E OUTROS AGENTES ANTIRRETROVIRAIS

Os esquemas terapêuticos que envolviam a droga 3TC, um dos primeiros fármacos da classe dos ITRN¹⁰, foram objetos de investigações comparativas de uma parcela dos estudos incluídos (TABELA 3), quase todos elaborados com base em análises de custo-efetividade (n = 20)^{67,70,73,76,80,86,87,90,100-112,115,120-125,141,143}, sendo que apenas o artigo de Guillén et al.⁸² se refere a uma análise de custo-utilidade. Os registros foram publicados em um largo período de tempo, de 1997 a 2021. Além disso, empregaram distintos horizontes temporais, desde um ano (n = 2)^{67,76} até o fim da vida (n = 13)^{82,86,87,100-112,115,120-124,141}.

TABELA 3 - COMPARAÇÕES ENTRE ITRN/ITRNt E OUTROS AGENTES ANTIRRETROVIRAIS

Autor, ano	País	Intervenções comparadas	Perspectiva	Tipo de custos	Técnica de modelagem	Análise de sensibilidade	Financiamento de indústria	Medida de desfecho	Resultado	Conclusão
Anis et al., 2000	Canadá	ERA-I AZT + ddl ou ddC ERA-II d4T + (ddl ou ddC) ou 3TC + (AZT ou ddl ou ddC ou d4T) ERA-III 2 ITRN + (1 IP ou 1 ITRNN)	Pagador	Diretos	NR	Univariada e multivariada	Não	LYG	ICER ERA-III vs. ERA-I = \$Can 58.806/LYG ICER ERA-III vs. ERA-II = \$Can 46.971/LYG	Favoreceu o tratamento triplo
Bendaivid et al., 2011	África do Sul	1. TDF + 3TC + EFZ 2. TDF + 3TC + NVP 3. AZT + 3TC + EFZ 4. AZT + 3TC + NVP 5. d4T + 3TC + NVP	Sociedade	Direto	Modelo matemático de simulação	Probabilística	Não	QLAY	ICER TDF + 3TC + NVP vs. AZT + 3TC + NVP = US\$ 1,045/QALY ICER TDF + 3TC + EFZ vs. TDF + 3TC + NVP = US\$ 5,949/QALY	Favoreceu o tratamento com AZT + 3TC + NVP
Bender et al., 2010	Índia	1) d4T 2) d4T + AZT depois de 6 meses 3) AZT 4) TDF	Sociedade	Diretos	Monte Carlo	Multivariada	Não	LYS	ICER TDF = US\$ 670/LYS	Favoreceu o tratamento com TDF
Biddle et al., 1999	EUA	NVP + AZT + ddl vs. AZT + ddl	Sistema público de saúde	Diretos	Markov	NR	Sim	LYS	ICER NVP + AZT + ddl x AZT + ddl = US\$ 6,186/LY	Favoreceu o tratamento com NVP + AZT + ddl
Boyer et al., 2019	Burkina Faso/ Camarões/ Senegal	3TC/FTC + LPV/r vs. ABC + ddl + LPV/r vs. 3TC/FTC + DRV/r	Sistema público de saúde	Diretos	Markov	Univariada e determinística	Não	QLAY	ICER 3TC/FTC + LPV/r vs. ABC + ddl + LPV/r = dominante ICER 3TC/FTC + LPV/r vs. 3TC/FTC + DRV/r = dominante	Favoreceu o tratamento com TDF/FTC + LPV/r
Brogan et al., 2011	EUA	TDF/FTC + EFZ vs. ABC/3TC + EFZ vs. AZT/3TC + EFZ	Sociedade	Diretos e indiretos	Markov	Univariada e multivariada	Sim	QALY	ICER TDF/FTC + EFZ x ABC/3TC + EFZ = -US\$ 440,368/QALY ICER TDF/FTC + EFZ x AZT/3TC + EFZ = -US\$ 100,860/QALY	Favoreceu o tratamento com TDF/FTC + EFZ
Chancellor et al., 1997	Inglaterra	3TC + AZT vs. AZT	Sistema público de saúde	Diretos	Markov	NR	Sim	LYS	ICER 3TC + AZT vs. AZT = £ 6,276/LYS	Favoreceu o tratamento com 3TC + AZT

FONTE: O autor (2023).

TABELA 3 - COMPARAÇÕES ENTRE ITRN/ITRnt E OUTROS AGENTES ANTIRRETROVIRAIS (CONTINUAÇÃO)

Autor, ano	País	Intervenções comparadas	Perspectiva	Tipo de custos	Técnica de modelagem	Análise de sensibilidade	Financiamento de indústria	Medida de desfecho	Resultado	Conclusão
Jouquet et al., 2011	Lesoto	TDF vs. AZT	Sistema público de saúde	Diretos	NR	Multivariada e probabilística	Não	QALY	ICER TDF x AZT = AZT dominante	Favoreceu o tratamento com AZT
Lacey et al., 1999	Ingraterra/Alemanha	3TC + AZT vs. placebo + AZT	Pagador	Diretos	NR	NR	Sim	LYS	Progressão de AIDS/morte evitada ICER 3TC + AZT vs. placebo + AZT = £ 12 030/AIDS ou morte evitada Doenças relacionadas ao HIV ICER 3TC + AZT vs. placebo + AZT = £ 4762/ doenças relacionadas ao HIV	Favoreceu o tratamento com 3TC + LVD + AZT
Lacey et al., 1999	Inglaterra/Canadá	3TC + AZT vs. placebo + AZT	Pagador	Diretos	NR	NR	Sim	AIDS/ doenças relacionadas ao HIV	Progressão de AIDS/morte evitada ICER 3TC + AZT vs. placebo + AZT = \$ Can 14.225/AIDS ou morte evitada Doenças relacionadas ao HIV ICER 3TC + AZT vs. placebo + AZT = \$ Can 5.631/ doenças relacionadas ao HIV	Favoreceu o tratamento que evita à progressão da doença/morte evitada
Lisón et al., 2005	Espanha	TDF + 3TC + EFZ vs. AZT + 3TC + EFZ	NR	Diretos	NR	Univariada	NR	LYS	TNF + 3TC + EFZ vs. AZT + 3TC + EFZ = € 14.765,86/LYS	Favoreceu o tratamento com AZT + 3TC + EFZ
Mauskopf et al., 1998	EUA	3TC/AZT x AZT	Pagador	Diretos	Markov	NR	Sim	QALY	> 500 CD4/mm3 ICER 3TC/AZT vs. AZT = US\$ 13,821/QALY 350 - 500 CD4/mm3 ICER 3TC/AZT vs. AZT = US\$ 13,821/QALY 200 - 349 CD4/mm3 ICER 3TC/AZT vs. AZT = US\$ 13,821/QALY 100 - 199 CD4/mm3 ICER 3TC/AZT vs. AZT = US\$ 13,821/QALY	Favoreceu o início imediato do tratamento
Rosa et al., 2008	Espanha	FTC/ITDF + EFZ vs. 3TC/AZT + EFZ	Sociedade	Diretos e indiretos	Árvore de decisão	Univariada	Sim	LYS	ICER FTC/ITDF + EFZ = € 619,52/LYS ICER 3TC/AZT + EFZ = € 906,41/LYS	Favoreceu o tratamento com FTC/ITDF + EFZ
Rosen et al., 2008	África do Sul	d4T vs. TDF	NR	Diretos	Modelo de transição de estágio	NR	Não	QALY	ICER d4T vs. TDF = US\$ 9,007/QALY	Favoreceu o tratamento com d4T

FONTE: O autor (2023).

TABELA 3 - COMPARAÇÕES ENTRE ITRN/ITRnt E OUTROS AGENTES ANTIRRETROVIRAIS (CONTINUAÇÃO)

Autor, ano	País	Intervenções comparadas	Perspectiva	Tipo de custos	Técnica de modelagem	Análise de sensibilidade	Financiamento de indústria	Medida de desfecho	Resultado	Conclusão
Trueman et al., 2015	Reino Unido	AZT + 3TC + ABC vs. AZT + 3TC	Sistema público de saúde	Diretos	Markov	NR	Sim	QALY	Efeito contínuo ICER AZT + 3TC + ABC vs. AZT + 3TC = £ 10,072/QALY Desconto de 6 % ao ano nos QALY ICER AZT + 3TC + ABC vs. AZT + 3TC = £ 16,168/QALY	Favoreceu o tratamento com AZT + 3TC + ABC
Wilkins et al., 2015	Reino Unido	TDF/FTC + EFZ vs. ABC/3TC + EFZ TDF/FTC + ATV/r vs. ABC/3TC + ATV/r	NR	Diretos	Markov	Probabilística	Sim	QALY	ICER TDF/FTC + EFZ vs. ABC/3TC + EFZ = £ 25,500/QALY ICER TDF/FTC + ATV/r vs. ABC/3TC + ATV/r = £ 34,913/QALY	Favoreceu o tratamento com TDF/FTC + EFZ
Wyl et al., 2012	Países da África subsarian	TDF vs. AZT	Serviço de saúde	Diretos	Simulação estocástica	NR	Não	QALY	ICER TDF vs. AZT = US\$ 83/QALY	Favoreceu o tratamento com TDF

FONTE: O autor (2023).

ABC: abacavir; AZT: zidovudina; ATV: atazanavir; ICER: razão de custo-efetividade incremental; d4T: estavudina; EFZ: efavirenz; FTC: entricitabina; IDV: indinavir; LYS: anos de vida salvos; NR: não registrado; QALY: anos de vida ajustados pela qualidade; TDF: tenofovir; 3TC: lamivudina.

A associação entre 3TC e AZT foi mencionada em seis artigos como parte da estratégia de intervenção. O estudo de Trueman et al.⁸⁶, publicado em 2015, incluiu o fármaco ABC na referida associação (3TC + AZT + ABC) em comparação com a terapia dupla AZT + 3TC, calculando um custo incremental de £ 10,072/QALY. Esse resultado mostrou que a inclusão do ABC era uma forma custo-efetiva de retardar a progressão do HIV e aumentar a expectativa de vida do paciente. Entretanto, destaca-se que no estudo de Chancellor et al.⁷⁰, de 1997, na perspectiva do sistema de saúde público da Inglaterra, utilizando o método de Markov, o ICER da associação entre 3TC + AZT resultou em £ 6,276/LYS, apontando para a manutenção dos parâmetros clínicos e econômicos presentes nas quase duas décadas que separam as análises.

Na mesma linha, conforme análise realizada na Espanha por Lisón et al.¹²⁵, o tratamento baseado no esquema terapêutico AZT + 3TC era mais econômico a curto prazo do que o tratamento que incluía o TDF. No entanto, com a ampliação do horizonte temporal do estudo, os custos se igualavam entre os dois tratamentos. Os resultados do estudo de Wyl et al.⁹⁴, também favorecem o tratamento com TDF em comparação com o AZT. Por meio de uma simulação estocástica, a utilização do TDF na TARV foi custo-efetiva com um ICER de US\$ 83/QALY. Para estratégias que trouxeram o TDF como base de comparação, foi o menor custo incremental identificado.

5.5 COMPARAÇÕES ENTRE DIFERENTES CLASSES TERAPÊUTICAS NO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL

Na TABELA 4 são apresentados dados associados as análises comparativas de diferentes classes de agentes antirretrovirais na TARV.

TABELA 4 – COMPARAÇÕES ENTRE DIFERENTES CLASSES TERAPÊUTICAS NO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL

Autor, ano	País	Intervenções comparadas	Perspectiva	Tipo de custos	Técnica de modelagem	Análise de sensibilidade	Financiamento de indústria	Medida de desfecho	Resultado	Conclusão
Aragão et al., 2012	Portugal	2 ITRNs + ITRNN vs. 2 ITRNs + IP/r	Sistema público de saúde	Diretos	Simulação de evento discreto	Probabilística	Não	QALY	ICER 2 ITRN + ITRNN vs. 2 ITRN + IP/r = dominante	Favoreceu o tratamento com 2 ITRNs + ITRNN
Beck et al., 2008	Reino Unido	1ª, 2ª e 3ª linha de ITRNN vs. IP	Sistema público de saúde	Diretos	NR	NR	Sim	LYG	Primeira linha ITRNN 2 ITRNs + ITRNN vs. 2 ITRNs + IP/r = US\$ 12,375/LYG 2 ITRNs + ITRNN vs. 2 ITRNs + IP = US\$ 12,139/LYG 2 ITRNs + ITRNN vs. 2 ITRNs + 2 IP = US\$ 2948/LYG Segunda linha ITRNN 2 ITRNs + ITRNN vs. 2 ITRNs + IP/r = US\$ 19,501/LYG 2 ITRNs + ITRNN vs. 2 ITRNs + IP = US\$ 18,364/LYG 2 ITRNs + ITRNN vs. 2 ITRNs + 2 IP = dominante Terceira linha ITRNN 2 ITRNs + ITRNN vs. 2 ITRNs + IP/r = US\$ 2708/LYG 2 ITRNs + ITRNN vs. 2 ITRNs + IP = US\$ 11,559 per LYG 2 ITRNs + ITRNN vs. 2 ITRNs + 2 IP = dominante	Favoreceu o tratamento com 2 ITRN + ITRNN
Bendavid et al., 2009	EUA/ África do Sul/ Canadá	Estratégia A: Tratamento 1: 2 ITRNs + ITRNN Tratamento 2: 2 ITRNs + IP/r Estratégia B: Tratamento 1: 3 ITRNs Tratamento 2: 2 ITRNs + ITRNN Tratamento 3: 2 ITRNs + IP/r Estratégia C: Tratamento 1: 2 ITRNs + ITRNN Tratamento 2: 2 ITRNs + IP/r Tratamento 3: 2 ITRNs + 2ª ger. IP/r.	Sociedade	Diretos	Modelo matemático de simulação	Probabilística	Não	LYS	ICER estratégia C (1 : 2 ITRNs + ITRNN) = US\$ 2,581/LYS	Favoreceu a estratégia C com IP de 2ª geração

FONTE: O autor (2023).

TABELA 4 – COMPARAÇÕES ENTRE DIFERENTES CLASSES TERAPÉUTICAS NO TRATAMENTO ANTIRETROVIRAL (CONTINUAÇÃO)*

Autor, ano	País	Intervenções comparadas	Perspectiva	Tipo de custos	Técnica de modelagem	Análise de sensibilidade	Financiamento de indústria	Medida de desfecho	Resultado	Conclusão
Bonafede et al., 2013	EUA	EFZ vs. RPV	Pagador	Diretos	Markov	NR	Sim	QALY	ICER EFZ vs. RPV = EFZ dominante	Favoreceu o tratamento com EFZ
Freedberg et al., 2007	Índia	ITRNN com IP vs. ITRNN	NR	Diretos	CEPAC	NR	Não	LYG	ICER duas linhas de ARV, ITRNN com IP vs. uma linha ARV, ITRNN = US\$ 1850/LYG	Favoreceu o tratamento com as duas classes terapêuticas
Maleewong et al., 2008	Tailândia	EFZ + tratamento base vs. NVP + tratamento base	Serviço de saúde	Diretos	Markov	Probabilística	Não	DALY	ICER EFZ + tratamento base vs. NVP + tratamento base = Bath 1,200,000/DALY	Favoreceu o tratamento com EFZ + Base
Miners et al., 2001	Englad	HAART vs. 2 ITRNs	NR	Diretos	Markov	Univariada	Sim	QALY	ICER HAART vs. duplo ITRN = £ 17,698/QALY	Favoreceu o tratamento com HAART
Oddershede et al., 2016	Inglaterra	IPs vs. terapia tripla padrão	Sistema público de saúde	Diretos	Modelo de regressão linear generalizado	Probabilística	Não	QALY	ICER IPs vs. terapia tripla padrão = IP dominante	Favoreceu o tratamento com IPs
Ouattara et al., 2014	Côte d'Ivoire	3ª linha ARV se falha persistente vs. continuação da 2ª linha	NR	Diretos	CEPAC	Univariada e multivariada	Não	LYG	ICER 3ª linha ARV se falha persistente vs. continuação da 2ª linha = US\$ 3,600/LYG	Favoreceu o tratamento com ART de 3ª linha em falhas persistentes

FONTE: O autor (2023).

ARV: antirretroviral; ICER: razão de custo-efetividade incremental; EFZ: efavirenz; FTC: entricitabina; IDV: indinavir; IP: Inibidor (es) da Protease; IP/r: Inibidor (es) da Protease/ritonavir; ITRN: Inibidor (es) da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos; ITRNN: Inibidor (es) da Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos; HAART: terapia antirretroviral de alta potência; LYS: anos de vida salvos; NVP: nevirapina; NR: não registrado; QALY: anos de vida ajustados pela qualidade; RPV: Rilpivirina.

Aragão et al.⁹¹ conduziram uma análise de custo-efetividade em Portugal, na perspectiva do sistema de saúde pública, comparando duas estratégias terapêuticas para pacientes virgens de tratamento, que utilizaram diferentes classes farmacológicas: estratégia 1 (2 ITRNs + ITRNN) e estratégia 2 (2 ITRNs + IP/r). Foi realizada uma simulação de eventos discretos para um horizonte temporal de vida toda, em um cenário com taxa de desconto de 5% aplicada aos custos e benefícios. As estimativas de custo ao longo da vida para o tratamento com a estratégia 1 foram calculadas em € 135.406, resultando em 11,84 QALYs. Por outro lado, a estratégia 2 apresentou um custo estimado em € 151.158 e 11,70 QALYs. Com base nesses resultados, os cálculos do ICER indicaram a dominância da estratégia 1.

Seguindo com as comparações de diferentes classes terapêuticas dos antirretrovirais, Beck et al.⁶⁶ realizaram um estudo de custo-efetividade na perspectiva do sistema de saúde pública do Reino Unido, analisando os valores por ano de vida ganho da primeira, segunda e terceira linha da HAART com ITRNN versus os IP. A eficácia terapêutica das estratégias de tratamento de primeira, segunda e terceira linha foi analisada a partir do tempo de permanência do paciente com o mesmo esquema farmacológico até que ocorresse uma falha no tratamento. Os dados clínicos e econômicos utilizados nas estimativas do estudo foram gerados entre os anos de 1996 e 2002, e acessados a partir de sistemas públicos de hospitais e ambulatórios do Reino Unido. Ao comparar as três possíveis linhas de HAART com as referidas classes terapêuticas, levando em conta apenas os custos diretos, os regimes com ITRNN demonstraram ser mais custo-efetivos em comparação com os regimes com IPs.

Bendavid et al.¹²⁰ compararam estratégias semelhantes de regimes terapêuticos de antirretrovirais. Fundamentado na perspectiva da sociedade da África do Sul, um modelo matemático de simulação foi utilizado para estimar custos e benefícios vinculados a cada estratégia de tratamento num horizonte temporal de vida toda, com taxa de desconto de 3%. Diferente do estudo de Beck⁶⁶, a eficácia dos tratamentos foi avaliada por meio do monitoramento da contagem de CD4 e da carga viral. O regime de tratamento que incluía um IP de segunda geração (TDF + 3TC + DNV/r) demonstrou estar associado a uma maior expectativa de vida e exerceu dominância sobre as estratégias que incluíam os ITRNN.

5.6 COMPARAÇÕES ENTRE INIBIDORES DA PROTEASE E OUTROS AGENTES ANTIRRETROVIRAIS

TABELA 5 – COMPARAÇÕES ENTRE INIBIDORES DA PROTEASE E OUTROS AGENTES ANTIRRETROVIRAIS

Autor, ano	País	Intervenções comparadas	Perspectiva	Tipo de custos	Técnica de modelagem	Análise de sensibilidade	Financiamento de indústria	Medida de desfecho	Resultado	Conclusão
Broder et al., 2011	EUA	ATV/r vs. LPV/r	Pagador	Diretos	Markov	Univariada e probabilística	Sim	QALY	ICER ATV/r vs. LPV/r = \$ 26,421/QALY	Favoreceu o tratamento com ATV/r
Brogan et al., 2010	EUA	DRV/r baixa dose vs. LPV/r baixa dose	Sociedade	Diretos e indiretos	Markov	Univariada e probabilística	Sim	QALY	ICER DRV/r x LPV/r = US\$ 23.057,00/QALY	Favoreceu o tratamento com DRV/r
Brogan et al., 2014	Canadá	DRV/r vs. LPV/r	Sistema público de saúde	Diretos	Markov	Univariada e probabilística	Sim	QALY	ICER DRV/r vs. LPV/r = DRV dominante	Favoreceu o tratamento com DRV/r
Ciaranello et al., 2011	EUA/ África do Sul	LPV/r/TDF/FTC vs. NVP/TDF/FTC	Sociedade	Diretos	CEPAC	Multivariada	Não	LYS	ICER LPV/r/TDF/FTC vs. NVP/TDF/FTC = US\$ 1,520/LYS	Favoreceu o tratamento com LPV/r + TDF + FTC
Ciaranello et al., 2015	África do Sul	LPV/r vs. NVP	Sistema público de saúde	Diretos	CEPAC	Univariada e multivariada	Não	LYS	ICER LPV/r vs. NVP = US\$ 800/LYS	Favoreceu o tratamento com LPV/r
Desmonde et al., 2019	África do Sul/ Costa do Marfim/Burkina Faso	EFZ + 2 ITRNs vs. LPV/r + 2 ITRNs vs. LPV/r + 2 ITRNs	NR	Diretos	CEPAC	Univariada e multivariada	Não	LYS	ICER EFZ + 2 NRTIs x LPV/r + 2 NRTIs (sem opção de segunda linha) vs. LPV/r + 2 NRTIs (com opção de segunda linha) = US\$ 15,240/LYS	Favoreceu o tratamento com EFZ + 2 ITRNs em crianças > 3 anos
Fóglia et al., 2013	Itália	LPV/r vs. ATV+ RTV primeira linha (r1) LPV/r vs. ATV+ RTV segunda linha (r2)	Sistema público de saúde	Diretos	Markov	Probabilística	Sim	QALY	LPV/r = € 15,310,56/QALY ATV + r1 = € 15,902,99/QALY ATV + r2 = € 15,524,85/QALY	Favoreceu o tratamento com LPV/r
Garay et al., 2019	França	LPV/r monoterapia vs. terapia padrão	Sistema público de saúde	Diretos	NR	Probabilística	Não	QALY	ICER LPV/r monoterapia vs. ARV padrão = monoterapia custo-efetiva	Favoreceu o tratamento com monoterapia LPV/r

FONTE: O autor (2023).

TABELA 5 – COMPARAÇÕES ENTRE INIBIDORES DA PROTEASE E OUTROS AGENTES ANTIRRETROVIRAIS (CONTINUAÇÃO)

Autor, ano	País	Intervenções comparadas	Perspectiva	Tipo de custos	Técnica de modelagem	Análise de sensibilidade	Financiamento de indústria	Medida de desfecho	Resultado	Conclusão
Hubben et al., 2007	Holanda	TPV/r vs. CPI/r	Sistema público de saúde	Diretos	Markov	Univariada	Sim	QALY	ICER TPV/r vs. IP/r = € 42,500/QALY	Favoreceu o tratamento com TPV/r
Mauskopf et al., 2010	EUA	DRV/r + OBT x IPs baseados em teste de resistência + RTV + OBT	Sociedade	Diretos	Markov	Univariada e probabilística	Sim	QALY	ICER DRV/r + OBT vs. IPs baseados em teste de resistência + RTV + OBT = US\$ 30,046/QALY	Favoreceu o tratamento com DRV/r + OBR
Mauskopf et al., 2012	Canadá	ETR + DRV/r vs. RAL + DRV/r	Sistema público de saúde	Diretos	Markov	Univariada e probabilística	Sim	QALY	ICER ETR + DRV/r vs. RAL + DRV/r = US\$ 49,120/QALY	Favoreceu o tratamento com ETR + DRV/r
Moeremans et al., 2010	Bélgica, Itália, Suécia e Reino Unido	DRV/r + OBT vs. IP + OBT	Pagador	Diretos	Markov	Univariada e probabilística	Sim	QALY	<p>Bélgica ICER DRV/r + OBT vs. IP + OBT = € 11,438/QALY</p> <p>Itália ICER DRV/r + OBT vs. IP + OBT = € 12,122/QALY</p> <p>Suécia ICER DRV/r + OBT vs. IP + OBT = € 10,942/QALY</p> <p>Reino Unido ICER DRV/r + OBT vs. IP + OBT = € 16,438/QALY</p>	Favoreceu o tratamento com DRV/r + OBT
Moeremans et al., 2010	Belgica, Itália, Suécia e Reino Unido	DRV/r + OBT vs. LPV/r + OBT	Pagador	Diretos	Markov	Univariada e probabilística	Sim	QALY	<p>Bélgica ICER DRV/r + OBT vs. LPV/r + OBT = € 6,964/QALY</p> <p>Itália ICER DRV/r + OBR x LPV/r + OBT = € 9,277/QALY</p> <p>Suécia ICER DRV/r + OBR x LPV/r + OBT = € 6,868/QALY</p> <p>Reino Unido ICER DRV/r + OBR x LPV/r + OBT = € 14,778/QALY</p>	Favoreceu o tratamento com DRV/r + OBT
Schneider et al., 2013	EUA/ Austrália/ África do Sul/ Nigéria	LPV/r + 2-3 ITRN vs. LPV/r + RAL	Serviço de saúde	Diretos	Markov	Univariada e probabilística	Não	QALY	<p>ICER LPV/r + 2-3 ITRNns. vs. LPV/r + RAL = US\$ 16,302/QALY (Nigéria)</p> <p>ICER LPV/r + 2-3 ITRNns. vs. LPV/r + RAL = US\$ 11,085/QALY (África do Sul)</p>	Favoreceu o tratamento com LPV/r + RAL

FONTE: O autor (2023).

TABELA 5 – COMPARAÇÕES ENTRE INIBIDORES DA PROTEASE E OUTROS AGENTES ANTIRRETROVIRAIS (CONTINUAÇÃO)

Autor, ano	País	Intervenções comparadas	Perspectiva	Tipo de custos	Técnica de modelagem	Análise de sensibilidade	Financiamento de indústria	Medida de desfecho	Resultado	Conclusão
Simpson et al., 2004	EUA	LPV/r vs. NFV	Serviço de saúde	Diretos	Markov	NR	Sim	QALY	ICER LPV/r vs. NFV = US\$ 6.653/QALY	Favoreceu o tratamento com LPV/r + 2 ITRNs
Simpson et al., 2007	França, Reino Unido, Itália e Espanha	LPV/r vs. ATV + RTV	Sistema público de saúde	Diretos	Markov	Multivariada	Sim	QALY	ICER Reino Unido comprimidos = £ 3034/QALY ICER Reino Unido cápsulas = £ 4679/QALY ICER Espanha comprimidos = dominante ICER Itália comprimido = € 11,856/QALY ICER França comprimido = € 11,094/QALY	Favoreceu o tratamento com LPV/r
Simpson et al., 2008	EUA	TPV/r vs. IP/r	Serviço de saúde	Diretos	Markov	Univariada e probabilística	Sim	QALY	ICER TPV/r x IP/r = US\$ 56,517/QALY	Favoreceu o tratamento com TPV/r
Simpson et al., 2009	EUA	LPV/r vs. ATV/r	Serviço de saúde	Diretos	Markov	NR	Sim	QLAY	ICER LPV/r vs. ATV + RTV = US\$ 1,409,734/QALY	Favoreceu o tratamento com LPV/r
Simpson et al., 2011	EUA/ Alemanha/ Quênia/ Uganda	LPV/r vs. inicial ITRN	Sistema público de saúde	Diretos	Markov	Probabilística	Sim	QALY	ICER LPV/r = US\$ 1483/QALY Quênia Uganda ICER LPV/r = US\$ 1483/QALY	Favoreceu o tratamento com LPV/r
Simpson et al., 2012	Reino Unido	LPV/r vs. ATV + RTV	Sistema público de saúde	Diretos	Markov	NR	Sim	QALY	ICER ATV + RTV vs. LPV/r = £ 149.270/QALY	Favoreceu o tratamento com o comparador (LPV/r)
Simpson et al., 2013	EUA	LPV/r vs. DRV + RTV	Serviço de saúde	Diretos	Simulação de evento discreto	Univariada e probabilística	Sim	QALY	ICER LPV/r + DRV = US\$ 12.130/QALY ICER DRV + RTV + DRV = US\$ 12.803/QALY	Favoreceu o tratamento com LPV/r
Thuresson et al., 2011	Suécia	ATV/r x LPV/r	Sociedade	Diretos e indiretos	Markov	Multivariada e probabilística	Sim	QALY	ICER ATV/r vs. LPV/r = dominante	Favoreceu o tratamento com ATV/r

FONTE: O autor (2023).

ATV: atazanavir; ICER: razão de custo-efetividade incremental; DRV: darunavir; DRV/r: darunavir/ritonavir; EFZ: efavirenz; FTC: entricitabina; IDV: indinavir; IP: Inibidor (es) da Protease; IP/r: Inibidor (es) da Protease/ritonavir; ITRN: Inibidor (es) da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos; LPV: lopinavir; LPV/r: lopinavir/ritonavir; LYS: anos de vida salvos; NVP: nevirapina; NR: não registrado; QALY: anos de vida ajustados pela qualidade; RAL: Raltegravir; RPV: Rilpivirina; RTV: Ritonavir; TDF: tenofovir; TPV: tipranavir.

Conforme a TABELA 5, observa-se que a combinação dos agentes antirretrovirais LPV + RTV (LPV/r) foi o alvo de pesquisa de 12 estudos^{68,72,74,77,79,83,104,106,127,128,134,136} incluídos na revisão. Esses estudos investigaram tratamentos antirretrovirais que incluíam a associação LPV/r em diferentes cenários comparativos. Todos os artigos conduziram análises de custo-efetividade, considerando apenas custos diretos, e foram publicados entre os anos de 2004 e 2019. Seis publicações desenvolveram o trabalho na perspectiva do sistema público de saúde^{77,79,83,106,127,136}, cinco sob a visão do serviço de saúde^{68,72,104,128,134} e uma se fundamentou na sociedade⁷⁴. Esses estudos englobaram investigações conduzidas em oito países, sendo que o financiamento de oito desses artigos foi provido pela indústria farmacêutica^{72,77,79,83,104,128,134,136}.

Apenas um dos estudos não registrou a realização de técnica de modelagem e este trabalhou com um horizonte temporal de apenas dois anos¹²⁷, enquanto as outras 11 publicações, de forma assertiva, estenderam o período das análises para a vida toda. Além disso, em oito estudos foi utilizado o modelo de Markov^{68,77,79,83,104,128,134,136} e a mesma quantidade de estudos abordou a incerteza através de análise de sensibilidade. Todos os artigos aplicaram taxas de desconto que variaram de 3% a 4%.

No estudo de Simpson et al.¹⁰⁴, publicado em 2004, foi realizada uma avaliação de custo-efetividade do uso de LPV/r versus NFV, ambos coadministrados com d4T e 3TC, em PVHA. A análise de custo-efetividade contemplou os custos diretos do primeiro tratamento de PVHA e foi realizada na perspectiva dos serviços de saúde dos EUA. Foi criado um modelo de Markov com 12 estados de saúde, com um horizonte temporal ao longo da vida, combinando dados de carga viral e contagem de CD4 como marcadores substitutos para determinar a eficácia do tratamento em cada estado.

Uma taxa de desconto de 3% foi aplicada em custos e benefícios estimados no estudo. Nos primeiros cinco anos, o modelo previu que o uso do LPV/r poderia resultar em uma economia de USD 3.461 por paciente em relação aos custos totais de tratamento de HIV, quando comparado ao NFV. O cálculo da relação de custo-efetividade entre os regimes de tratamento resultou em uma ICER USD 6.653/QALY, valor que o estudo indicou estar dentro dos limiares aceitáveis para tomada de decisão dos formuladores de políticas de saúde.

Em consonância com a abordagem supracitada, o estudo de Ciaranello et al.¹⁰⁶, publicado em 2015, cerca de uma década após a pesquisa de Simpson et al.¹⁰⁴, comparou os mesmos regimes de tratamento antirretroviral, LPV/r versus NFV, na perspectiva do sistema público de saúde da África do Sul. Da mesma maneira, também foi realizada uma análise de custo-efetividade e nesta foram incluídos apenas os custos diretos gerados pelo tratamento, em um período de vida toda do paciente, e taxa de desconto de 3% aplicada somente aos custos. As principais diferenças em relação ao estudo de Simpson et al.¹⁰⁴ correspondem a população alvo de crianças menores de três anos e a realização de uma análise de sensibilidade univariada e multivariada para lidar com a incerteza das projeções.

Ademais, utilizou-se o modelo CEPAC (*Cost-Effectiveness of Preventing AIDS Complications*) com os parâmetros clínicos e econômicos extraídos de um banco de dados epidemiológico internacional de HIV/Aids, em que a métrica de eficácia empregada na avaliação foi a supressão viral e a manutenção da taxa de CD4. Na sua conclusão, os autores recomendaram a terapia inicial com LPV/r devido sua dominância sobre o comparador, levando em consideração o resultado do ICER. Assim, nota-se que mesmo com a chegada de novos agentes terapêuticos no tratamento antirretroviral, o LPV/r continuou sendo uma droga extremamente estratégica para a garantia de um tratamento seguro e eficaz.

As análises de custo-efetividade de Broder et al.¹⁴² e Thuresson et al.¹¹⁷ tiveram como foco as mesmas comparações de IP: ATV/r versus LPV/r. O primeiro estudo abordou exclusivamente os custos diretos e utilizou uma análise de sensibilidade multivariada e probabilística em suas estimativas, realizando uma pesquisa sob a perspectiva do pagador dos EUA. Já o segundo artigo considerou os custos diretos e indiretos, aplicou uma análise de sensibilidade univariada e probabilística nas previsões e conduziu a pesquisa na perspectiva da sociedade da Suécia. Em comum, os dois estudos analisaram a terapia antirretroviral na mesma população (pacientes em primeiro tratamento), empregaram o modelo de Markov em um horizonte temporal vitalício, com taxa de desconto de 3% incidindo sobre custos e benefícios.

Apesar dos diferentes cenários de saúde abordados nas duas publicações, as conclusões dos estudos estavam alinhadas em relação à custo-efetividade do tratamento ATV/r, atendendo ao limiar de aceitabilidade estabelecido em cada país. De forma específica, Broder et al.¹⁴² ainda discorreram acerca da capacidade do tratamento em reduzir a carga viral com menos toxicidade gastrointestinal e um melhor

perfil lipídico. Por sua vez, Thuresson et al.¹¹⁷ relataram a dominância da terapia ATV/r, indicando que mesmo que ocorram variações em custos e QALY, a análise de sensibilidade mostrou que mais de 90% das estimativas têm probabilidade de estar abaixo do limiar de custo-efetividade sueco.

O fármaco DRV passou por análises comparativas com outras drogas da mesma classe terapêutica^{65,72,90,137,138,139,140}, os inibidores de protease, bem como fármacos da classe dos inibidores de integrase^{82,112,113,115,116,122,132}. Esses estudos conduziram análises de custo-efetividade^{65,72,90,112,113,115,116,122,132,137,138-140} e custo utilidade⁸², em que todos utilizaram o QALY como medida de benefício. Seis estudos avaliaram o DRV como uma intervenção^{65,116,137,138-140} e suas publicações ocorreram no período de 2010 a 2014. No papel de comparador, o DRV foi analisado em nove artigos^{72,82,90,112,113,115,122,132}, em estudos que englobaram um período mais recente, de 2013 a 2021.

Em todos os artigos, foram utilizadas técnicas de modelagem para estimar dados futuros. O modelo de Markov foi o predominante^{65,116,137,138-140,82,90,115}, seguido pelo modelo de Monte Carlo e, por fim, o modelo de simulação de evento discreto^{112,113,132}. A maior parte dos estudos trabalhou apenas com custos diretos, sendo custos diretos e indiretos aferidos em apenas dois artigos^{65,115}.

O horizonte temporal predominante foi o vitalício. A incerteza foi abordada com análise de sensibilidade do tipo univariada e probabilística^{65,72,116,137-140,115,122}, univariada^{113,132} ou univariada e determinística^{90,112}. Para trabalhar com o horizonte temporal longo, taxas de desconto de 0% a 6% foram aplicadas aos desfechos de custos e benefícios, refletindo a importância de considerar o valor do dinheiro ao longo do tempo.

De acordo com o artigo de Brogan et al.⁶⁵, considerando a perspectiva da sociedade dos EUA, a terapia antirretroviral que inclui o DRV/r, em comparação com o tratamento com LPV/r, demonstrou ser uma opção custo-efetiva, com um custo incremental de USD 23.057,00/QALY em um horizonte temporal vitalício. Em outra análise realizada no mesmo ano de publicação do estudo anterior, Mauskopf et al.¹¹⁶ calcularam que, em um período de cinco anos o custo incremental da terapia padrão adicionada de DRV/r foi de USD 30.046/QALY.

Todos os estudos que incluíram o fármaco DRV como intervenção^{65,137,138,139,140} e o compararam com outros inibidores de protease, de forma conclusiva, recomendaram o DRV. No entanto, duas análises entre inibidores de protease que

compararam a terapia antirretroviral com LPV versus DRV^{72,90} apresentaram resultados que favoreceram os tratamentos com LPV. Apesar do resultado em comum, os dois estudos foram realizados em cenários com parâmetros distintos. O estudo de Simpson et al⁷² foi publicado em 2013, construiu uma análise de custo-efetividade na perspectiva dos serviços de saúde dos EUA, para uma população virgem de tratamento, utilizando um modelo de simulação de evento discreto, com horizonte temporal de vida toda. Enquanto Boyer et al.⁹⁰, no ano de 2019, publicou uma análise de custo efetividade na perspectiva do sistema de saúde pública dos países: Burkina Faso, Camarões e Senegal. Nesta pesquisa, sob a perspectiva dos sistemas públicos de saúde dos referidos países, para uma população em segunda linha de tratamento, foi desenvolvido um modelo de Markov com horizonte temporal de cinco anos. Os desfechos dos dois estudos, em relação à superioridade de tratamento com o LPV, tornam-se mais robusto quando consideramos os diferentes cenários em que esses estudos foram conduzidos, sugerindo que o tratamento com LPV pode ser eficaz independentemente das condições específicas do estudo.

5.7 COMPARAÇÕES ENTRE INIBIDORES DE FUSÃO E OUTROS AGENTES ANTIRRETROVIRAIS

Os antirretrovirais da classe dos inibidores de fusão, como o MVQ e o T20, foram objeto de análise em um total de 10 estudos incluídos na revisão, os quais foram realizados ao longo do período entre 2005 e 2015. Os detalhes e características desses estudos estão apresentados de forma detalhada na TABELA 6.

TABELA 6 – COMPARAÇÕES ENTRE INIBIDORES DE FUSÃO E OUTROS AGENTES ANTIRRETROVIRAIS

Autor, ano	País	Intervenções comparadas	Perspectiva	Tipo de custos	Técnica de modelagem	Análise de sensibilidade	Financiamento de indústria	Medida de desfecho	Resultado	Conclusão
Badia et al., 2007	Espanha	OBT + T20 vs. OBT	Sistema público de saúde	Diretos	Markov	Univariada	Sim	LYS	ICER OBT + T20 vs. OBT = € 25,082/LYS	Favoreceu o tratamento com T20 + OBT
Hernández et al., 2010	México	MVQ + OBT vs. OBT	Serviço de saúde	Diretos	Markov	Probabilística	NR	QALY	MVQ + OBT vs. OBT = US\$ 18,897.44/QALY	Favoreceu o tratamento com MVQ + OBT
Hernández et al., 2010	México	MVQ + OBT vs. OBT	Pagador	Diretos	Monte Carlo	Determinística e multivariada	Sim	QALY	MVQ + OBT vs. OBT = US\$ 42,429/QALY	Favoreceu o tratamento com MVQ + OBT
Hornberger et al., 2005	Itália	T20 + OB vs. OBT	Serviço de saúde	Diretos	Markov	Univariada	Sim	QALY	T20 + OBR vs. OBR = € 23,721/QALY	Favoreceu o tratamento com T20 + OBT
Hornberger et al., 2006	EUA	T20 + OBT vs. OBT	Serviço de saúde	Diretos	Markov	Univariada	Sim	QALY	T20 + OBR vs. OBR = US\$ 24,604/QALY	Favoreceu o tratamento com T20 + OBT
Kühne et al., 2015	USA/ Reino Unido/ Irlanda	OBT + MVQ vs. OBT	Pagador	Diretos	Markov	NR	Sim	QALY	População geral ICER OBT ± MVQ vs. OBT = US\$ 56,400/QALY Para PVHA suscetíveis a apenas dois ou menos componentes do OBT ICER OBT ± MVQ vs. OBT = \$ 52,000/QALY	Favoreceu o tratamento com OBT + MVQ
Moreno et al., 2010	Espanha	OBT + MVQ vs. OBT + Placebo	Sistema público de saúde	Diretos	Markov	Univariada e multivariada	Sim	QALY	ICER OBT + MVQ vs. OBT + Placebo = € 23,457/QALY	Favoreceu o tratamento com MVQ + OBT
Sax et al., 2005	EUA	T20 + OBT vs. OBT	NR	Diretos	Modelo computacional	NR	Não	QALY	T20 + OBT vs. OBT = US\$ 69,500/QALY	Favoreceu o tratamento com T20 + OBT

FONTE: O autor (2023).

ICER: razão de custo-efetividade incremental; LYS: anos de vida salvos; MVQ: maraviroque; NR: não registrado; OBT: *Optimized Background Therapy*; QALY: anos de vida ajustados pela qualidade; T20: enfuvirtida.

Quatro estudos realizaram comparações diretas do fármaco MVQ^{71,99,102,103}, com a terapia padrão otimizada, a qual poderia ser usada de forma isolada ou com placebo. Todos os artigos desenvolveram análises de custo-efetividade para quantificar o benefício em QALY, utilizando a modelagem de Markov^{71,99,102} ou Monte Carlo¹⁰³ para a elaboração de modelos de análise de decisão. Três estudos foram patrocinados pela indústria^{71,99,103} e um deles não fez o registro de financiamento no texto. Todos os artigos trabalharam com taxa de desconto, dois com percentual de 3% e dois com o 5%, sendo aplicada nos custos⁷¹, custos e QALY⁹⁹, e custos e efetividade¹⁰². O horizonte temporal foi principalmente vitalício^{71,99,103} e a incerteza foi abordada com análise de sensibilidade em três^{99,102,103} dos quatro documentos. Todas as comparações levaram à conclusão de que a terapia padrão otimizada, com a inclusão do MVQ, é mais favorável, com ICER variando entre USD 18.897/QALY e 56.400/QALY. Destaca-se que a população dos estudos era composta por pacientes resistentes a outras drogas. Porém, no cenário brasileiro, os esquemas de resgate preconizados devem conter prioritariamente dolutegravir ou darunavir, que são medicamentos com alta barreira à resistência plenamente ativo. Estes fármacos podem ser combinados com ITRNN ou IP + RTV, de acordo com as investigações acerca da ocorrência de mutações de resistência aos medicamentos destas classes terapêuticas.^{2,61}

Outra droga inibidora de fusão, a T20, foi analisada em quatro artigos^{130,107-109}, tendo a terapia padrão otimizada como o comparador em todas as investigações. Todas as análises realizadas foram de custo-efetividade com publicações no período de 2005 a 2007. Apenas os custos diretos foram incluídos nas quatro pesquisas, e uma taxa anual de desconto de 3% foi aplicada em custos e benefícios. Como técnica de modelagem, utilizou-se Markov^{130,108-109} e um modelo computacional¹⁰⁷, e a incerteza foi tratada com análise de sensibilidade do tipo univariada^{130,108-109}. O horizonte temporal foi de 10 anos em sua maioria^{130,108-109} e os pacientes já eram experientes em tratamento antirretroviral.

O estudo de Badia et al.¹³⁰ foi realizado na Espanha, sob a perspectiva do sistema público de saúde, com financiamento realizado pela indústria farmacêutica. Esta pesquisa estimou o valor do custo incremental da tecnologia em € 25.082/LYG, ressaltando que a economia de recursos ocorreria

principalmente durante os primeiros cinco anos de tratamento. Hornberger et al.¹⁰⁹, sob a perspectiva do prestador de serviço de saúde, apresentaram um ICER de 24.604/QALY, salientando que os custos estimados com a presente terapia são maiores não somente pelo custo de aquisição, mas também pelo fato do medicamento permitir que os pacientes vivam mais e continuem usufruindo da terapia padrão instituída.

5.8 COMPARAÇÕES ENTRE INIBIDORES DA INTEGRASE E OUTROS AGENTES ANTIRRETROVIRAIS

As análises dos fármacos da classe dos inibidores da integrase são concentradas nos fármacos RAL e DTG como as estratégias de intervenção em comparações com outros agentes antirretrovirais. Os estudos que tiveram como foco as análises desses fármacos estão exposto na TABELA 7, com os principais parâmetros extraídos dessas análises de custo-efetividade.

TABELA 7 – COMPARAÇÕES ENTRE INIBIDORES DA INTEGRASE E OUTROS AGENTES ANTIRRETROVIRAIS

Autor, ano	País	Intervenções comparadas	Perspectiva	Tipo de custos	Técnica de modelagem	Análise de sensibilidade	Financiamento de indústria	Medida de desfecho	Resultado	Conclusão
Anderson et al., 2021	China	DTG/RPV vs. RPV/FTC/TDF DTG/RPV vs. DTG/ABC/3TC DTG/RPV vs. EVG/COBI/FTC/TDF DTG/RPV vs. EFZ/FTC/TDF	Pagador	Diretos	Markov	Determinística e probabilística	Sim	QALY	ICER DTG/RPV vs. RPV/FTC/TDF = - US\$ 34.170 ICER DTG/RPV vs. DTG/ABC/3TC = - US\$ 82.910 ICER DTG/RPV vs. EVG/c/FTC/TAF = - US\$ 82.866 ICER DTG/RPV vs. EFV/FTC/TDF = US\$ 34.067	Favoreceu o tratamento com DTG/RPV
Belay et al., 2021	Etiópia	DTG + tratamento base vs. EFZ tratamento base	Pagador	Diretos	Microsimulação	Determinística	Não	QALY	ICER DTG base vs. EFZ base = US\$ 13.33/QALY	Favoreceu o tratamento com DTG
Butler et al., 2021	EUA	DTG/3TC vs. DTG + TDF/FTC DTG/3TC vs. BIC + TAF/FTC DTG/3TC vs. DTG/ABC/3TC DTG/3TC vs. DRV/c/TAF/FTC DTG/3TC vs. TDF + regime base	Serviço de saúde	Diretos	Markov	Univariada e probabilística	Sim	QALY	Pacientes virgens de tratamento ICER DTG/3TC vs. DTG + TDF/FTC = dominante ICER DTG/3TC vs. BIC + TAF/FTC = dominante ICER DTG/3TC vs. DTG/ABC/3TC = dominante ICER DTG/3TC vs. DRV/c/TAF/FTC = dominante Paciente experiente de tratamento ICER DTG/3TC vs. continuação TAF = US\$ 2,153,802/QALY	Favoreceu o tratamento com DTG/3TC
Chaudhary et al., 2009	Espanha	RAL + OBT vs. OBT	Sistema público de saúde	Diretos	Markov	Univariada	Sim	QALY	Horizonte temporal de 3 anos ICER raltegravir + OBT vs. OBT = € 22,908/QALY Horizonte temporal de 5 anos ICER raltegravir + OBT vs. OBT = € 31,431/QALY	Favoreceu o tratamento com RAL + OBT
Despiégel et al., 2015	Canadá	DTG vs. EFZ DTG vs. DRV/r DTG vs. RPV DTG vs. EVG/COBI DTG vs. ATV/r DTG vs. LPV/r DTG vs. RAL	Sistema público de saúde	Diretos	Monte Carlo	Univariada	Sim	QALY	DTG foi dominante em todas as comparações	Favoreceu o tratamento com DTG

FONTE: O autor (2023).

TABELA 7 – COMPARAÇÕES ENTRE INIBIDORES DA INTEGRASE E OUTROS AGENTES ANTIRRETROVIRAIS (CONTINUAÇÃO)

Autor, ano	País	Intervenções comparadas	Perspectiva	Tipo de custos	Técnica de modelagem	Análise de sensibilidade	Financiamento de indústria	Medida de desfecho	Resultado	Conclusão
Elbasha et al., 2009	Suíça	RAL + OBT vs. Placebo + OBT	Serviço de saúde	Diretos	Markov	NR	Sim	QALY	Horizonte temporal de 5 anos ICER RAL + OBT vs. Placebo + OBT = CHF 45,687/QALY	Favoreceu o tratamento com RAL + OBT
Girouard et al., 2015	EUA	1) sem tratamento 2) DTG + 3TC 3) DTG/ABC/3TC (48 semanas), depois DTG + 3TC 4) DTG/ABC/3TC	Serviço de saúde	Diretos	CEPAC	Multivariada e probabilística	Não	QALY	DTG/ABC/3TC (48 semanas) depois DTG + 3TC vs. HAART = US\$ 22,500/QALY	Favoreceu o tratamento com DTG/3TC
Guillén et al., 2017	Espanha	DTG/ABC/3TC vs. EFZ/FTC/TDF DTG/ABC/3TC x RAL + (FTC/TDF) ou + (ABC/3TC) DTG/ABC/3TC x DRV/r + (FTC/TDF) ou + (ABC/3TC)	Sistema público de saúde	Diretos	Markov	NR	NR	QALY	ICER DTG/ABC/3TC vs. EFV/FTC/TDF = -€ 67,210.71/QALY DTG/ABC/3TC vs. RAL + (FTC/TDF) ou + (ABC/3TC) = -€ 1,005,117.13/QALY DTG/ABC/3TC x DRV/r + (FTC/TDF) ou + (ABC/3TC) = -€ 1,787,341.44/QALY	Favoreceu o tratamento com DTG/ABC/3TC
Hidalgo-Tenorio et al., 2019	Espanha	DTG + 3TC vs. DTG/ABC/3TC vs. EVG/COBI/FTC/TDF	NR	Diretos	NR	NR	Não	Supressão virológica	ICER DTG/ABC/3TC x DTG+3TC = -€ 392/Supressão virológica ICER EVG/COBI/FTC/TDF vs. DTG/ABC/3TC = +€ 595/Supressão virológica	Favoreceu o tratamento com o comparador DTG/ABC/3TC
Isah et al., 2023	Nigéria	DTG vs. EFZ	Serviço de saúde	Diretos e indiretos	NR	NR	NR	QALY	ICER DTG vs. EFZ = US\$ 10.5076/QALY	Favoreceu o tratamento com DTG
Jamieson et al., 2021	South African	TDF/FTC + DTG ou TAF/FTC + DTG vs. TDF/FTC/EFZ	Pagador	Diretos	Modelo Thembisa	Probabilística	Não	LYS	ICER TDF/FTC+DTG vs. TDF/FTC/EFV = US\$ 10,341/LYS ICER TAF/FTC+DTG vs. TDF/FTC/EFV = US\$ 41,958/LYS	Favoreceu o tratamento com TDF/FTC + DTG a longo prazo
Marwán-al-Qays Bousmah et al., 2020	Camarões	DTG 50 mg vs. EFZ 400 mg	Sistema público de saúde	Diretos	Markov	Probabilística e determinística	Não	QALY	ICER DTG vs. EFZ = 88% de probabilidade de custo-efetividade de DTG	Favoreceu o tratamento com DTG
Peng et al., 2015	EUA	DTG + ABC/3TC vs. EFZ/TDF/FTC	Pagador	Diretos	Modelo computacional	Univariada e probabilística	Sim	QALY	ICER DTG + ABC/3TC vs. EFZ/TDF/FTC = US\$ 158.890/QALY	Favoreceu o tratamento com EFZ/TDF/FTC

FONTE: O autor (2023).

TABELA 7 – COMPARAÇÕES ENTRE INIBIDORES DA INTEGRASE E OUTROS AGENTES ANTIRRETROVIRAIS (CONTINUAÇÃO)

Autor, ano	País	Intervenções comparadas	Perspectiva	Tipo de custos	Técnica de modelagem	Análise de sensibilidade	Financiamento de indústria	Medida de desfecho	Resultado	Conclusão
Pialoux et al., 2015	França	DTG vs. RAL	Sociedade	Diretos	Monte Carlo	Univariada e determinística	Sim	QALY	ICER DTG vs. RAL = € 21,048/QALY	Favoreceu o tratamento com DTG
Pialoux et al., 2017	França	DTG/ABC/3TC vs. RAL ou EVG/COBI vs. DRV/r ou ATV/r ou LPV/r vs. ITRNN (EFZ ou RTV)	Sociedade	Diretos	Monte Carlo	Univariada e determinística	Sim	QALY	ICER DTG/ABC/3TC = dominante exceto com EFZ ICER DTG/ABC/3TC vs. EFZ = € 6,939/QALY	Favoreceu o tratamento com DTG/ABC/3TC
Punekar et al., 2019	China	Pacientes virgens de tratamento DTG + TDF/3TC vs. EFZ + TDF/3TC Pacientes primeira linha de tratamento DTG + TDF/3TC vs. LPV/r + TDF/3TC	Sociedade	Diretos e indiretos	Markov	Probabilística	Sim	QALY	Pacientes virgens de tratamento ICER DTG + TDF/3TC = RMB 219,259/QALY ICER efavirenz (EFV + TDF/3TC) = RMB 221,605/QALY Pacientes em primeira linha ICER DTG + TDF/3TC = RMB 238,746/QALY ICER lopinavir (LPV/r + TDF/3TC) = RMB 244,364/QALY Pacientes virgens de tratamento ICER DTG + TDF/3TC vs. RAL + TDF/3TC = DTG dominante	Favoreceu o tratamento com DTG + TDF/3TC
Restelli et al., 2017	Itália	DTG + TDF vs. RAL + TDF DTG + TDF vs. DRV/r + TDF DTG + TDF vs. EFZ/TDF/FTC	Sistema público de saúde	Diretos	Monte Carlo	Univariada	Sim	QALY	ICER DTG + TDF vs. RAL + TDF = € 38,586/QALY ICER DTG + TDF vs. EFZ/TDF/FTC = € 33,664/QALY Pacientes experientes de tratamento ICER DTG + TDF vs. RAL + TDF = DTG dominante € 12,074/QALY	Favoreceu o tratamento com DTG + TDF
Tremblay et al., 2018	Rússia	DTG + ABC/3TC vs. RAL + ABC/3TC DTG + ABC/3TC vs. DRV/r + ABC/3TC	Sociedade	Diretos e Indiretos	Markov	Univariada e probabilística	Sim	QALY	DTG+ABC/3TC vs. RAL+ABC/3TC = DTG dominante DTG+ABC/3TC vs. DRV/r+ABC/3TC = DTG dominante	Favoreceu o tratamento com DTG+ABC/3TC
Zheng et al., 2018	Índia	DTG + TDF/3TC vs. EFZ/TDF/3TC	Sistema público de saúde	Diretos	CEPAC	Univariada e multivariada	Não	LYS	ICER DTG + TDF/3TC vs. EFV/TDF/3TC = US\$ 130/L YS	Favoreceu o tratamento com DTG + TDF/3TC

FONTE: O autor (2023).

ABC: abacavir; ATV: atazanavir; COBI: cobicistat; DTG: dolutegravir; DRV: darunavir; DRV/r: darunavir/ritonavir; EFZ: efavirenz; EVG: elvitegravir; FTC: entricitabina; ICER: razão de custo-efetividade incremental; IDV: indinavir; LPV: lopinavir; LPV/r: lopinavir/ritonavir; LYS: anos de vida salvos; NVP: nevirapina; NR: não registrado; OBT: *Optimized Background Therapy*; QALY: anos de vida ajustados pela qualidade; RAL: Raltegravir; RPV: Rilpivirina; RTV: Ritonavir; TAF: tenofovir alafenamida; TDF: tenofovir; TPV: tipranavir; 3TC: lamivudina.

Estudos comparativos que envolveram fármacos de diferentes classes terapêuticas, como o DTG (inibidor da integrase) em comparação com o DRV^{82,112,113,115,112,132}, revelaram a superioridade dos tratamentos com o DTG. O estudo de Tremblay et al.¹¹⁵, na perspectiva da sociedade da Rússia, considerou dominante a estratégia de tratamento de primeira linha com o DTG em comparação com o DRV ou RAL. Resultados semelhantes foram gerados na investigação de Restelli et al.¹³², que expôs a dominância da estratégia de tratamento com DTG quando comparada a terapia com DRV, RAL e EFZ.

Ademais, o DTG esteve presente como o fármaco da estratégia de intervenção em 17 estudos^{73,80,82,84,85,111-115,121-123,132,150,152,153}. A droga foi comparada principalmente aos fármacos RAL^{82,112,113,114,115,132} e EFZ⁸⁴. Todos os estudos, que consistem em publicações de dez distintos países, apontaram que o tratamento com DTG configurava a melhor escolha nas comparações.

Despiégel et al.¹¹³, conduzindo um estudo sob a perspectiva do sistema público de saúde do Canadá, fizeram comparações individuais entre o tratamento com DTG e outros nove fármacos: EFZ; RAL; DRV; RTV; RPV; EVG; COBI; ATV e LPV. A análise econômica evidenciou que em um horizonte temporal de 20 anos, o DTG foi mais custo-efetivo do que todas as outras tecnologias comparadas. Na mesma linha, a recente pesquisa realizada por Butler et al.¹²², considerando a perspectiva do serviço de saúde dos EUA, contemplou comparações entre o esquema duplo DTG/3TC e outras cinco terapias triplas, que estabeleciam como base os fármacos TDF e FTC. O esquema duplo se mostrou dominante em relação a todas as outras terapias triplas, no contexto de pacientes virgens de tratamento, horizonte temporal vitalício e uma taxa de desconto de 3% aplicada a custos e QALY. No Brasil, atualmente se considera a terapia dupla 3TC + DTG para pacientes que mantêm controle virológico, que apresentam múltiplas comorbidades ou que podem evoluir com alteração da função renal, osteopenia/osteoporose, além daqueles que apresentam intolerância ou evento adverso relacionado a outros ARV¹⁵⁴.

5.9 COMPARAÇÕES ENTRE COMBINAÇÕES DE DOSES DE AGENTES ANTIRRETROVIRAIS

Na TABELA 8 são expostos os dados das análises comparativas da combinação de doses de agentes antirretrovirais na TARV.

TABELA 8 – COMPARAÇÕES ENTRE COMBINAÇÕES DE DOSES DE AGENTES ANTIRRETROVIRAIS

Autor, ano	País	Intervenções comparadas	Perspectiva	Tipo de custos	Técnica de modelagem	Análise de sensibilidade	Financiamento de indústria	Medida de desfecho	Resultado	Conclusão
Bayoumi et al., 2013	EUA	2 novas drogas (ETR, DRV, TPV, MVQ e RAL) + 1 droga convencional vs. 3 drogas convencionais	Serviço de saúde	Diretos	Markov	Determinística e probabilística	Sim	QALY	ICER 2 novas drogas (ETR, DRV, TPV, MVQ e RAL) + 1 droga convencional vs. 3 drogas convencionais = US\$ 75.556/QALY	Favoreceu o tratamento com duas novas drogas (ETR, DRV, TPV, MVQ e RAL)
Ganguli et al., 2012	EUA	Dose fixa vs. combinação livre de doses	Serviço de saúde	Diretos	NR	Probabilística	Não	QALY	ICER dose fixa vs. combinação livre de doses = US\$ 45.540.49/QALY	Favoreceu o tratamento com múltiplas doses
Juday et al., 2013	EUA	EVG/COBI/FTC/TDF (Stribid™) vs. EFZ/FTC/TDF (Atripla®)	Pagador	Diretos	Markov	Univariada e probabilística	Sim	QALY	ICER EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFZ/FTC/TDF = US\$ 166.287/QALY	Favoreceu o tratamento com EFZ/FTC/TDF (Atripla®)
Maggiolo et al., 2015	Itália	HAART trocado por comprimido único vs. HAART (IP/r) vs. outro HAART	Sistema público de saúde	Diretos	NR	Univariada	Sim	QALY	ICER HAART trocado por comprimido único vs. HAART (IP/r) vs. outro HAART = comprimido único dominante	Favoreceu o tratamento com comprimido único
Parker et al., 2021	Canadá	CAB + RPV injetável vs. ARV oral	Sistema público de saúde	Diretos	Markov	Determinística e probabilística	Sim	QALY	ICER CAB+RPV injetável vs. ARV oral = \$ CAN 16,062/QALY	Favoreceu o tratamento injetável
Sweet et al., 2016	EUA	Comprimido único EFZ/TDF/FTC ou RPV/TDF/FTC ou EVG/COBI/TDF/FTC Múltiplos comprimidos genéricos gEFZ+TDF+g3TC ou RPV+TDF+g3TC ou EVG+COBI+TDF+g3TC	NR	Diretos	Microsimulação	Determinística	Sim	QALY	ICER comprimido único vs. múltiplos comprimidos genéricos = \$ 26.383.82/QALY	Favoreceu o tratamento com regime de comprimido único
Walensky et al., 2013	EUA	Sem ARV vs. 3 comprimidos genéricos ARV vs. referência ARV	Serviço de saúde	Diretos	CEPAC	Univariada e multivariada	Não	QALY	ICER três comprimidos genéricos ARV vs. sem ARV = US\$ 21,100/QALY. ICER ARV de referência vs. três comprimidos genéricos ARV = US\$ 114,800/QALY	Favoreceu o tratamento com medicamentos genéricos

FONTE: O autor (2023).

ARV: antirretroviral; CAB: Cabotegravir; COBI: cobicistat;; DRV: darunavir; EFZ: efavirenz; EVG: elvitegravir; FTC: entricitabina; ICER: razão de custo-efetividade incremental; IDV: indinavir; LPV/r: lopinavir/ritonavir; HAART: terapia antirretroviral de alta potência; LYS: anos de vida salvos; MVQ: maraviroque; não registrado; QALY: anos de vida ajustados pela qualidade; RAL: Raltegravir; RPV: Rilpivirina; RTV: Ritonavir; TDF: tenofovir; TPV: tipranavir; 3TC: lamivudina.

Três publicações avaliaram de forma comparativa a estratégia de tratamento antirretroviral que utiliza um comprimido único versus regimes com múltiplos comprimidos. O estudo de custo-utilidade de Ganguli et al.⁸¹ e o de custo-efetividade de Sweet et al.⁹⁶ foram realizados nos EUA, porém, o primeiro incluiu apenas pacientes experientes de tratamento sob a perspectiva do serviço de saúde, enquanto o segundo considerou pacientes em primeiro tratamento e não registrou a perspectiva do estudo. O terceiro artigo, de Maggiolo et al.¹³³, adotou a perspectiva do sistema público de saúde italiano, fazendo uso de informações coletadas retrospectivamente de um banco de dados eletrônico de pacientes em tratamento inicial.

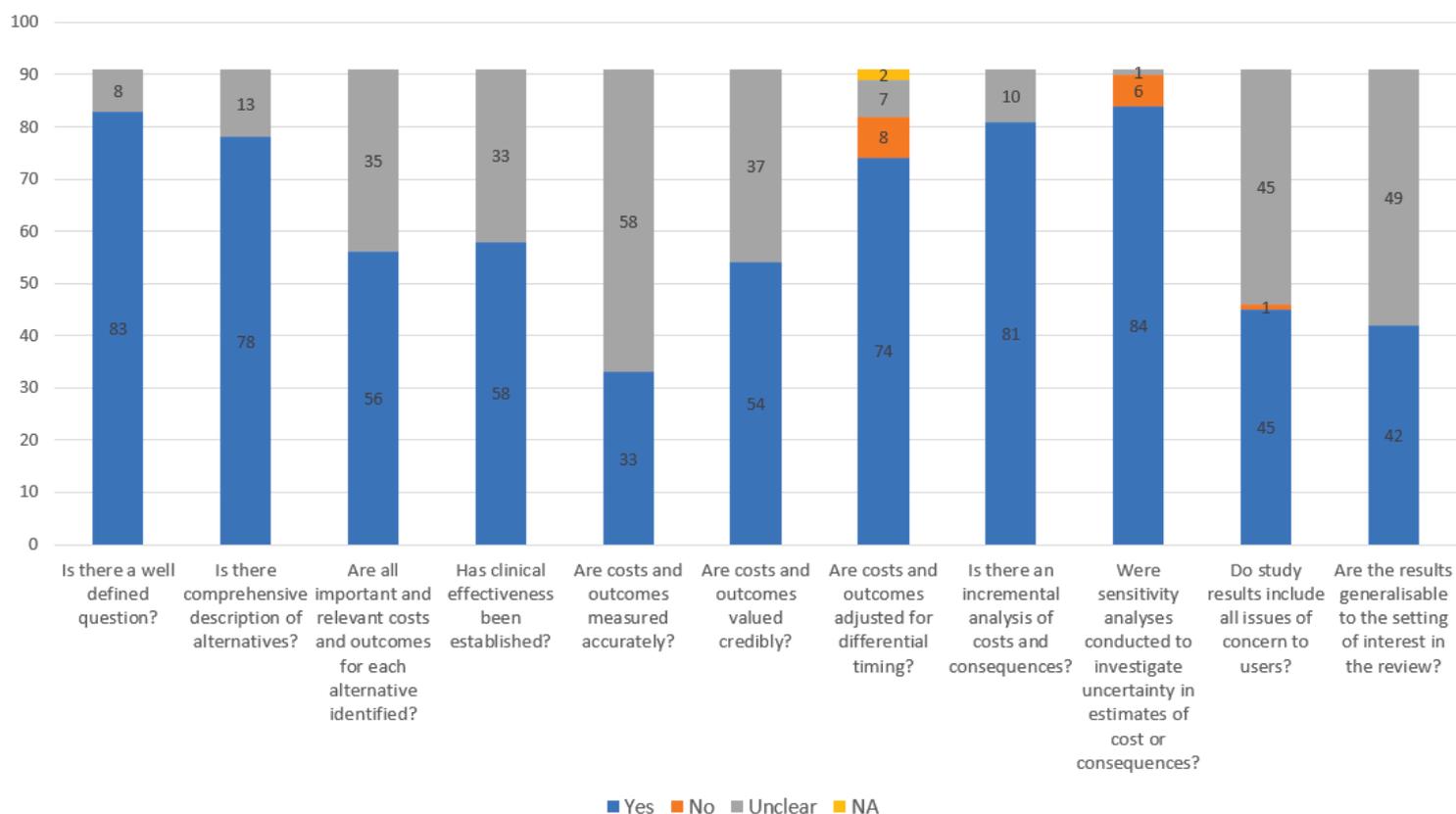
Todos os artigos incluíram somente custos diretos do tratamento, empregaram como medida de benefício o QALY e lidaram com a incerteza por meio de análise de sensibilidade. Entretanto, apenas no estudo de custo-efetividade de Sweet et al.⁹⁶ foi registrada a realização de uma técnica de modelagem para estimar dados, a microssimulação, em um horizonte temporal vitalício e taxa de desconto de 3% aplicada a custos e QALY.

Fundamentados na razão de custo-utilidade incremental de USD 45.540,49/QALY, Ganguli et al.⁸¹ concluíram que os custos elevados não compensam a diferença mínima de QALYs ganhos com a intervenção. Por outro lado, Sweet et al.⁹⁶ relatam uma ICER de USD 26.383,82/QALY, favorecendo o regime de comprimido único para pacientes em primeiro tratamento. Na mesma linha, o estudo de Maggiolo et al.¹³³ demonstrou que para tratamentos iniciais a associação TDF + FTC + EFV, quando inserida em um regime de comprimido único, representou a opção mais custo-efetiva, dominando os outros regimes de HAART. Dessa forma, o tratamento com comprimido único configura uma opção mais conveniente para o paciente, pois elimina a necessidade de lembrar e administrar várias doses diárias ou ao longo de um período mais longo, promovendo maior adesão ao tratamento, além de contribuir para redução de erros na dosagem.

5.10 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

A avaliação detalhada da qualidade metodológica dos 91 estudos incluídos na revisão está apresentada no Apêndice 3. De modo geral, conforme cada questionamento apresentado, as seguintes estratificações foram observadas (FIGURA 13):

FIGURA 13 – CONFORMIDADE COM AS QUESTÕES DA FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA



FONTE: O autor (2023).

Os critérios utilizados para classificar os estudos em cada uma das perguntas supracitadas (FIGURA 13) estão ancorados nas orientações do manual que disponibiliza a ferramenta de avaliação⁶². Os estudos incluídos apresentaram maior conformidade metodológica em relação à definição clara de uma pergunta de pesquisa, assim como a realização de análise incremental para verificação de custos e consequências das alternativas comparadas, e a condução de análise de sensibilidade para investigar as incertezas nas estimativas de custos e desfechos. Nesse sentido, nota-se que a maior parte dos estudos atendeu a alguns parâmetros críticos que podem determinar a validade de uma avaliação econômica.

De maneira similar, os registros avaliados também demonstraram conformidade com a maioria dos demais questionamentos do relatório. Entretanto, esclarece-se que são resultados que abordam todo o conjunto analisado, cabendo destacar que o recorte individual de cada artigo pode demonstrar características específicas dos parâmetros avaliados (Apêndice 3).

A avaliação das medições e metodologias utilizadas para quantificar custos e desfechos apresentou incertezas na maior parte dos estudos, assim como o critério de generalização dos resultados encontrados nos documentos. Ressalta-se que em avaliações econômicas, frequentemente, é desafiador obter medidas precisas para custos e resultados, o que adiciona um grau de dificuldade ao cumprimento desse critério de qualidade, em alguns casos⁶².

5.11 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A presente revisão sistemática teve algumas limitações. Infelizmente, não foi possível realizar a leitura completa de quatro artigos selecionados na etapa de elegibilidade, devido a indisponibilidade destes. Uma parte dos artigos não deixou claro quais os fármacos antirretrovirais estavam sendo comparados na avaliação, caracterizando somente como terapia antirretroviral, o que impediu a realização do agrupamento das análises comparativas entre fármacos ou associação de antirretrovirais específicas avaliadas em diferentes estudos. Em alguns estudos, devido à ausência de informações mais precisas sobre os custos que foram considerados na análise, a extração dos dados referentes a esse critério pode trazer inconsistências. Apesar destas limitações, o objetivo geral do estudo foi alcançado, considerando que foram explanados os dados relacionados ao uso de recursos, custos e a custo-efetividade das terapias antirretrovirais empregadas no tratamento de pessoas vivendo com HIV/aids. Ademais, os resultados aqui apresentados servem como uma base sólida para pesquisas posteriores, possibilitando investigações mais específicas sobre determinados aspectos da TARV, visando aprimorar a sua custo-efetividade. Além disso, fornecem dados que podem auxiliar os gestores de saúde e formuladores de políticas públicas no tema em questão.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia antirretroviral representa um marco significativo na história do combate ao HIV/aids, proporcionando melhorias expressivas no tempo e na qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV/aids. A implementação de terapias combinadas com diferentes classes terapêuticas de antirretrovirais tem demonstrado eficácia em suprimir a replicação viral, melhorando a imunidade dos pacientes e diminuindo a progressão da doença para estágios mais graves.

A presente revisão sistemática avaliou as evidências disponíveis sobre a custo-efetividade de terapias antirretrovirais utilizadas no tratamento de pessoas vivendo com HIV, incluindo 90 estudos farmacoeconômicos referentes a 29 países. Foram avaliados diversos fármacos antirretrovirais e associações farmacológicas para o tratamento da infecção pelo HIV, de forma comparativa, considerando a eficácia, os recursos, os custos e a custo-efetividade destes tratamentos, atendendo ao objetivo geral do presente trabalho.

Os estudos analisados nesta pesquisa apresentaram quatro diferentes perspectivas de análise, de modo que a maior parte utilizou modelos de análise de decisão e trabalhou com um horizonte temporal de vida toda (30 anos ou mais), o que se mostra coerente com as características da infecção pelo HIV/aids. Além disso, a taxa de desconto foi aplicada em 80 estudos e as incertezas das estimativas geradas foram averiguadas por meio de análises de sensibilidade em 65 estudos, contribuindo para uma análise mais precisa dos custos e benefícios ao longo do tempo.

Entre os fármacos identificados nos estudos, a lamivudina foi o principal alvo de avaliação, seguida do DTG. Destacaram-se as combinações entre 3TC e AZT, LPV e RTV. Alguns estudos relataram a dominância da terapia ATV + RTV sobre a combinação LPV + RTV, assim como a combinação DRV + RTV sobre a terapia LPV + RTV. Entretanto, também foi comprovada a superioridade da associação LPV + RTV em outros cenários. Em relação ao DTG, o tratamento com este fármaco foi considerado a melhor escolha em comparações individuais com: EFZ; RAL; DRV; RTV; RPV; EVG; COBI; ATV e LPV.

Por fim, conclui-se que os diferentes parâmetros regionais e particularidades de cada população nas análises de custo-efetividade e custo-utilidade das terapias antirretrovirais determinam as melhores opções terapêuticas a serem utilizadas em cada cenário, embora existam tecnologias e associações terapêuticas que se

mostrem mais promissoras em análises de diferentes locais, como tratamentos que utilizam DTG; LPV e RTV ou DRV e RTV. A maior parte dos estudos incluídos demonstrou conformidade com os parâmetros analisados para determinação da qualidade metodológica. Em síntese, a avaliação cuidadosa das associações terapêuticas, considerando a eficácia, a qualidade de vida do paciente e os custos associados a cada tratamento garantem informações valiosas para aprimoramento do cuidado das PVHA e das políticas públicas relacionadas ao tema.

7 REFERÊNCIAS

1. Geocze L, Mucci S, De Marco Ma, Nogueira-Martins La, Citero V De A. Qualidade de vida e adesão ao tratamento anti-retroviral de pacientes portadores de HIV. revista de saúde pública. 2010 aug; 44(4):743–9. [Accessed in: March 11, 2023]. Available from: <<https://www.scielo.br/j/rsp/a/ysbmr8hykt6cszwdfwqhhyv/>>
2. Frank TD, Carter A, Jahagirdar D, Biehl MH, Douwes- Schultz D, Larson SL, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980-2017, and forecasts to 2030, for 195 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2017. Lancet HIV. 2019 [Accessed in: September 11, 2023]. Available from: <[https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(19\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(19)30196-1)>
3. Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 412 p. isbn 978-85-334-2640-5. [Accessed in: March 11, 2023]. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_manejo_hiv_adulto-1.pdf>
4. Lago RF do, Costa N do R. Dilemas da política de distribuição de medicamentos antirretrovirais no Brasil. Ciência & Saúde Coletiva. 2010 nov;15(suppl 3):3529–40. [Accessed in: March 11, 2023]. Available from: <<https://www.scielo.br/j/csc/a/lttqhbqvpfkvxbytvbnkvhh/>>
5. Fernandes R, Ribeiro-Pereira AC, Decimoni T, Ferrarezzo F, Zillmer V, Aquino J. Tratamento do hiv/aids no Brasil: impacto da adesão sobre a utilização de recursos e custos. Jornal Brasileiro de Economia da Saúde. 2020 apr; 12(1):81–7. [Accessed in: March 11, 2023]. Available from: <<https://jbes.com.br/images/v12n1/81.pdf>>

6. Collazo Herrera MM, Martínez Rodríguez A, Castro Peraza O, González Rubio D, Martínez González JR, Gil Sosa L, et al. Análisis costo-efectividad de la farmacoterapia antirretroviral para los pacientes VIH/SIDA en Cuba. *Rev Cuba Farm* [internet]. 2005 [Accessed in: March 11, 2023]. Available from: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-42533>>
7. Santos IS, Vieira FS. Direito à saúde e austeridade fiscal: o caso brasileiro em perspectiva internacional. *Ciência & Saúde Coletiva* [internet]. 2018 jul; 23(7): 2303–14. [Accessed in: March 11, 2023]. Available from: <<https://www.scielo.br/j/csc/a/zgbmjykcwrkccrqpqrqwjx/?lang=pt&format=pdf>>
8. Hemelaar J. The origin and diversity of the HiV-1 pandemic. *Trends in Molecular Medicine* [internet]. 2012;18(3): 182–92. [Accessed in: March 11, 2023] Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22240486>>
9. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the aids pandemic. *cold spring harbor perspectives in medicine* [internet]. 2011 sep 1;1(1). [Accessed in: March 11, 2023]. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc3234451/>>
10. Costa, J. Análise farmacoepidemiológica e farmacoeconômica do tratamento antirretroviral em dose fixa combinada na perspectiva do Sistema Único de Saúde. Belo Horizonte. Tese [Doutorado em Saúde Pública] – Universidade Federal De Minas Gerais, 2019. [Accessed in: March 11, 2023]. Available from: <<https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/30142>>
11. Góis AR da S, Oliveira DC de, Costa SFG da, Oliveira RC de, Abrão FM da S. Representações sociais de profissionais da saúde sobre as pessoas vivendo com HIV/AIDS. *Avances en Enfermería*. 2017 may 1;35(2):169–78. [Accessed in: March 12, 2023]. Available from: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0121-

45002017000200171#:~:text=%c3%89%20importante%20mencionar%20que%20as,e%20a%20morte%20em%20crian%c3%a7as>

12. Greco DB. Trinta anos de enfrentamento à epidemia da AIDS no Brasil, 1985-2015. *Ciência & Saúde Coletiva* [internet]. 2016 may 21(5): 1553–64. [Accessed in: March 12, 2023]. Available from: <<https://www.scielo.br/j/csc/a/65xmxbcdw7mx6mmy5zp4qhs/?lang=pt&format=pdf>>

13. Ministério da Saúde Secretaria de Políticas de Saúde Coordenação Nacional de DST e AIDS Política Nacional de DST/AIDS Princípios, Diretrizes e Estratégias [internet]. 1999. [Accessed in: March 12, 2023]. Available from: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cd03_17.pdf>

14. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS. Brasília (DF): Secretaria de Vigilância em Saúde, 2022. [Accessed in: March 12, 2023] Available from: <https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/boletim-epidemiologicos/2022/hiv-aids/boletim_hiv_aids_-2022_internet_31-01-23.pdf/view>

15. Brasil. Ministério da Saúde: Gabinete do Ministro. Portaria nº 77, de 12 de janeiro de 2012. Dispõe sobre a realização de testes rápidos, na atenção básica, para a detecção de HIV e sífilis, assim como testes rápidos para outros agravos, no âmbito da atenção pré-natal para gestantes e suas parcerias sexuais. Brasília-DF. [Accessed in: September 12, 2023] Available from: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt0077_12_01_2012.html>

16. Rossi SMG de, Maluf ECP, Carvalho DS, Ribeiro CEL, Battaglin CRP. Impacto da terapia antirretroviral conforme diferentes consensos de tratamento da AIDS no Brasil. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2012 aug;32(2):117–23.

[Accessed in: March 12, 2023]. Available from:
<<https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/2012.v32n2/117-123>>

17. HIV/aids - OPAS/OMS. Organização Pan-Americana de Saúde [internet] [Accessed in: March 13, 2023]. Available from:
<<https://www.paho.org/pt/topicos/hivaids.>>
18. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *New England Journal Of Medicine*. 1997 sep 11;337(11): 725–33. [Accessed in: March 13, 2023]. Available from:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9287227/>>
19. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *The Lancet*. 2008 jul; 372(9635): 293–9. [Accessed in: March 13, 2023]. Available from:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18657708/>>
20. Informações obtidas por meio da Lei de Acesso à Informação, requeridas ao Ministério da Saúde em 21 de janeiro de 2023 e atendidas em 15 de março de 2023, nos termos da Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011.
21. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman and Gilman’s *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Twelfth Edition. Mcgraw Hill Professional; 2011.
22. Sobhie Diaz R. Potência e barreira genética dos medicamentos e esquemas antirretrovirais. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases - Educação Médica Continuada [Internet]*. 2016. [Accessed in: March 13, 2023]. Available from:
<<https://www.elsevier.es/pt-revista-the-brazilian-journal-infectious-diseases-269-articulo-potencia-e-barreira-genetica-dos-X2177511716559681>>

23. Carnevale RC. Análise farmacoeconômica da farmácia clínica em pacientes HIV positivo: Pharmaco-economic analysis of clinical pharmacy in HIV-positive patients [internet]. [Accessed in: March 15, 2023]. Available from: <https://www.lareferencia.info/vufind/record/br_49f8f6bc1bb73d7a5232b2179072e03f>
24. Serie de notas técnicas sobre processos de priorização em saúde: nota 1: introducción [internet]. 2015 [Accessed in: March 15, 2023]. Available from: <<https://publications.iadb.org/es/publicacion/15422/serie-de-notas-tecnicas-sobre-procesos-de-priorizacion-en-salud-nota-1>>
25. Capucho HC, Salomon FCR, Vidal ÁT, Louly PG, Santos VCC, Petramale CA. Incorporação de tecnologias em saúde no Brasil: novo modelo para o Sistema Único de Saúde. *Bis, Bol Inst Saúde (impr)* [internet]. 2012; 215–22. [Accessed in: March 15, 2023]. Available from: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/e/biblio-1047357>>
26. Brasil. Decreto nº 11.161, de 04 de agosto de 2022. Altera o decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011, e o decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, para dispor sobre a comissão nacional de incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo sistema único de saúde. *Diário Oficial da União*. 05 de agosto de 2022. seção 1, p. 6. [Accessed in: March 15, 2023]. Available from: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br>>
27. Sackett DI. Evidence-based medicine. *Seminars in perinatology* [internet]. 1997 feb;21(1):3–5. [Accessed in: march 15, 2023]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146000597800134>.

28. Grimes Da, Schulz Kf. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet* (london, england) [internet]. 2002;359(9300):57–61. [Accessed in: march 15, 2023]. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11809203>>
29. Murad mh, asi n, alsawas m, alahdab f. New evidence pyramid. *Evidence based medicine*. 2016 jun 23;21(4):125–7. [Accessed in: March 15, 2023]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27339128/>>
30. Diretrizes Metodológicas Elaboração De Revisão Sistemática E Meta-Análise De Ensaio Clínicos Randomizados [Internet]. [Accessed in: March 16, 2023] . Available from: <https://rebrats.saude.gov.br/phocadownload/diretrizes/20210622_diretriz_revisao_sistemica_2021.pdf>
31. Methodology for JBI Scoping Reviews [internet]. [Accessed in: March 125, 2023]. Available from: <<https://reben.com.br/revista/wpcontent/uploads/2020/10/scoping.pdf>>
32. The Equator Network Enhancing The Quality And Transparency of Health Research [Internet]. *Equator-Network.Org*. 2019. [Accessed In: March 25, 2023]. Available From: <<https://www.equator-network.org/>>
33. Khan Ks, Kunz R, Kleijnen J, Antes G. Five steps to conducting a systematic review. *JRSM* [internet]. 2003 mar 1;96(3):118–21. [Accessed in: March 25, 2023]. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc539417/>>
34. Crowther M, Lim W, Crowther Ma. Systematic review and meta-analysis methodology. *Blood*. 2010 oct 28;116(17):3140–6. [Accessed in: March 25, 2023]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20656933/>>

35. Cochrane. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions [internet]. Cochrane.org. 2022. [Accessed in: March 25, 2023]. Available from: <<https://training.cochrane.org/handbook/current>>
36. Higgins Jpt, Altman Dg, Gotzsche Pc, Juni P, Moher D, Oxman Ad, et al. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [internet]. 2011 oct 18;343(343). [Accessed in: March 25, 2023]. Available from: <<https://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928>>
37. G G, Ad O, Ea A, R K, G V, J B, et al. Grade guidelines: 1. Introduction-grade evidence profiles and summary of findings tables [internet]. *Journal of clinical epidemiology*. 2011. [Accessed in: March 28, 2023]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21195583/>>
38. Ahmadzai N, Newberry Sj, Maglione Ma, Tsertsvadze A, Ansari Mt, Hempel S, et al. A surveillance system to assess the need for updating systematic reviews. *Systematic reviews*. 2013 nov 14;2(1). [Accessed in: March 28, 2023]. Available from: <<https://systematicreviewjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2046-4053-2-104>>
39. Page M J, Mckenzie J E, Bossuyt P M, Boutron I, Hoffmann T C, Mulrow C D, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews *BMJ* 2021; 372 :n71 doi:10.1136/bmj.n71. [Accessed in: March 28, 2023]. Available from: <<https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>>
40. Page Mj, Shamseer L, Tricco Ac. Registration of systematic reviews in prospero: 30,000 records and counting. *Systematic reviews* [internet]. 2018 feb 20 [cited 2019 dec 30];7(1). [Accessed in: March 28, 2023]. Available from: <<https://systematicreviewjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-018-0699-4>>

41. Shea Bj, Grimshaw Jm, Wells Ga, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC medical research methodology*. 2007 feb 15;7(1). [Accessed in: March 28, 2023]. Available from: <<https://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-7-10>>
42. Drummond M. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford, United Kingdom ; New York, ny, USA: Oxford university press; 2015. [Accessed in: March 29, 2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc2566038/>
43. Newhouse Jp. Medical care costs: how much welfare loss? *Journal of economic perspectives*. 1992 aug;6(3):3–21. [Accessed in: March 29, 2023]. Available from: <<https://www.aeaweb.org/articles?id=10.1257/jep.6.3.3>>
44. BRASIL. Ministério Da Saúde (BR). Secretaria De Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. 2. ed. Brasília(DF); 2014. [Accessed in: March 30, 2023]. Available from: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_a_valiacao_economica.pdf>
45. Sculpher M, Claxton K, Pearson Sd. Developing a value framework: the need to reflect the opportunity costs of funding decisions. *Value in health*. 2017 FEB;20(2):234–9. [Accessed in: March 30, 2023]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28237201/>>
46. Avaliação de Tecnologias em Saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão. *Revista de direito sanitário*. wwrevistasuspbr [internet].

[Accessed in: March 30, 2023]. Available from:
<<https://www.revistas.usp.br/rdisan/article/view/13256>>

47. Oliveira MI De, Santos Lmp, Silva En Da. Bases metodológicas para estudos de custos da doença no brasil. Revista de nutrição [internet]. 2014 oct [cited 2022 nov 28];27(5):585–95. [Accessed in: March 30, 2023]. Available from: <<https://www.scielo.br/j/rn/a/tdwr4ncz8v7dxsz7xg6drmq/?lang=p>>
48. Dicionário de avaliação de tecnologias em saúde 2ª edição Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde [internet]. [cited 2023 apr 25]. [Accessed in: March 30, 2023]. Available from: <<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/232228/001134034.pdf?sequence=1>>
49. Paulo Gustavo Kotze, Carvalho I, Carlos A, Vieira A, Souza Fg. Análise de custo-minimização entre o infliximabe (ifx) e o adalimumabe (ada) no tratamento da doença de crohn (dc). Revista brasileira de coloproctologia [internet]. 2009 jun 1 [cited 2023 apr 25];29(2):158–68. [Accessed in: April 02, 2023]. Available from: <<https://www.scielo.br/j/rbc/a/bzwy7zvc9fdngrft4cvlkmh/?lang=pt>>
50. BRASIL. Ministério Da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Relatório de Recomendação de risdiplam para o tratamento de Atrofia Muscular Espinhal (Ame) do Tipo I. Relatório N° 709, fevereiro/2022. [Accessed in: April 02, 2023]. Available from: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas>>
51. Johannesson M, Jönsson B. Economic evaluation in health care: is there a role for cost-benefit analysis? Health policy [internet]. 1991 feb [cited 2019 nov 29];17(1):1–23. [Accessed in: April 02, 2023]. Available from:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016885109190114d?via%3Dihub>>

52. Applied methods of cost-effectiveness analysis in healthcare — health economics research centre (herc) [internet]. www.herc.ox.ac.uk. [cited 2023 apr 19]. [Accessed in: April 02, 2023]. Available from: <<https://www.herc.ox.ac.uk/downloads/applied-methods-of-cost-effectiveness-analysis-in-healthcare>>
53. Sanders Gd, Neumann Pj, Basu A, Brock Dw, Feeny D, Krahn M, et al. Recommendations for conduct, methodological practices, and reporting of cost-effectiveness analyses. *JAMA*. 2016 sep 13;316(10):1093. [Accessed in: April 02, 2023]. Available from: <<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2552214>>
54. Barton P, Bryan S, Robinson S. Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach. *Journal of health services research & policy*. 2004 apr;9(2):110–8. [Accessed in: April 05, 2023]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15099459/>>
55. Bertram My, Lauer Ja, De Joncheere K, Edejer T, Hutubessy R, Kieny Mp, et al. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. *Bulletin of the world health organization* [internet]. 2016 sep 19;94(12):925–30. [Accessed in: April 05, 2023]. Available from: <<https://www.who.int/bulletin/volumes/94/12/15-164418/en/>>
56. Andrew Harvey Briggs, Claxton K, Sculpher M. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford univ. Press; 2011. [Accessed in: April 05, 2023]. Available from: <<https://www.econbiz.de/record/decision-modelling-for-health-economic-evaluation-briggs-andrew-harvey/10003301756>>

57. Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics*. 1998;13(4):397–409. [Accessed in: April 05, 2023]. Available from: <<https://link.springer.com/article/10.2165/00019053-199813040-00003>>
58. Briggs Ah, Weinstein Mc, Fenwick Eal, Karnon J, Sculpher Mj, Paltiel Ad. Model parameter estimation and uncertainty analysis. *Medical decision making*. 2012 sep;32(5):722–32. [Accessed in: April 07, 2023]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22990087/>>
59. Cad, Saúde. Limiares de custo-efetividade e o sistema único de saúde *cost-effectiveness thresholds and the brazilian unified national health system* los umbrales de costo-efectividad y el sistema único de salud brasileño. Pública [internet]. 2017 [cited 2021 may 6];33(4):40717. [Accessed in: April 07, 2023]. Available from: <https://www.scielo.br/pdf/csp/v33n4/1678-4464-csp-33-04-e00040717.pdf>
60. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. O uso de Limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: proposta para as incorporações de tecnologias no Sistema Único de Saúde. Ministério da Saúde; 2021. [Accessed in: April 09, 2023]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf
61. Ministério Da Saúde. 9/2022-cgahv/.dcci/svs/ms. Nota Informativa. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. 4 p. [Accessed in: April 09, 2023]. Available from: <<http://antigo.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-informativa-no-92022-cgahvdccisvsms>>

62. Aromatic E, Munn Z (editors). JBI manual for evidence synthesis. JBI 2020. [Accessed in: April 09, 2023]. Available from: <<https://synthesismanual.jbi.global>.<https://doi.org/10.46658/jbimes-20-01>>
63. Moore Rd, Hidalgo J, Bareta Jc, Chaisson Re. Zidovudine therapy and health resource utilization in aids. *J acquir immune defic syndr* (1988). 1994 apr;7(4):349-54. [Accessed in: July 11, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8133446/>>
64. Badri M, Cleary S, Maartens G, Pitt J, Bekker Lg, Orrell C, Wood R. When to initiate highly active antiretroviral therapy in Sub-saharan Africa? A South African cost-effectiveness study. *Antivir ther*. 2006;11(1):63-72. Pmid: 16518961. [Accessed in: July 12, 2022] . Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16518961/>>
65. Brogan A, Mauskopf J, Talbird Se, Smets E. US cost effectiveness of darunavir/ritonavir 600/100 mg bid in treatment-experienced, hiv-infected adults with evidence of protease inhibitor resistance included in the titan trial. *Pharmacoeconomics*. 2010;28 suppl 1:129-46. Pmid: 21182348. [Accessed in: July 12, 2022] . Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21182348/>>
66. Beck Ej, Mandalia S, Youle M, Brettle R, Fisher M, Gompels M, Kinghorn G, Mccarron B, Pozniak A, Tang A, Walsh J, Williams I, Gazzard B. Treatment outcome and cost-effectiveness of different highly active antiretroviral therapy regimens in the UK (1996-2002). *Int j std aids*. 2008 may;19(5):297-304. Doi: 10.1258/ijsa.2007.007236. Pmid: 18482958. [Accessed in: July 21, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18482958/>>
67. Lacey L, Youle M, Trueman P, Staszewski S, Schrappe M, Behrens M. A prospective evaluation of the cost effectiveness of adding lamivudine to zidovudine-containing antiretroviral treatment regimens in hiv infection. European perspective. *Pharmacoeconomics*. 1999;15 suppl 1:39-53. Doi:

- 10.2165/00019053-199915001-00004. Pmid: 10537441. [Accessed in: July 21, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10537441/>>
68. Schneider K, Nwizu C, Kaplan R, Anderson J, Wilson Dp, Emery S, Cooper Da, Boyd Ma. The potential cost and benefits of raltegravir in simplified second-line therapy among hiv infected patients in nigeria and South Africa. *Plos One*. 2013;8(2):e54435. Doi: 10.1371/journal.pone.0054435. Epub 2013 feb 15. Pmid: 23457450; pmcid: pmc3574122. [Accessed in: July 23, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23457450/>>
69. Biddle, A. K.; Simpson, K. N. Modelling the cost-effectiveness of nevirapine triple combination therapy and dual combination therapy for the treatment of hiv disease in the united kingdom. *Journal of medical economics*, v. 2, n. 1-4, p. 85-105, 1999. [Accessed in: July 19, 2022]. Available from: <<https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.3111/199902085105?needaccess=true&role=button>>
70. Chancellor, Jeremy V. et al. Modelling the cost effectiveness of lamivudine/zidovudine combination therapy in hiv infection. *Pharmacoeconomics*, v. 12, p. 54-66, 1997. [Accessed in: July 21, 2022]. Available from: <<https://link.springer.com/article/10.2165/00019053-199712010-00006>>
71. Kühne Fc, Chancellor J, Mollon P, Myers De, Louie M, Powderly Wg. A microsimulation of the cost-effectiveness of maraviroc for antiretroviral treatment-experienced hiv-infected individuals. *Hiv clin trials*. 2010 mar-apr;11(2):80-99. [Accessed in: July 21, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20542845/>>
72. Simpson, Kit N. et al. Lopinavir/ritonavir versus darunavir plus ritonavir for hiv infection: a cost-effectiveness analysis for the United

- States. *Pharmacoeconomics*, v. 31, p. 427-444, 2013. [Accessed in: July 23, 2022]. Available from: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s40273-013-0048-3>>
73. Punekar, Yogesh Suresh et al. Improving access to antiretrovirals in China: economic analyses of dolutegravir in hiv-1 patients. Cost effectiveness and resource allocation, v. 17, n. 1, p. 1-9, 2019. [Accessed in: July 20, 2022]. Available from: <<https://resource-allocation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12962-019-0195-2>>
74. Ciaranello Al, Lockman S, Freedberg Ka, Hughes M, Chu J, Currier J, Wood R, Holmes Cb, Pillay S, Conradie F, McIntyre J, Losina E, Walensky Rp; CEPAC-international and octane investigators. First-line antiretroviral therapy after single-dose nevirapine exposure in South Africa: a cost-effectiveness analysis of the octane trial. *Aids*. 2011 feb 20;25(4):479-92. [Accessed in: July 21, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21293199/>>
75. Bendavid E, Wood R, Katzenstein Da, Bayoumi Am, Owens Dk. Expanding antiretroviral options in resource-limited settings--a cost-effectiveness analysis. *J acquir immune defic syndr*. 2009 sep 1;52(1):106-13. [Accessed in: July 21, 2022]. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc2757100/>>
76. Lacey L, Hopkinson Pk, Montaner J, Leblanc F, Gill Mj. An evaluation of the cost effectiveness of adding lamivudine to zidovudine-containing regimens in hiv infection. Canadian perspective. *Pharmacoeconomics*. 1999;15 suppl 1:55-66. [accessed in: July 21, 2022]. Available: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10537442/>>
77. Simpson Kn, Baran Rw, Kirbach Se, Dietz B. Economics of switching to second-line antiretroviral therapy with lopinavir/ritonavir in africa: estimates based on dart trial results and costs for Uganda and Kenya. *Value health*. 2011 dec;14(8):1048-

54. [Accessed in: July 21, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22152173/>>
78. Walensky Rp, Sax Pe, Nakamura Ym, Weinstein Mc, Pei Pp, Freedberg Ka, Paltiel Ad, Schackman Br. Economic savings versus health losses: the cost-effectiveness of generic antiretroviral therapy in the United States. *Ann intern med.* 2013 jan 15;158(2):84-92. [Accessed in: July 21, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23318310/>>
79. Simpson, K. N. et al. Economic and Health-related Quality-of-life (HRQOL) comparison of lopinavir/ritonavir (lpv/r) and atazanavir plus ritonavir (atv + r) based regimens for Antiretroviral Therapy (ART)-naive and-experienced United Kingdom patients in 2011. *Journal of medical economics*, v. 15, n. 4, p. 796-806, 2012. [Accessed in: July 21, 2022]. Available from: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3111/13696998.2012.691927>>
80. Hidalgo-Tenorio C, Cortés LI, Gutiérrez A, Santos J, Omar M, Gálvez C, Sequera S, Jesús Se, Téllez F, Fernández E, García C, Pasquau J. Dolama study: effectiveness, safety and pharmacoeconomic analysis of dual therapy with dolutegravir and lamivudine in virologically suppressed hiv-1 patients. *Medicine (baltimore)*. 2019 aug;98(32). [Accessed in: July 21, 2022]. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc6708975/>>
81. Ganguli A, Wang J, Gourley Dr. Does combining antiretroviral agents in a single dosage form enhance quality of life of hiv/aids patients? A cost-utility study. *Res social adm pharm.* 2012 mar-apr;8(2):157-65. [Accessed in: July 19, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21712147/>>
82. Moreno Guillen S, Losa García Je, Berenguer Berenguer J, Martínez Sesmero Jm, Cenoz Gomis S, Graefenhain R, Lopez Sanchez-Cambronero D, Parrondo Garcia Fj. Cost-utility analysis of the fixed-dose combination of

dolutegravir/abacavir/lamivudine as initial treatment of hiv+ patients in Spain. *Farm hosp.* 2017 sep 1;41(5):601-610. [Accessed in: July 19, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28847249/>>

83. Foglia E, Bonfanti P, Rizzardini G, Bonizzoni E, Restelli U, Ricci E, Porazzi E, Scolari F, Croce D. Cost-utility analysis of lopinavir/ritonavir versus atazanavir + ritonavir administered as first-line therapy for the treatment of hiv infection in Italy: from randomised trial to real world. *Plos one.* 2013;8(2). [Accessed in: July 19, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23460905/>>
84. Belay Yb, Ali Ee, Chung Ky, Gebretekle Gb, Sander B. Cost-utility analysis of dolutegravir- versus efavirenz-based regimens as a first-line treatment in adult hiv/aids patients in Ethiopia. *Pharmacoecon open.* 2021 dec;5(4):655-664. [Accessed in: July 19, 2022]. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc8611130/#:~:text=the%20base%2dcase%20analysis%20showed,qalys%20of%2014.7%20per%20patient.>>
85. Bousmah Ma, Nishimwe Ml, Tovar-Sanchez T, Lantche Wandji M, Mpoudi-Etame M, Maradan G, Omgba Bassega P, Varloteaux M, Montoyo A, Kouanfack C, Delaporte E, Boyer S. Cost-utility analysis of a dolutegravir-based versus low-dose efavirenz-based regimen for the initial treatment of hiv-infected patients in Cameroon (namsal anrs 12313 trial). *Pharmacoeconomics.* 2021 mar;39(3):331-343. [Accessed in: July 19, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33355914/>>
86. Trueman P, Youle M, Sabin Ca, Miners Ah, Beck Ej. The cost-effectiveness of triple nucleoside analogue therapy antiretroviral regimens in the treatment of hiv in the United Kingdom. *Hiv clin trials.* 2000 jul-aug;1(1):27-35. [Accessed in: July 19, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11590487/>>

87. Mauskopf J, Lacey L, Kempel A, Simpson K. The cost-effectiveness of treatment with lamivudine and zidovudine compared with zidovudine alone: a comparison of markov model and trial data estimates. *The American Journal of Managed Care*. 1998 jul;4(7):1004-1012. [Accessed in: July 19, 2022]. Available from: <<https://europepmc.org/article/med/10181990>>
88. Hubben, G.A., Bos, J.M., Veltman-Starkenburger, C.A. et al. Cost-effectiveness of tipranavir versus comparator protease inhibitor regimens in hiv infected patients previously exposed to antiretroviral therapy in the Netherlands. *Cost eff resour alloc* 5, 15 (2007). [Accessed in: July 19, 2022]. Available from: <<https://resource-allocation.biomedcentral.com/articles/10.1186/1478-7547-5-15#citeas>>
89. Simpson Kn, Roberts G, Hicks Cb, Finnern Hw. Cost-effectiveness of tipranavir in treatment-experienced hiv patients in the united states. *Hiv clin trials*. 2008 jul-aug;9(4):225-37. [Accessed in: July 15, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18753117/>>
90. Boyer S, Nishimwe Ml, Sagaon-Teyssier L, March L, Koulla-Shiro S, Bousmah Mq, Toby R, Mpoudi-Etame Mp, Ngom Gueye Nf, Sawadogo A, Kouanfack C, Ciaffi L, Spire B, Delaporte E; 2-Lady Group. Cost-effectiveness of three alternative boosted protease inhibitor-based second-line regimens in hiv-infected patients in West and Central Africa. *Pharmacoecon open*. 2020 mar;4(1):45-60. [Accessed in: July 15, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31273686/>>
91. Aragão F, Vera J, Vaz Pinto I. Cost-effectiveness of the third-agent class in treatment-naive human immunodeficiency virus-infected patients in Portugal. *Plos one*. 2012;7(9). [Accessed in: July 15, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23028618/>>
92. Juday T, Correll T, Anene A, Broder Ms, Ortendahl J, Bentley T. Cost-effectiveness of the once-daily efavirenz/emtricitabine/tenofovir tablet compared with the once-

- daily elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir tablet as first-line antiretroviral therapy in hiv-infected adults in the US. *Clinicoecon outcomes res.* 2013 sep 2;5:437-45. [Accessed in: July 15, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24039438/>>
93. Parker B, Ward T, Hayward O, Jacob I, Arthurs E, Becker D, Anderson Sj, Chounta V, Van De Velde N. Cost-effectiveness of the long-acting regimen cabotegravir plus rilpivirine for the treatment of hiv-1 and its potential impact on adherence and viral transmission: a modelling study. *Plos One.* 2021 feb 2;16(2). [Accessed in: July 15, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33529201/>>
94. Von Wyl V, Cambiano V, Jordan Mr, Bertagnolio S, Miners A, Pillay D, Lundgren J, Phillips An. Cost-effectiveness of tenofovir instead of zidovudine for use in first-line antiretroviral therapy in settings without virological monitoring. *Plos One.* 2012;7(8). [Accessed in: July 15, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22905175/>>
95. Bender Ma, Kumarasamy N, Mayer Kh, Wang B, Walensky Rp, Flanigan T, Schackman Br, Scott Ca, Lu Z, Freedberg Ka. Cost-effectiveness of tenofovir as first-line antiretroviral therapy in India. *Clin infect dis.* 2010 feb 1;50(3):416-25. [Accessed in: July 15, 2022]. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc3225050/>>
96. Sweet De, Altice Fl, Cohen Cj, Vandewalle B. Cost-effectiveness of single- versus generic multiple-tablet regimens for treatment of hiv-1 infection in the United States. *Plos One.* 2016 jan 25;11(1). [Accessed in: July 15, 2022]. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc4725959/>>
97. Elbasha Ee, Szucs T, Chaudhary Ma, Kumar Rn, Roediger A, Cook Jr, Opravil M. Cost-effectiveness of raltegravir in antiretroviral treatment-experienced hiv-1-infected patients in Switzerland. *HIV clin trials.* 2009 jul-aug;10(4):233-53.

- [Accessed in: July 15, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19723611/>>
98. Desmonde S, Frank Sc, Coovadia A, Dahourou DI, Hou T, Abrams Ej, Amorissani-Folquet M, Walensky Rp, Strehlau R, Penazzato M, Freedberg Ka, Kuhn L, Leroy V, Ciaranello Al. Cost-effectiveness of preemptive switching to efavirenz-based antiretroviral therapy for children with human immunodeficiency virus. *Open forum infect dis.* 2019 jun 11;6(7). [Accessed in: July 15, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31334298/>>
99. Moreno S, González J, Lekander I, Martí B, Oyagüez I, Sánchez-De La Rosa R, Casado Ma. Cost-effectiveness of optimized background therapy plus maraviroc for previously treated patients with r5 hiv-1 infection from the perspective of the spanish health care system. *Clin ther.* 2010 dec;32(13). [Accessed in: July 17, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21316539/>>
100. Brogan Aj, Talbird Se, Cohen C. Cost-effectiveness of nucleoside reverse transcriptase inhibitor pairs in efavirenz-based regimens for treatment-naïve adults with hiv infection in the United States. *Value health.* 2011 jul-aug;14(5):657-64. [Accessed in: July 17, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21839403/>>
101. Bayoumi AM, Barnett PG, Joyce VR, Griffin SC, Sun H, Bansback NJ, Holodniy M, Sanders G, Brown ST, Kyriakides TC, Angus B, Cameron DW, Anis AH, Sculpher M, Owens DK. Cost-effectiveness of newer antiretroviral drugs in treatment-experienced patients with multidrug-resistant hiv disease. *J acquir immune defic syndr.* 2013 dec 1;64(4):382-91. [Accessed in: July 17, 2022]. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc3932156/#:~:text=in%20treatment%20experienced%20patients%20with%20advanced%20hiv%20disease%2c%20use%20of,to%20%2475%2c000%20per%20qaly%20gained.>>

102. Contreras HI, Mould JF, Rely K, et al. Costo-efectividad de maraviroc más tratamiento de base optimizado en pacientes con VIH/SIDA. *Med int mex.* 2010;26(3):199-206. [Accessed in: July 17, 2022]. Available from: <<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?idarticulo=25319> >
103. Contreras-Hernandez, Iris et al. Cost-effectiveness of maraviroc for antiretroviral treatment-experienced hiv-infected individuals in Mexico. *Value in health*, v. 13, n. 8, p. 903-914, 2010. [Accessed in: July 17, 2022]. Available from: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301511718228>>
104. Simpson KN, Luo MP, Chumney E, Sun E, Brun S, Ashraf T. Cost-effectiveness of lopinavir/ritonavir versus nelfinavir as the first-line highly active antiretroviral therapy regimen for hiv infection. *Hiv clin trials.* 2004 sep-oct;5(5):294-304. [Accessed in: July 17, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15562370/#:~:text=results%3a%20over%20the%20first%205,r%20increased%20to%20%245%2c546%20usd>>
105. Beck EJ, Mandalia S, Gaudreault M, Brewer C, Zowall H, Gilmore N, Klein MB, Lalonde R, Piché A, Hankins CA. The cost-effectiveness of highly active antiretroviral therapy, Canada 1991-2001. *Aids.* 2004 dec 3;18(18):2411-8. [Accessed in: July 15, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15622317/>>
106. Ciaranello AL, Doherty K, Penazzato M, Lindsey JC, Harrison L, Kelly K, Walensky RP, Essajee S, Losina E, Muhe L, Wools-Kaloustian K, Ayaya S, Weinstein MC, Palumbo P, Freedberg KA. Cost-effectiveness of first-line antiretroviral therapy for HIV-infected African children less than 3 years of age. *AIDS.* 2015 jun 19;29(10):1247-59. [Accessed in: July 15, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25870982/>>

107. Sax PE, Losina E, Weinstein MC, Paltiel AD, Goldie SJ, Muccio TM, Kimmel AD, Zhang H, Freedberg KA, Walensky RP. Cost-effectiveness of enfuvirtide in treatment-experienced patients with advanced hiv disease. *J acquir immune defic syndr*. 2005 may 1;39(1):69-77. [Accessed in: July 17, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15851916/>>
108. Hornberger J, Kilby JM, Wintfeld N, Green J. Cost-effectiveness of enfuvirtide in hiv therapy for treatment-experienced patients in the United States. *Aids res hum retroviruses*. 2006 mar;22(3):240-7. [Accessed in: July 17, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16545010/>>
109. Hornberger J, Green J, Wintfeld N, Cavassini M, Rockstroh J, Giuliani G, De Carli C, Lazzarin A. Cost-effectiveness of enfuvirtide for treatment-experienced patients with hiv in Italy. *HIV clin trials*. 2005 mar-apr;6(2):92-102. [accessed in: July 17, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15983893/>>
110. Bonafede M, Juday T, Lenhart G, Pan K, Hebden T, Correll T. Cost-effectiveness of efavirenz vs rilpivirine in hiv patients initiating first-line combination antiretroviral therapy. *J med econ*. 2013;16(4):552-9. [Accessed in: July 18, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23391157/#:~:text=in%20sensitivity%20analyses%2c%20efv%20remained,initiating%20first%2dline%20hiv%20treatment.>>
111. Peng S, Tafazzoli A, Dorman E, Rosenblatt L, Villasis-Keever A, Sorensen S. Cost-effectiveness of dtg + abc/3tc versus efv/tdf/ftc for first-line treatment of HIV-1 in the United States. *J med econ*. 2015;18(10):763-76. [Accessed in: July 18, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25934146/#:~:text=outcomes%20were%20lifetime%20discounted%20medical,an%20icer%20of%20%24158%2c890%2fqaly.>>

112. Pialoux G, Marcelin Ag, Cawston H, Guilmet C, Finkielsztejn L, Laurisse A, Aubin C. Cost-effectiveness of dolutegravir/abacavir/lamivudine in HIV-1 treatment-naive (tn) patients in France. *Expert rev pharmacoecoon outcomes res.* 2018 feb;18(1):83-91. [Acessed in: July 18, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28741965/>>
113. Despiégel N, Anger D, Martin M, Monga N, Cui Q, Rocchi A, Pulgar S, Gilchrist K, Refoios Camejo R. Cost-effectiveness of dolutegravir in HIV-1 treatment-naive and treatment-experienced patients in Canada. *Infect dis ther.* 2015 sep;4(3):337-53. [Acessed in: July 18, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26099626/>>
114. Pialoux G, Marcelin Ag, Despiégel N, Espinas C, Cawston H, Finkielsztejn L, Laurisse A, Aubin C. Cost-effectiveness of dolutegravir in HIV-1 treatment-experienced (te) patients in France. *Plos one.* 2015 dec 29;10(12). [Acessed in: July 18, 2022]. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc4699888/>>
115. Tremblay, Gabriel et al. Cost-effectiveness of dolutegravir as a first-line treatment option in the HIV-1–infected treatment-naive patients in Russia. *Value in health regional issues*, v. 16, p. 74-80, 2018. [Acessed in: July 18, 2022]. Available from: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212109918302255>>
116. Mauskopf J, Brogan AJ, Talbird SE, Martin S. Cost-effectiveness of combination therapy with etravirine in treatment-experienced adults with hiv-1 infection. *Aids.* 2012 jan 28;26(3). [Acessed in: July 18, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22089378/>>
117. Thuresson Po, Heeg B, Lescauwaet B, Sennfält K, Alaeus A, Neubauer A. Cost-effectiveness of atazanavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in treatment-naïve human immunodeficiency virus-1 patients in Sweden. *Scand j infect dis.*

- 2011 apr;43(4):304-12. [Accessed in: July 18, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21231811/>>
118. Cleary SM, McIntyre D, Boule AM. The cost-effectiveness of antiretroviral treatment in khayelitsha, South Africa--a primary data analysis. *Cost eff resour alloc.* 2006 dec 6;4:20. [Accessed in: July 18, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17147833/>>
119. Wolf LL, Ricketts P, Freedberg KA, Williams-Roberts H, Hirschhorn LR, Allen-Ferdinand K, Rodriguez WR, Divi N, Wong MT, Losina E. The cost-effectiveness of antiretroviral therapy for treating hiv disease in the Caribbean. *J acquir immune defic syndr.* 2007 dec 1;46(4):463-71. [Accessed in: July 18, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18077836/>>
120. Bendavid E, Grant P, Talbot A, Owens DK, Zolopa A. Cost-effectiveness of antiretroviral regimens in the world health organization's treatment guidelines: a South African analysis. *Aids.* 2011 jan 14;25(2):211-20. [Accessed in: July 18, 2022]. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc3071983/>>
121. Zheng A, Kumarasamy N, Huang M, Paltiel AD, Mayer KH, Rewari BB, Walensky RP, Freedberg KA. The cost-effectiveness and budgetary impact of a dolutegravir-based regimen as first-line treatment of HIV infection in India. *J int aids soc.* 2018 mar;21(3). [Accessed in: July 18, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29603882/>>
122. Butler K, Anderson Sj, Hayward O, Jacob I, Puneekar Ys, Evitt La, Oglesby A. Cost-effectiveness and budget impact of dolutegravir/lamivudine for treatment of human immunodeficiency virus (HIV-1) infection in the United States. *J manag care spec pharm.* 2021 jul;27(7):891-903. [Accessed in: July 18, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34185564/>>

123. Girouard MP, Sax PE, Parker RA, Taiwo B, Freedberg KA, Gulick RM, Weinstein MC, Paltiel AD, Walensky RP. The cost-effectiveness and budget impact of 2-drug dolutegravir-lamivudine regimens for the treatment of HIV infection in the United States. *Clin infect dis*. 2016 mar 15;62(6):784-91. [Accessed in: July 18, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26658053/>>
124. Wilkins E, Fisher M, Brogan AJ, Talbird SE, La EM. Cost-effectiveness analysis of tenofovir/emtricitabine and abacavir/lamivudine in combination with efavirenz or atazanavir/ritonavir for treatment-naïve adults with HIV-1 infection in the UK, based on the Aids clinical trials group 5202 clinical trial. *Hiv med*. 2016 aug;17(7):505-15. [Accessed in: July 18, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26663715/>>
125. Lisón, LC Fernández et Al. Análisis coste-eficacia de tenofovir versus zidovudina en terapia combinada con efavirenz y lamivudina para el tratamiento de VIH en pacientes no pretratados. *Farmacia hospitalaria*, v. 29, n. 1, p. 11-17, 2005. [Accessed in: July 19, 2022]. Available from: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130634305736308>>
126. Chaudhary MA, Moreno S, Kumar RN, Nocea G, Elbasha E. Cost-effectiveness analysis of raltegravir in treatment-experienced hiv type 1-infected patients in Spain. *Aids res hum retroviruses*. 2009 jul;25(7):679-89. [Accessed in: July 19, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19552590/>>
127. Garay Ou, Nishimwe MI, Bousmah MA, Janah A, Girard PM, Chêne G, Moinot L, Sagaon-Teyssier L, Meynard JL, Spire B, Boyer S. Cost-effectiveness analysis of lopinavir/ritonavir monotherapy versus standard combination antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients with viral suppression in France (anrs 140 dream). *Pharmacoecon open*. 2019 dec;3(4):505-515. [Accessed in: July 19, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30968368/>>

128. Simpson KN, Rajagopalan R, Dietz B. Cost-effectiveness analysis of lopinavir/ritonavir and atazanavir+ritonavir regimens in the castle study. *Adv ther.* 2009 feb;26(2):185-93. [Accessed in: July 19, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19219410/>>
129. Maleewong U, Kulsomboon V, Teerawattananon Y. The cost-effectiveness analysis of initiating HIV/aids treatment with efavirenz-based regimens compared with nevirapine-based regimens in Thailand. *J med assoc thai.* 2008 jun;91 suppl 2:s126-38. [Accessed in: July 19, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19253494/>>
130. Badia X, Lizán L, Magaz S, Sanz Ac, Green J, Serrano D. Cost-effectiveness analysis of enfuvirtide (enf) added to an optimized therapy compared with an optimized therapy in patients with HIV/aids. *Hiv clin trials.* 2007 jul-aug;8(4):235-45. [Accessed in: July 19, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17720664/>>
131. Sánchez-De La Rosa R, Herrera L, Moreno S. Cost-effectiveness analysis of emtricitabine/tenofovir versus lamivudine/zidovudine, in combination with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected patients. *Clin ther.* 2008 feb;30(2):372-81. [Accessed in: July 19, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18343275/>>
132. Restelli U, Rizzardini G, Antinori A, Lazzarin A, Bonfanti M, Bonfanti P, Croce D. Cost-effectiveness analysis of dolutegravir plus backbone compared with raltegravir plus backbone, darunavir+ritonavir plus backbone and efavirenz/tenofovir/emtricitabine in treatment naïve and experienced HIV-positive patients. *Ther clin risk manag.* 2017 jun 29;13:787-797. [Accessed in: July 19, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28721059/>>

133. Maggiolo F, Colombo GL, Di Matteo S, Bruno GM, Astuti N, Di Filippo E, Masini G, Bernardini C. Cost-effectiveness analysis of antiretroviral therapy in a cohort of HIV-infected patients starting first-line highly active antiretroviral therapy during 6 years of observation. *Patient relat outcome meas*. 2015 feb 17;6:53-60. [Accessed in: July 19, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25733942/>>
134. Simpson KN, Luo MP, Chumney E, Sun E, Brun S, Ashraf T. Cost-effectiveness of lopinavir/ritonavir versus nelfinavir as the first-line highly active antiretroviral therapy regimen for HIV infection. *Hiv clin trials*. 2004 sep-oct;5(5):294-304. [Accessed in: July 19, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15562370/#:~:text=results%3a%20over%20the%20first%205,r%20increased%20to%20%245%2c546%20usd.>>
135. Oddershede L, Walker S, Stöhr W, Dunn DT, Arenas-Pinto A, Paton NI, Sculpher M; Protease inhibitor monotherapy versus ongoing triple therapy (pivot) trial team. Cost effectiveness of protease inhibitor monotherapy versus standard triple therapy in the long-term management of HIV patients: analysis using evidence from the pivot trial. *Pharmacoeconomics*. 2016 aug;34(8):795-804. [Accessed in: July 20, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26966125/>>
136. Simpson KN, Jones WJ, Rajagopalan R, Dietz B. Cost effectiveness of lopinavir/ritonavir tablets compared with atazanavir plus ritonavir in antiretroviral-experienced patients in the UK, France, Italy and Spain. *Clin drug investig*. 2007;27(12):807-17. [Accessed in: July 20, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18020538/>>
137. Mauskopf J, Brogan A, Martin S, Smets E. Cost effectiveness of darunavir/ritonavir in highly treatment-experienced, HIV-1-infected adults in the USA. *Pharmacoeconomics*. 2010;28 suppl 1:83-105. [Accessed in: July 20, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21182346/>>

138. Brogan AJ, Smets E, Mauskopf JA, Manuel SA, Adriaenssen I. Cost effectiveness of darunavir/ritonavir combination antiretroviral therapy for treatment-naive adults with HIV-1 infection in Canada. *Pharmacoeconomics*. 2014 sep;32(9):903-17. [Accessed in: July 20, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24906477/>>
139. Moeremans K, Annemans L, Löthgren M, Allegri G, Wyffels V, Hemmet L, Caekelbergh K, Smets E. Cost effectiveness of darunavir/ritonavir 600/100 mg bid in protease inhibitor-experienced, HIV-1-infected adults in Belgium, Italy, Sweden and the UK. *Pharmacoeconomics*. 2010;28 suppl 1:107-28. [Accessed in: July 20, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21182347/>>
140. Moeremans K, Hemmett L, Hjelmgren J, Allegri G, Smets E. Cost effectiveness of darunavir/ritonavir 600/100 mg bid in treatment-experienced, lopinavir-naive, protease inhibitor-resistant, HIV-infected adults in Belgium, Italy, Sweden and the UK. *Pharmacoeconomics*. 2010;28 suppl 1:147-67. [Accessed in: July 20, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21182349/>>
141. Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC, Paltiel AD, Cohen CJ, Seage GR, Craven DE, Zhang H, Kimmel AD, Goldie SJ. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for hiv disease. *N engl j med*. 2001 mar 15;344(11):824-31. [Accessed in: July 20, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11248160/>>
142. Broder MS, Chang EY, Bentley TG, Juday T, Uy J. Cost effectiveness of atazanavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir in treatment-naïve human immunodeficiency virus-infected patients in the United States. *J med econ*. 2011;14(2):167-78. [Accessed in: July 20, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21288058/>>

143. Anis AH, Guh D, Hogg RS, Wang XH, Yip B, Craib KJ, O'shaughnessy MV, Schechter MT, Montaner JS. The cost effectiveness of antiretroviral regimens for the treatment of HIV/aids. *Pharmacoeconomics*. 2000 oct;18(4):393-404. [Accessed in: July 20, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15344307/>>
144. Rosen S, Long L, Fox M, Sanne I. Cost and cost-effectiveness of switching from stavudine to tenofovir in first-line antiretroviral regimens in South Africa. *J acquir immune defic syndr*. 2008 jul 1;48(3):334-44. [Accessed in: July 20, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18545151/>>
145. Jouquet G, Bygrave H, Kranzer K, Ford N, Gadot L, Lee J, Hilderbrand K, Goemaere E, Vlahakis N, Trivino L, Makakole L, Cleary S. Cost and cost-effectiveness of switching from d4T or AZT to a TDF-based first-line regimen in a resource-limited setting in rural Lesotho. *J acquir immune defic syndr*. 2011 nov 1;58(3). [Accessed in: July 20, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21765366/>>
146. Paton NI, Chapman CA, Sangeetha S, Mandalia S, Bellamy R, Beck EJ. Cost and cost-effectiveness of antiretroviral therapy for HIV infection in Singapore. *Int j std aids*. 2006 oct;17(10):699-705. [Accessed in: July 24, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17059641/>>
147. Ouattara EN, Ross EL, Yazdanpanah Y, Wong AY, Robine M, Losina E, Moh R, Walensky RP, Danel C, Paltiel AD, Eholié SP, Freedberg KA, Anglaret X. Clinical impact and cost-effectiveness of making third-line antiretroviral therapy available in Sub-saharan Africa: a model-based analysis in Côte D'ivoire. *J acquir immune defic syndr*. 2014 jul 1;66(3):294-302. [Accessed in: July 24, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24732870/>>

148. Freedberg KA, Kumarasamy N, Losina E, Cecelia AJ, Scott CA, Divi N, Flanigan TP, Lu Z, Weinstein MC, Wang B, Ganesh AK, Bender MA, Mayer KH, Walensky RP. Clinical impact and cost-effectiveness of antiretroviral therapy in India: starting criteria and second-line therapy. *Aids*. 2007 jul;21 suppl 4(suppl 4):s117-28. [Accessed in: July 24, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17620747/>>
149. Miners AH, Sabin CA, Trueman P, Youle M, Mocroft A, Johnson M, Beck EJ. Assessing the cost-effectiveness of haart for adults with HIV in England. *Hiv med*. 2001 jan;2(1):52-8. [Accessed in: July 24, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11737376/>>
150. Jamieson L, Serenata C, Makhubele L, Sokhela S, Mashabane N, Akpomiemie G, Johnson Lf, Venter Wdf, Meyer-Rath G. Cost and cost-effectiveness of dolutegravir-based antiretroviral regimens: an economic evaluation of a clinical trial. *Aids*. 2021 dec 15;35(suppl 2). [Accessed in: July 24, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34848584/>>
151. Guan Y, Tang Q, Zhu H, Liu D, Qi T, Zhang R, Chen J, Liu L, Shen Y, Lu H. Cost-effectiveness evaluation of rapid initiation of antiretroviral therapy based on decision-tree Markov model. *Chin med j (engl)*. 2023 apr 20;136(8):986-988. [Accessed in: July 24, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37026863/>>
152. Belay YB, Ali EE, Chung KY, Gebretekle GB, Sander B. Cost-utility analysis of dolutegravir- versus efavirenz-based regimens as a first-line treatment in adult HIV/aids patients in Ethiopia. *Pharmacoecon open*. 2021 dec;5(4):655-664. [Accessed in: July 24, 2022]. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc8611130/>>

153. Anderson SJ, Hsu CY, Ou HT, Ko NY, Yang CT, Lopes S. Cost-effectiveness of juluca for human immunodeficiency virus infection treatment in virologically suppressed adults in Taiwan. *Value health reg issues*. 2021 may;24:216-223. [Accessed in: July 24, 2022]. Available from: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33857719/>>
154. Ministério da Saúde. 22/2021-CGAHV/.DCCI/SVS/MS. Nota Informativa. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 4 p. [Accessed in: July 24, 2022]. Available from: <http://azt.aids.gov.br/documentos/siclom_operacional/nota%20informativa%20n%c2%ba%2022_2021-cgahv_dcci_svs_ms.pdf>
155. WHO. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022-2030. ISBN 978-92-4-005377-9. [Accessed in: September 12, 2022]. Available from: <<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/360348/9789240053779eng.pdf?sequence=1>>

APÊNDICE

Apêndice I – Estratégias de busca

Medline	<p>#1 HIV[MeSH Terms] OR HIV[Title/Abstract] OR “Human Immunodeficiency Virus”[Title/Abstract] OR “Human Immunodeficiency Viruses”[Title/Abstract] OR “Human T Cell Lymphotropic Virus Type III”[Title/Abstract] OR “Human T-Cell Leukemia Virus Type III”[Title/Abstract] OR LAV-HTLV-III[Title/Abstract] OR “Lymphadenopathy-Associated Virus”[Title/Abstract] OR “Lymphadenopathy-Associated Viruses”[Title/Abstract] OR “Human T Lymphotropic Virus Type III”[Title/Abstract] OR AIDS*[Title/Abstract] OR HTLV-III[Title/Abstract]</p> <p>#2 “Costs and Cost Analysis”[MeSH Terms] OR cost- effectiveness[Title/Abstract] OR cost-utility[Title/Abstract] OR “economic evaluation”[Title/Abstract] OR Pharmacoconom*[Title/Abstract] OR “economic analysis”[Title/Abstract] OR “economic study”[Title/Abstract]</p> <p>#3 “Anti-Retroviral Agents”[MeSH Terms] OR “anti retroviral”[Title/Abstract] OR “antiretroviral”[Title/Abstract] OR “Antiretroviral Therapy, Highly Active”[MeSH Terms] OR “anti-HIV”[Title/Abstract]</p> <p>#1 AND #2 AND #3 – 2.364 artigos em 05/08/2021 ATUALIZAÇÃO 07/06/2023 - 126 artigos</p>
Scopus	<p>#1 TITLE-ABS-KEY (HIV OR “Human Immunodeficiency Virus” OR “Human Immunodeficiency Viruses” OR “Human T Cell Lymphotropic Virus Type III” OR “Human T-Cell Leukemia Virus Type III” OR LAV-HTLV-III OR “Lymphadenopathy-Associated Virus” OR “Lymphadenopathy-Associated Viruses” OR “Human T Lymphotropic Virus Type III” OR AIDS* OR HTLV-III)</p> <p>#2 TITLE-ABS-KEY (“Costs and Cost Analysis” OR cost-effectiveness OR cost-utility OR “economic evaluation” OR Pharmacoconom* OR “economic analysis” OR “economic study”)</p> <p>#3 TITLE-ABS-KEY (“anti retroviral” OR antiretroviral* OR anti-HIV*)</p> <p>#1 AND #2 AND #3 – 2.373 artigos em 05/08/2021 ATUALIZAÇÃO 07/06/2023 - 200 artigos</p>
Web of Science	<p>#1 TS= (HIV OR “Human Immunodeficiency Virus” OR “Human Immunodeficiency Viruses” OR “Human T Cell Lymphotropic Virus Type III” OR “Human T-Cell Leukemia Virus Type III” OR LAV-HTLV-III OR “Lymphadenopathy-Associated Virus” OR “Lymphadenopathy-Associated Viruses” OR “Human T Lymphotropic Virus Type III” OR AIDS* OR HTLV-III)</p> <p>#2 TS= (“Costs and Cost Analysis” OR cost-effectiveness OR cost-utility OR “economic evaluation” OR Pharmacoconom* OR “economic analysis” OR “economic study”)</p> <p>#3 TS= (“anti retroviral” OR “antiretroviral” OR anti-HIV*)</p> <p>#1 AND #2 AND #3 – 1.727 artigos em 05/08/2021 ATUALIZAÇÃO 07/06/2023 - 101 artigos</p>

Apêndice II - Estudos excluídos após leitura na íntegra

Autor, ano	Título	Motivo para exclusão
Nosyk et al., 2019	Why Maximizing Quality-Adjusted Life Years, rather than Reducing HIV Incidence, Must Remain Our Objective in Addressing the HIV/AIDS Epidemic	Tipo de estudo
Beck et al., 2008	Why and how to monitor the cost and evaluate the cost-effectiveness of HIV services in countries	Tipo de intervenção
Verguet et al., 2013	Where to deploy pre-exposure prophylaxis (PrEP) in sub-Saharan Africa?	Tipo de intervenção
Tantivess, 2006	Using cost-effectiveness analyses to inform policy: the case of antiretroviral therapy in Thailand	Tipo de intervenção
Farnham et al., 2013	Updates of lifetime costs of care and quality-of-life estimates for HIV-infected persons in the United States: late versus early diagnosis and entry into care	Tipo de intervenção
Phillips et al., 2020	Updated assessment of risks and benefits of dolutegravir versus efavirenz in new antiretroviral treatment initiators in sub-Saharan Africa: modelling to inform treatment guidelines	Tipo de estudo
Hubben et al., 2008	The societal burden of HIV/AIDS in Northern Italy: an analysis of costs and quality of life	Tipo de estudo
Costa et al., 2020	Single versus multiple tablet regimens for first-line antiretroviral treatment of HIV: A real-world cost-effectiveness analysis using a patient cohort in Brazil	Tipo de publicação
Keiser et al., 1997	Protease inhibitors are cost effective anti-HIV therapy	Tipo de publicação
Keller, 2011	The price of tenofovir-emtricitabine undermines the cost-effectiveness and advancement of pre-exposure prophylaxis	Tipo de intervenção
Maclean, 2005	Potential cost-effectiveness of maternal and infant antiretroviral interventions to prevent mother-to-child transmission during breast-feeding	Tipo de intervenção
Pyadushkina et al., 2013	Pharmacoeconomic Evaluation of the Fixed-Dose Combination of Abacavir/Lamivudine in the Antiretroviral Therapy of Naive Hiv Infected Patients in Russia	Tipo de publicação
Escobar et al., 2006	Pharmacoeconomic analysis of a maintenance strategy with lopinavir/ritonavir monotherapy in HIV-infected patients	Tipo de estudo
Haburchak et al., 1997	Outcome of HAART for patients with CD4<50	Tipo de publicação
Mbonigaba, 2013	Modeling the cost-effectiveness of HIV/AIDS interventions in different socio-economic contexts in South Africa, (2007-2020)	Tipo de intervenção
Chancellor et al., 2008	A microsimulation of the cost-effectiveness of maraviroc for antiretroviral treatment-experienced HIV-infected individuals	Nova duplicata identificada
Braithwaite, 2006	Is antiretroviral therapy cost-effective in South Africa?	Tipo de estudo
Eke et al., 2018	Integrase inhibitor versus protease inhibitor (PI)-based antiretroviral therapy (ART) in late pregnancy and rapid HIV viral load reduction in ART naive patients: Cost effectiveness analysis	Tipo de publicação
Pinkerton et al., 2000	Incremental cost-effectiveness of two zidovudine regimens to prevent perinatal HIV transmission in the United States	Tipo de intervenção
Nichols et al., 2014	Increasing the use of second-line therapy is a cost-effective approach to prevent the spread of drug-resistant HIV: a mathematical modelling study	Tipo de intervenção

Autor, ano	Título	Motivo para exclusão
Adimora, 2017	Implementing National HIV/AIDS Strategy 2015 Treatment Targets Is Cost-effective and Would Save Lives: What Other Evidence Do We Need?	Tipo de estudo
Kuznik et al., 2012	Evaluating the cost-effectiveness of combination antiretroviral therapy for the prevention of mother-to-child transmission of HIV in Uganda	Tipo de população
Oglesby et al., 2019	Estimation of the Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness of Dolutegravir/Lamivudine (Dtg/3tc) as a Test and Treat (T&T) Antiretroviral (Arv) Regimen for Treatment-Naive Patients with Hiv-1 Infection in the United States	Tipo de publicação
Nosyk et al., 2020	Ending the HIV epidemic in the USA: an economic modelling study in six cities	Tipo de intervenção
Long et al., 2006	Effectiveness and cost-effectiveness of strategies to expand antiretroviral therapy in St. Petersburg, Russia	Tipo de população
Werayingyong et al., 2010	Economic Evaluation of Three-Drug Antiretroviral Regimens for the Prevention of Mother-to-Child Transmission of Hiv in Thailand	Tipo de publicação
Aldridge et al., 2009	Determining a cost effective intervention response to HIV/AIDS in Peru	Tipo de intervenção
Blasco et al., 2012	Costs and cost-efficacy analysis of the preferred treatments by GESIDA/National plan for AIDS for the initial antiretroviral therapy in adult human Immunodeficiency virus (HIV) infected patients in 2012	Tipo de estudo
Rivero et al., 2015	Costs and cost-efficacy analysis of the 2017 GESIDA/Spanish National AIDS Plan recommended guidelines for initial antiretroviral therapy in HIV-infected adults	Tipo de estudo
Blasco et al., 2015	Costs and cost-efficacy analysis of the 2017 GESIDA/Spanish National AIDS Plan recommended guidelines for initial antiretroviral therapy in HIV-infected adults	Nova duplicata identificada
Berenguer et al., 2015	Costs and cost-efficacy analysis of the 2017 GESIDA/Spanish National AIDS Plan recommended guidelines for initial antiretroviral therapy in HIV-infected adults	Nova duplicata identificada
Mansergh et al., 1998	Cost-effectiveness of zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV in sub-Saharan Africa	Tipo de publicação
Rely et al., 2009	The Cost-Effectiveness of Truvada, Kivexa and Combivir in the Treatment of Antiretroviral Naive Hiv-1 Infected Patients in Mexico	Nova duplicata identificada
Keeling, 2014	Cost-Effectiveness of Once Daily Dolutegravir Versus Twice Daily Raltegravir as First-Line Antiretroviral Therapy in Hiv-Infected Adults in the United States	Tipo de publicação
Luo et al., 2003	Cost-effectiveness of lopinavir/ritonavir compared to nelfinavir as first-line antiretroviral therapy in treatment naive HIV patients: A managed care perspective	Tipo de publicação
Llibre et al., 2018	Cost-effectiveness of initial antiretroviral treatment administered as single vs. multiple tablet regimens with the same or different	Tipo de estudo
Yazdanpanah et al., 2008	Cost-effectiveness of HIV antiretroviral therapies in resource- limited settings	Tipo de publicação
Walensky et al., 2013	Cost-effectiveness of generic antiretroviral therapy--in response	Tipo de publicação
Hirschall, 2013	Cost-effectiveness of generic antiretroviral therapy	Tipo de publicação
Asuke et al., 2017	Cost-effectiveness of first-line antiretroviral regimens in a Nigerian HIV clinic: a 5-year retrospective study	Tipo de publicação

Autor, ano	Título	Motivo para exclusão
Moller et al., 2012	Cost-effectiveness of first-line antiretroviral regimens for human immunodeficiency virus (hiv) in colombia: an analysis of lopinavir/ritonavir (lpv/r) and darunavir plus ritonavir (drv plus rtv) in treatment-naive patients	Tipo de publicação
Juday et al., 2013	Cost-Effectiveness of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Compared with Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir as First-Line Hiv Antiretroviral Therapy in the Adult Population in the United States	Tipo de publicação
Koenig et al., 2011	Cost-effectiveness of early versus standard antiretroviral therapy in HIV-infected adults in Haiti	Tipo de intervenção
Harris et al., 2012	Cost-effectiveness of antiretroviral therapy for multidrug-resistant HIV: Past, present, and future	Tipo de estudo
Kowalik et al., 2002	The cost-effectiveness of antiretroviral regimens containing protease inhibitors (PIS) or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) in the treatment of HIV-infected individuals in Poland	Tipo de publicação
Ouattara et al., 2019	Cost-effectiveness and budget impact of immediate antiretroviral therapy initiation for treatment of HIV infection in Côte d'Ivoire: A model-based analysis	Tipo de intervenção
Oddershede et al., 2014	Cost-effectiveness analysis of protease inhibitor monotherapy vs. ongoing triple-therapy in the long-term management of HIV patients	Tipo de publicação
Djambazov et al., 2017	Cost-Effectiveness Analysis of Combined Antiretroviral Therapies for Treatment of Hiv-1 Positive Patients in Bulgaria	Tipo de publicação
Sanchez-de la Rosa et al., 2008	Cost-effectiveness analysis of emtricitabine/tenofovir versus lamivudine/zidovudine, in combination with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-Infected patients	Nova duplicata identificada
Gatell Artigas et al., 2016	Cost/efficacy analysis of preferred Spanish AIDS study group regimens and the dual therapy with lopinavir/ritonavir plus lamivudine for initial ART in HIV infected adults	Tipo de estudo
Canon et al., 2010	Cost- Effectiveness of Three Antiretroviral Schemes after a First Virological Failure in Patients with Hiv/Aids in Colombia	Tipo de publicação
Tremblay et al., 2018	Cost Effectiveness of Dolutegravir as a First-Line Treatment Option in the HIV-1-Infected Treatment-Naive Patients in Russia	Nova duplicata identificada
Moore, 2000	Cost effectiveness of combination HIV therapy: 3 years later	Tipo de estudo
Bishai et al., 2007	The cost effectiveness of antiretroviral treatment strategies in resource-limited settings	Tipo de intervenção
Messori et al., 2001	The cost effectiveness of antiretroviral therapy for HIV disease	Tipo de estudo
Laurenci, 2001	The cost effectiveness of antiretroviral therapy for HIV disease	Tipo de publicação
Pinto et al., 2000	Cost effectiveness analysis of highly active antiretroviral therapy in HIV asymptomatic patients	Tipo de publicação
Simpson et al., 2010	Cost effectiveness analyses (cea) of lopinavir/ritonavir (lpv/r) and atazanavir plus ritonavir (atv plus rtv) regimens for antiretroviral (arv) naive hiv-i infected patients based on castle 48-week study: application to Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom	Tipo de publicação
Betegón et al., 2012	Cost and cost-effectiveness analysis of the preferred treatment for initial antiretroviral therapy in HIV infected adults according to 2012 GESIDA/National AIDS Plan guidelines	Tipo de publicação

Autor, ano	Título	Motivo para exclusão
Smets et al., 2013	Comparative cost-effectiveness analysis between darunavir/ritonavir and other protease inhibitors in treatment-naive human immunodeficiency syndrome type 1-infected patients in Spain	Tipo de estudo
Pinkerton, 2001	Combination anti-retroviral therapy for HIV is cost-effective	Tipo de publicação
Rely et al., 2009	Clinical Effectiveness and Cost Utility of Truvada, Kivexa and Combivir in the Treatment of Antiretroviral Naive Hiv-1 Infected Patients in Mexico	Tipo de publicação
Miners et al., 2001	Assessing the cost-effectiveness of HAART for adults with HIV in England	Nova duplicata identificada
Martín-Herrero et al., 2012	Analysis of costs and cost-effectiveness of the preferred treatments by GESIDA/National plan for AIDS for initial antiretroviral therapy in 2012	Tipo de publicação
Loubiere et al., 2008	When to initiate highly active antiretroviral therapy in low-resource settings: The Moroccan experience	Documento indisponível
Tierrablanca et al., 2018	Economic evaluation of weekends-off antiretroviral therapy for young people in 11 countries	Documento indisponível
Laurence, 2001	Cost-effectiveness of HIV therapies in different economic worlds	Documento indisponível
Pinto, 2000	Cost-effectiveness analysis of highly active antiretroviral therapy in HIV asymptomatic patients	Documento indisponível
Simpson et al., 2004	Cost-effectiveness of lopinavir/ritonavir versus nelfinavir as the first-line highly active antiretroviral therapy regimen for HIV infection	Nova duplicata identificada
Tremblay et al., 2018	Cost-Effectiveness of Dolutegravir as a First-Line Treatment Option in the HIV-1-Infected Treatment-Naive Patients in Russia	Tipo de intervenção
Maddali et al., 2015	Economic and epidemiological impact of early antiretroviral therapy initiation in India	Tipo de intervenção
Banda et al., 2021	Dolutegravir in Mexico for special populations: A cost analysis perspective	Tipo de estudo
Kolbin et al., 2022	Pharmacoeconomic Analysis of the Use of Antiretroviral Drugs Based on Local Data of Real Clinical Practice and State Drug Provision of Hiv-Infected People in the Russian Federation	Tipo de estudo
Kowalska et al., 2022	Rapid antiretroviral treatment start seems as vital and cost-effective strategy in Central and Eastern Europe	Tipo de intervenção
Hidalgo-Tenorio et al., 2022	Rildo: Real-World Multicenter Study on the Effectiveness and Safety of Single-Tablet Regimen of Dolutegravir plus Rilpivirine in Treatment-Experienced People Living with HIV	Tipo de estudo

Apêndice III – Avaliação da qualidade metodológica

Autor, ano	Is there a well defined question?	Is there comprehensive description of alternatives?	Are all important and relevant costs and outcomes for each alternative identified?	Has clinical effectiveness been established?	Are costs and outcomes measured accurately?	Are costs and outcomes valued credibly?	Are costs and outcomes adjusted for differential timing?	Is there an incremental analysis of costs and consequences?	Were sensitivity analyses conducted to investigate uncertainty in estimates of cost or consequences?	Do study results include all issues of concern to users?	Are the results generalisable to the setting of interest in the review?
Moore, 1994	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	No	Yes	No	Unclear	Unclear
Badri, 2006	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear
Brogan, 2010	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes
Beck, 2008	Yes	Unclear	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	No	Unclear	Unclear
Lacey, 1999	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear
Schneider, 2013	Yes	Yes	Unclear	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear
Biddle, 1999	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Unclear	Unclear
Chancellor, 1997	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Unclear	Yes
Kühne, 2015	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Unclear
Simpson, 2013	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear
Punekar, 2019	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Ciaranello, 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Bendavid, 2009	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear
Lacey, 1999	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	NA	Yes	No	Unclear	Unclear
Simpson, 2011	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Unclear
Walensky, 2013	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

Autor, ano	Is there a well defined question?	Is there a comprehensive description of alternatives?	Are all important and relevant costs and outcomes for each alternative identified?	Has clinical effectiveness been established?	Are costs and outcomes measured accurately?	Are costs and outcomes valued credibly?	Are costs and outcomes adjusted for differential timing?	Is there an incremental analysis of costs and consequences?	Were sensitivity analyses conducted to investigate uncertainty in estimates of cost or consequences?	Do study results include all issues of concern to users?	Are the results generalisable to the setting of interest in the review?
Simpson, 2012	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Hidalgo-Tenorio, 2019	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	No	Unclear	No	No	Unclear
Ganguli, 2012	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	No	Yes	Yes	Unclear	Unclear
Guillén, 2017	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Fógia, 2013	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear
Belay, 2021	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Marwán-al-Gays Bousmah, 2020	Yes	Yes	Unclear	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear
Trueman, 2015	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Mauskopf, 1998	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear
Hubben, 2007	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear
Simpson, 2008	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Boyer, 2019	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear
Aragão, 2012	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Juday, 2013	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Parker, 2021	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear
Wyl, 2012	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes
Bender, 2010	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Unclear	Yes	Unclear	Unclear
Sweet, 2016	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Elbasha, 2009	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes

Autor, ano	Is there a well defined question?	Is there a comprehensive description of alternatives?	Are all important and relevant costs and outcomes for each alternative identified?	Has clinical effectiveness been established?	Are costs and outcomes measured accurately?	Are costs and outcomes valued credibly?	Are costs and outcomes adjusted for differential timing?	Is there an incremental analysis of costs and consequences?	Were sensitivity analyses conducted to investigate uncertainty in estimates of cost or consequences?	Do study results include all issues of concern to users?	Are the results generalisable to the setting of interest in the review?
Desmonde, 2019	Yes	Unclear	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes
Moreno, 2010	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Brogan, 2011	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Bayoumi, 2013	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear
Hernández, 2010	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear
Hernández, 2010	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear
Simpson, 2004	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Beck, 2004	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	NA	Unclear	No	Unclear	Unclear
Ciaranello, 2015	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes
Sax, 2005	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Unclear	Unclear
Hornberger, 2006	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes
Hornberger, 2005	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear
Bonafede, 2013	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Peng, 2015	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Pialoux, 2017	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Despiégl, 2015	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Unclear	Yes	Unclear	Unclear
Pialoux, 2015	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

Autor, ano	Is there a well defined question?	Is there a comprehensive description of alternatives?	Are all important and relevant costs and outcomes for each alternative identified?	Has clinical effectiveness been established?	Are costs and outcomes measured accurately?	Are costs and outcomes valued credibly?	Are costs and outcomes adjusted for differential timing?	Is there an incremental analysis of costs and consequences?	Were sensitivity analyses conducted to investigate uncertainty in estimates of cost or consequences?	Do study results include all issues of concern to users?	Are the results generalisable to the setting of interest in the review?
Maggiolo, 2015	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	No	Unclear	Yes	Unclear	Unclear
Oddershede, 2016	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Simpson, 2007	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Mauskopf, 2010	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear
Brogan, 2014	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear
Moeremans, 2010	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear
Moeremans, 2010	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
FREEDBERG, 2001	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear
Broder, 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Anis, 200	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear
Rosen, 2008	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	No	Yes	Yes	Unclear	Unclear
Jouquet, 2011	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	No	Yes	Yes	Unclear	Unclear
Paton, 2006	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	No	Unclear	No	Unclear	Unclear
Ouattara, 2014	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Freedberg, 2007	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Miners, 2001	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes
Jamieson, 2021	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Unclear	Yes	Unclear	Unclear
Guan, 2023	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear

