

Tratamento do HIV/AIDS no Brasil: impacto da adesão sobre a utilização de recursos e custos

HIV/AIDS treatment in Brazil: impact of adherence on resource utilization and costs

Roberta Arinelli Fernandes¹, Ana Carolina Padula Ribeiro-Pereira¹, Tássia Decimoni², Franciele Ferrarezzo², Vinicius Danzmann Zillmer², Joyce Tarabay Lopes Aquino²

DOI: 10.21115/JBES.v12.n1.p81-7

Palavras-chave:

infecções por HIV, antirretrovirais, adesão do paciente, custos e análise de custo

Keywords:

HIV infections, anti-retroviral agents, patient compliance, costs and cost analysis

RESUMO

Objetivo: Determinar o impacto da adesão ao tratamento antirretroviral sobre a utilização de recursos e custos relacionados ao manejo do HIV/AIDS no Brasil. **Métodos:** Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida em dezembro/2019. Foram incluídos estudos com pacientes adultos, brasileiros, com diagnóstico de HIV/AIDS, que apresentassem dados de adesão terapêutica, utilização de recursos e custos associados ao tratamento. **Resultados:** Foram localizadas 964 referências, três delas elegíveis para inclusão. O custo total foi estimado em 227.362,00 BRL em seis meses (N = 100 – custos diretos e indiretos) e em 579.264,80 BRL por ano (N = 157 – custos diretos) em indivíduos aderentes ao tratamento. Já em 40 pacientes não aderentes, o custo total estimado, considerando apenas os custos diretos, foi de 136.023,25 BRL por ano. Ao padronizar essas estimativas pelo período de análise e tamanho amostral, pacientes não aderentes demonstram um menor custo total quando comparados àqueles aderentes ao tratamento [170.029,06 BRL (custos diretos) *versus* 184.479,24 BRL (custos diretos) e 227.362,00 BRL (custos diretos e indiretos)]. No entanto, o grupo de pacientes não aderentes ao tratamento demonstrou maior custo, com diferença estatisticamente significativa para consultas e necessidade de internação hospitalar. A razão de custo-efetividade incremental para indivíduos aderentes à terapia antirretroviral (7.622 BRL por resposta clínica) foi menor quando comparada ao grupo de indivíduos não aderentes (9.716 BRL por resposta clínica). **Conclusões:** Apesar da escassez de estudos que avaliem a relação entre a adesão ao tratamento e os custos com o manejo do HIV/AIDS no Brasil, os achados corroboram a hipótese de que a não adesão ao tratamento pode gerar um maior custo.

ABSTRACT

Objective: To determine the impact of adherence to antiretroviral treatment on resource utilization and costs in the management of HIV/AIDS patients in Brazil. **Methods:** A systematic review was conducted in December 2019. Eligibility criteria considered Brazilian adults with HIV/AIDS, presenting data on treatment adherence, resource utilization, and treatment-associated costs. **Results:** The search retrieved 964 references and three were eligible for inclusion. Total cost was estimated at 227,362.00 BRL in six months (N = 100 – direct and indirect costs) and 579,264.80 BRL per year (N = 157 – direct costs) in individuals adhering to the treatment. In 40 non-adherent patients, estimated total cost, considering only direct costs, was 136,023.25 BRL per year. When estimates were standardized by the analysis period and sample size, non-adherent patients demonstrate a lower total cost when compared to those adhering to the treatment [170,029.06 BRL (direct costs) *versus* 184,479.24 BRL (direct costs) and 227,362.00 BRL (direct and indirect costs)]. However, the group of patients who did not adhere to the treatment showed a higher cost, with a statistically significant difference, for consultations and the need for hospitalization. Incremental cost-effectiveness ratio for adherent

Recebido em: 06/03/2020. Aprovado para publicação em: 21/03/2020.

1. SENSE Company, São Paulo, SP, Brasil.

2. Janssen-Cilag Farmacêutica, São Paulo, SP, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: SENSE Company, São Paulo, SP, Brasil.

Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos: Este estudo foi financiado pela Janssen.

Congressos onde o estudo foi apresentado: Não foi apresentado até o momento.

Conflito de interesses: Roberta Arinelli Fernandes e Ana Carolina Padula Ribeiro Pereira prestaram serviços de consultoria para a indústria farmacêutica. Joyce Tarabay Lopes Aquino, Tássia Decimoni, Franciele Ferrarezzo e Vinicius Danzmann Zillmer são funcionários da Janssen-Cilag Farmacêutica.

Autor correspondente: Tássia Decimoni. Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2.041, 7º andar, Vila Nova Conceição, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04543-011. E-mail: TDecimoni@ITS.JNJ.com.

(7,622 BRL per clinical response) was smaller when compared to non-adherent group (9,716 BRL per clinical response). **Conclusions:** Despite the scarcity of studies evaluating the relationship between adherence to treatment and costs with the management of HIV/AIDS in Brazil, data found corroborates the hypothesis that non-adherence to treatment may be associated with higher costs.

Introdução

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é pertencente à família *Retroviridae*, capaz de infectar todas as células CD4+. A infecção gera a destruição desse tipo de células e as torna incapazes de executar suas funções, afetando o sistema imune dos pacientes e causando a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). A AIDS é o estágio mais avançado da infecção pelo HIV e é caracterizada pelo desenvolvimento de alguns tipos de câncer, infecções e outras manifestações clínicas graves. O desenvolvimento da doença está relacionado à ausência de tratamento ou ao tratamento inadequado [World Health Organization (WHO), 2018]. É estimado que cerca de 36,9 milhões de pessoas vivam infectadas com o vírus mundialmente, sendo 1,8 milhão recém-infectado, no ano de 2017 [Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 2018]. Já no Brasil, entre os anos de 2007 e 2018, o Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde registrou um total de 247.795 casos de infecção e, entre 2013 e 2018, o diagnóstico de 40 mil novos casos por ano em média [Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde, 2018].

A infecção por HIV gera impactos negativos tanto para os indivíduos quanto para a sociedade. Atualmente, a infecção por HIV/AIDS ocupa a 12ª posição no *ranking* das principais causas de anos de vida perdidos no Brasil (GBD 2016 Brazil Collaborators, 2018). Além disso, está relacionada com a ocorrência de depressão, ansiedade, preconceito devido ao estigma da doença, abuso de substâncias, pobreza, e crenças populares que afetam a qualidade de vida desses pacientes (Basavaraj *et al.*, 2010; Pozniak, 2014).

O tratamento preconizado no Brasil é realizado por meio da terapia com antirretrovirais. A estratégia pode envolver a utilização de fumarato de tenofovir desoproxila, lamivudina, raltegravir (inibidor de integrase), efavirenz e/ou dolutegravir, variando de acordo com as características do paciente. Como estratégia de terapia inicial, de maneira geral, é recomendada a utilização de terapia tripla [Ministério da Saúde (Brasil), 2018].

Apesar das estratégias terapêuticas disponíveis, estima-se que a frequência de ocorrência de resistência ao tratamento varie de 3% a 29% [World Health Organization (WHO), 2019]. Entre os fatores relacionados ao desenvolvimento de resistência ao tratamento, estão as características genéticas, interações medicamentosas, prescrições inadequadas, interrupção de fornecimento da medicação, ausência de monitoramento da carga viral de rotina e baixa adesão ao tratamento (Bertagnolio *et al.*, 2012). Além disso, uma adesão satisfatória ao tratamento

está relacionada com a supressão da carga viral no plasma, o que leva à melhora do sistema imune e reduz a capacidade de transmissão do vírus (Arnsten *et al.*, 2002; Cohen *et al.*, 2011; Paterson *et al.*, 2002).

Apesar do conhecido impacto da adesão no tratamento da doença, estima-se que, em países da América Latina e Caribe, a proporção de pacientes aderentes seja de 70%, podendo variar de 55% a 80% dependendo do tempo de observação. No Brasil, a estimativa de pacientes aderentes ao tratamento é de 64%. O abuso de substâncias, o consumo de álcool, a quantidade de medicamentos administrada, a presença de sintomas depressivos, o desemprego ou instabilidade no trabalho e uma carga viral alta ou detectável são fatores relacionados à redução na adesão ao tratamento com antirretrovirais (Costa *et al.*, 2018).

Além do impacto de uma baixa adesão dos pacientes ao tratamento com antirretrovirais no curso clínico da doença, evidências têm demonstrado que existe um impacto econômico relacionado a essa prática. Estudos conduzidos com o objetivo de analisar essa relação demonstram que pacientes não aderentes ao tratamento apresentam maior utilização de recursos e custos, especialmente no que tange a outros recursos que não a terapia antirretroviral (Dunn *et al.*, 2018; Gardner *et al.*, 2008; Kangethe *et al.*, 2019; Nachege *et al.*, 2010; Scott *et al.*, 2014).

Sendo assim, este estudo foi conduzido com o objetivo de determinar o impacto da adesão ao tratamento antirretroviral sobre a utilização de recursos e custos relacionados ao manejo do HIV/AIDS no Brasil.

Métodos

Delineamento do estudo

Para responder aos objetivos deste estudo, uma revisão sistemática da literatura foi conduzida. As buscas foram realizadas até dezembro de 2019 nas bases de dados: Medline via PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), SciELO e Embase, com a finalidade de localizar estudos que avaliassem a adesão ao tratamento e seu impacto na utilização de recursos e custos no manejo do paciente com HIV/AIDS no Brasil. Os mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *on-line*, tais como anais de congressos relevantes para a área [International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), International Aids Society (IAS), European Aids Clinical Society (EACS) e Congresso Brasileiro de Infectologia].

Estratégias de busca

Foram utilizados descritores, palavras-chave e termos MeSH específicos para cada base de dados na construção das estratégias de busca. As estratégias utilizadas na condução da revisão encontram-se descritas na Tabela 1.

Coleta de dados

Dois revisores foram responsáveis por analisar e aplicar os critérios de elegibilidade definidos para este estudo às referências que retornaram na busca, seguindo as estratégias definidas para cada base. Quando não houvesse consenso quanto à elegibilidade, um terceiro revisor seria consultado e ficaria responsável pela decisão final. Os documentos elegíveis para inclusão tiveram seus dados extraídos em um formulário específico, para posterior tabulação e descrição neste manuscrito.

Crítérios de seleção dos artigos

Foram incluídos nesta revisão documentos com as seguintes características: estudos que envolvessem pacientes adultos (idade \geq 18 anos), brasileiros, com diagnóstico de HIV/AIDS; que apresentassem dados de adesão ao tratamento proposto, padrão de tratamento, utilização de recursos e custos associados ao tratamento. Foram excluídos estudos classificados como ensaios clínicos, que não retratam a rotina de adesão e utilização de recursos do paciente.

Tabela 1. Estratégias de busca

Base de dados	Estratégia de busca
PubMed	(((((("HIV" OR "AIDS")))) AND (((("Medication Adherence"[Mesh] OR "Guideline Adherence"[Mesh] OR "Patient Compliance"[Mesh] OR "Treatment Refusal"[Mesh])))) AND brazil*))
Lilacs	("HIV" OR "VIH" OR "AIDS" OR "SIDA") AND ("Adesão" OR "Adherence" OR "Recusa" OR "Refusal" OR "Compliance" OR "Persistência" OR "Persistence" OR mh:"Adesão à Medicação" OR mh:"Medication Adherence" OR mh:"Cumplimiento de la Medicación" OR mh:"Recusa do Paciente ao Tratamento" OR mh:"Treatment Refusal" OR "Negativa del Paciente al Tratamiento") AND (brasil\$ OR brazil\$)
SciELO	("HIV" OR "VIH" OR "AIDS" OR "SIDA") AND ("Adesão" OR "Adherence" OR "Recusa" OR "Refusal" OR "Compliance" OR "Persistência" OR "Persistence" OR mh:"Adesão à Medicação" OR mh:"Medication Adherence" OR mh:"Cumplimiento de la Medicación" OR mh:"Recusa do Paciente ao Tratamento" OR mh:"Treatment Refusal" OR "Negativa del Paciente al Tratamiento") AND (brasil\$ OR brazil\$)
Embase	'human immunodeficiency virus/exp AND ('treatment refusal/exp OR 'patient compliance/exp) AND brazil* AND [humans]/lim AND [embase]/lim

Lilacs: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Síntese dos dados

Os dados extraídos dos estudos incluídos nesta revisão foram sintetizados em tabelas evidenciando as características de interesse. Adicionalmente, as informações sobre adesão ao tratamento, utilização de recursos e custos seriam estratificadas de acordo com a presença de doenças associadas à doença de base em caso de disponibilidade das informações na literatura, tais como: sarcoma de Kaposi, pneumonia por *P. jirovecii*, toxoplasmose cerebral, linfoma, candidíase oral, diarreia persistente e tuberculose.

Com a finalidade de tornar comparáveis os custos totais reportados nos estudos incluídos, estes foram padronizados quanto ao número de pacientes e ao período de análise. Para tal, o período de análise foi reduzido ao menor tempo de coleta reportado entre os estudos incluídos e o custo relatado por 100 pacientes.

Resultados

A busca nas bases de dados retornou um total de 964 referências, incluindo duplicatas. A busca realizada em anais de congressos e outras ferramentas *on-line* não retornou informações relevantes. Aplicados os critérios de elegibilidade, foram selecionadas três publicações para inclusão nesta revisão (Figura 1).

As características gerais das publicações selecionadas estão descritas na Tabela 2. Entre as publicações, duas das referências selecionadas apresentavam dados de um mesmo estudo, conduzido em uma unidade pública de saúde do Rio de Janeiro (Marta, 2012; Marta *et al.*, 2014). Considerando o delineamento utilizado para analisar os desfechos, um estudo era classificado como transversal e outro como coorte prospectiva. Esses estudos incluíram um total de 297 indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, diagnóstico de AIDS e em tratamento antirretroviral. Como critério de definição de adesão, foi considerado o uso da medicação de acordo com o relato do paciente ou por critério de elegibilidade. Os estudos incluídos relatavam dados de custos diretos médicos (medicação, consultas médicas, exames e internação hospitalar), não médicos (transporte e alimentação) e custos indiretos (valor da hora trabalhada do indivíduo associado ao número de dias trabalhados) (Acurcio *et al.*, 2006; Marta, 2012; Marta *et al.*, 2014).

O estudo conduzido por Marta *et al.* é caracterizado por um delineamento transversal e inclui um total de 100 pacientes com diagnóstico de HIV/AIDS acompanhados ambulatorialmente no Sistema Único de Saúde em 2011. Todos os pacientes incluídos eram considerados 100% aderentes ao tratamento, com um seguimento mínimo de 24 meses em tratamento com antirretrovirais. Nessa análise, custos médicos diretos corresponderam a 76,75% [170.989 reais brasileiros (BRL)] do custo total, e a utilização de medicação (63,04%; 107.784 BRL), honorários de profissionais (31,31%; 53.542 BRL) e exames (5,65%; 9.662 BRL)

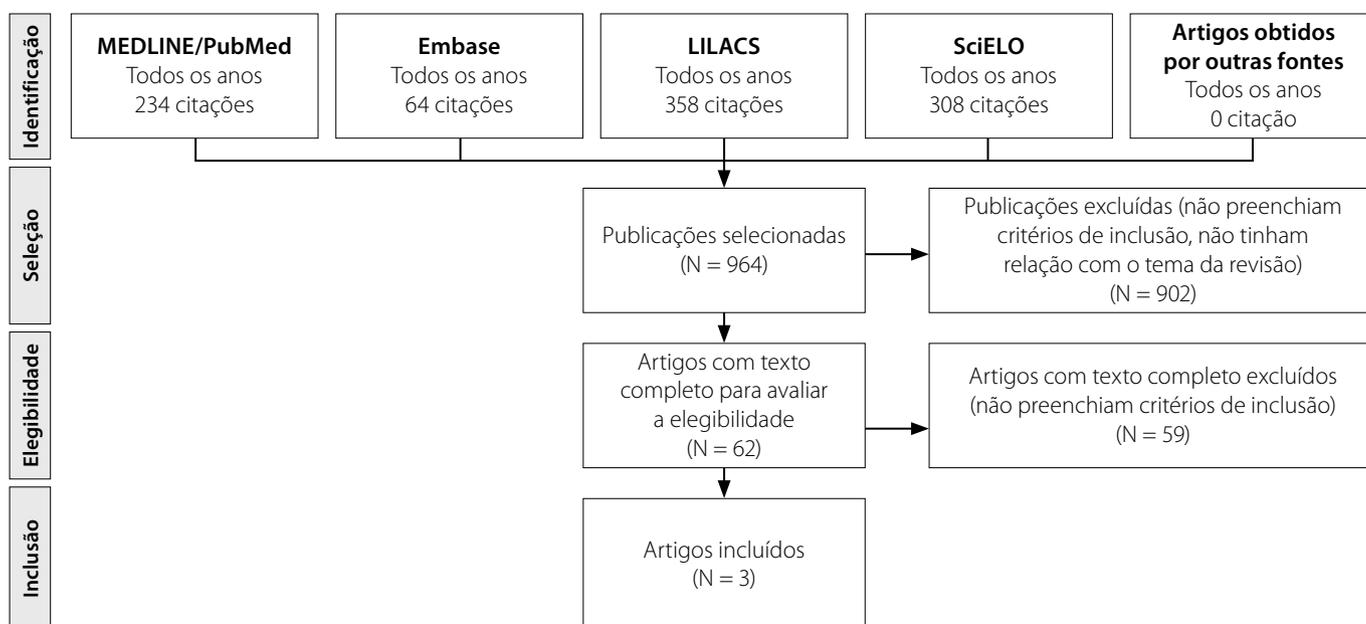


Figura 1. Fluxograma de inclusão dos estudos na revisão.

Tabela 2. Características gerais dos estudos incluídos na revisão

Autor, ano	Delineamento do estudo	População	Determinação do desfecho de adesão	Utilização de recursos e custos
Marta, 2014 (Marta <i>et al.</i> , 2014)	Estudo transversal	100 pacientes com diagnóstico definido de AIDS, idade ≥ 18 anos e período mínimo de 24 meses de seguimento no ambulatório.	Todos os pacientes eram classificados como aderentes ao tratamento para inclusão no estudo.	Medicação, recursos humanos (enfermeiros, médicos, psicólogos, nutricionistas e serviço social) e exames realizados.
Marta, 2012 (Marta, 2012)	Estudo transversal	100 pacientes com diagnóstico definido de AIDS, idade ≥ 18 anos e período mínimo de 24 meses de seguimento no ambulatório.	Todos os pacientes eram classificados como aderentes ao tratamento para inclusão no estudo.	Transporte, alimentação e produtividade (valor da hora trabalhada do indivíduo associado ao número de dias trabalhados).
Acurcio, 2006 (Acurcio <i>et al.</i> , 2006)	Estudo de coorte prospectivo	197 pacientes com diagnóstico definido de AIDS, idade ≥ 18 anos, que iniciaram tratamento com terapia antirretroviral de alta potência no centro do estudo. Foram incluídos 157 pacientes no grupo aderente e 40 no grupo não aderente.	Uso de no mínimo 95% da medicação prescrita pelo médico, de acordo com autodeclaração, nos três dias anteriores à primeira visita de acompanhamento após a admissão no estudo.	Visitas médicas, medicação antirretroviral, exames laboratoriais, hospitalização. Realizada análise de custo-efetividade.

foram os principais componentes do custo em um período de seis meses. Já os custos indiretos totalizaram 23,25% do custo total, sendo majoritariamente compostos pelo custo com dias de trabalho perdidos (96%; 50.229 BRL). O estudo conclui que a adesão ao tratamento pode reduzir os custos relacionados ao manejo do HIV/AIDS com base no baixo custo observado com a realização de exames e a ausência do desenvolvimento de doenças oportunistas (Marta, 2012; Marta *et al.*, 2014).

Já o estudo conduzido por Acurcio *et al.* (2006) descreveu uma análise de custo-efetividade em uma coorte pros-

pectiva composta de 197 pacientes de dois centros públicos brasileiros, comparando pacientes aderentes (79,7%) e não aderentes (20,3%) ao tratamento. A razão de custo efetividade incremental foi menor no grupo de pacientes aderentes (7.622 BRL), comparados aos não aderentes (9.716 BRL). Além disso, foi observado um maior custo médio com consultas médicas e internação hospitalar em pacientes não aderentes ao tratamento. O estudo conclui que uma baixa adesão à terapia resulta em um impacto negativo na relação custo-efetividade (Acurcio *et al.*, 2006).

Custos totais

O custo total com o manejo do HIV/AIDS nos estudos incluídos foi estimado em 227.362,00 BRL em seis meses para uma coorte de 100 pacientes, quando considerados custos diretos e indiretos, e em 579.264,80 BRL por ano em 157 pacientes aderentes ao tratamento (Acurcio *et al.*, 2006; Marta, 2012; Marta *et al.*, 2014). Já em 40 pacientes não aderentes, o custo total estimado, considerando apenas custos diretos, foi de 136.023,25 BRL por ano (Acurcio *et al.*, 2006).

Os custos totais reportados nos estudos foram, então, padronizados considerando uma amostra de 100 pacientes e um período de análise de seis meses para que fosse possível comparar esses achados. Dessa forma, o custo total em pacientes aderentes ao tratamento variou de 184.479,24 BRL, considerando apenas custos diretos, a 227.362,00 BRL, contemplando custos diretos e indiretos. Já a estimativa do custo total em pacientes não aderentes foi de 170.029,06 BRL, considerando apenas custos diretos.

Custos diretos

Custos diretos foram reportados por ambos os estudos incluídos nesta revisão (Acurcio *et al.*, 2006; Marta, 2012; Marta *et al.*, 2014). No entanto, apenas uma das análises apresentou dados de custos diretos não médicos (Marta, 2012). A Tabela 3 apresenta os dados relacionados a custos diretos médicos de cada estudo, segmentado por tipo de recurso e pela adesão ao tratamento ou não.

O custo médio por paciente com medicamentos antirretrovirais em um período de seis meses foi de 1.077,84 BRL e em um ano variou de 3.059,34 BRL a 3.488,85 BRL em pacientes não aderentes e aderentes ao tratamento, respectivamente. Quando analisado o custo semestral decorrente de cada opção terapêutica, aqueles que apresentaram maiores estimativas foram tenofovir (216,54 BRL), a associação de zidovudina e lamivudina (215,16 BRL) e efavirenz (158,98 BRL) (Acurcio *et al.*, 2006; Marta, 2012; Marta *et al.*, 2014).

Considerando o grupo de exames, o custo semestral médio por paciente estimado com esse tipo de recurso foi de 96,62 BRL. Apesar de ser descrita a realização de diferentes tipos de exames, aqueles relacionados ao manejo da doença (quantificação de linfócitos CD4+/CD8+ e carga viral) representam cerca de 61,5% do valor total (Acurcio *et al.*, 2006; Marta, 2012; Marta *et al.*, 2014).

Apenas o estudo de Acurcio *et al.* (2006) comparou custos diretos entre grupos de pacientes aderentes e não aderentes. O grupo de pacientes não aderentes ao tratamento demonstrou maior custo, com diferença estatisticamente significativa para consultas e necessidade de internação hospitalar (Acurcio *et al.*, 2006).

Custos diretos não médicos foram estimados em apenas um estudo e reportados em um artigo. Esses dados estão

apresentados na Tabela 4. Considerando gastos com transportes, os dados demonstram que metade dos indivíduos tem gasto de até 10,00 BRL por semestre. O mesmo padrão é descrito para custos com alimentação (Marta, 2012).

Tabela 3. Custos diretos médicos associados ao manejo do HIV/AIDS por paciente, estratificados por adesão ao tratamento

	Aderentes		Não aderentes
	Marta, 2012 e 2014 ¹ (BRL)	Acurcio, 2006 ² (BRL)	Acurcio, 2006 ² (BRL)
Medicamentos	1.077,84	3.488,85	3.059,34
Estavudina	1,35	NA	NA
Lamivudina	47,19	NA	NA
Zidovudina	6,76	NA	NA
Tenofovir	216,54	NA	NA
Zidovudina + Lamivudina	215,16	NA	NA
Efavirenz	158,98	NA	NA
Nevirapina	25,34	NA	NA
Ritonavir	21,15	NA	NA
Ritonavir + Lopinavir	151,15	NA	NA
Darunavir	80,35	NA	NA
Fosamprenavir	25,47	NA	NA
Raltegravir	8,28	NA	NA
Atazanavir	120,12	NA	NA
Consultas	535,42	NA	NA
Enfermagem	101,09	NA	NA
Psicologia	99,58	NA	NA
Medicina	255,00	12,33*	14,93*
Serviço Social	48,01	NA	NA
Nutrição	31,74	NA	NA
Outros profissionais de saúde	NA	3,42*	7,31*
Exames	96,62	NA	NA
TCD4+	18,75	NA	NA
TCD8+	18,75	NA	NA
TCD4/TCD8	NA	37,26	32,25
Carga viral	21,96	30,96	25,20
Outros exames	37,16	45,82	44,09
Internação hospitalar	NA	70,95*	217,45*

BRL: real brasileiro; NA: não avaliado. * p < 0,05, comparado ao grupo de pacientes aderentes do mesmo estudo. ¹ Valores em custo médio por paciente em um período de seis meses. ² Valores em custo médio por paciente estimado em um período de um ano.

Tabela 4. Custos diretos não médicos semestrais por paciente, associados ao manejo do HIV/AIDS

Aderentes	
Marta, 2012	
(%)	
Transporte	
Nenhum custo	20
1-10 BRL	30
11-20 BRL	31
21-30 BRL	11
31-40 BRL	3
41-50 BRL	5
Alimentação	
0-10 BRL	72
11-20 BRL	51
21-30 BRL	2
31-40 BRL	2

BRL: real brasileiro.

Custos indiretos

Custos indiretos foram estimados apenas na publicação de Marta *et al.* (2012), por meio da descrição da situação de emprego dos indivíduos aderentes ao tratamento com antirretrovirais. O estudo reporta que a maioria dos indivíduos continuou empregado após o diagnóstico da doença (91%), no entanto 6% perderam o emprego e 3% se aposentaram. Apesar disso, o custo da perda de produtividade não foi estimado (Marta, 2012).

Custo-efetividade

Com a finalidade de entender o papel da adesão no manejo da doença no Brasil, o estudo de Acurcio *et al.* (2006) conduziu uma análise de custo-efetividade (Acurcio *et al.*, 2006). Como desfecho clínico de efetividade, a resposta satisfatória ao tratamento foi considerada, definida a partir de exames laboratoriais, ausência de internação hospitalar e ausência de um novo diagnóstico de imunodeficiência grave, o que foi observado em 48,4% dos pacientes aderentes e em 35% dos pacientes não aderentes. A razão de custo-efetividade incremental do grupo de indivíduos aderentes à terapia antirretroviral (7.622 BRL por resposta clínica) foi menor quando comparada ao grupo de indivíduos não aderentes (9.716 BRL por resposta clínica).

Discussão

Com a finalidade de entender o impacto da adesão ao tratamento antirretroviral sobre a utilização de recursos e custos relacionados ao manejo do HIV/AIDS no Brasil, uma revisão sistemática da literatura foi conduzida e apenas três publica-

ções oriundas de dois estudos foram localizadas. No entanto, informações relacionadas a custos diretos e indiretos foram reportadas, além da sua relação com a adesão ao tratamento.

O custo total anual com o manejo da doença variou de 136.023,25 BRL a 579.264,80 BRL em coortes de 40 e 157 pacientes, respectivamente, e o custo total semestral foi estimado em 227.362,00 BRL por 100 pacientes (Acurcio *et al.*, 2006; Marta, 2012; Marta *et al.*, 2014). Ao padronizar os custos totais pelo período de análise e tamanho amostral, pacientes não aderentes demonstram um menor custo direto total quando comparados àqueles aderentes ao tratamento (170.029,06 BRL *versus* 184.479,24 BRL). Outros estudos demonstram essa mesma relação, reportando um menor custo total em pacientes não aderentes ao tratamento (Gardner *et al.*, 2008; Kangethe *et al.*, 2019; Pruitt *et al.*, 2015). Pruitt *et al.* (2015) analisaram, ainda, a diferença entre custos totais por grupos de adesão considerando o diagnóstico de AIDS ou apenas a infecção por HIV. Pacientes com infecção por HIV não aderentes ao tratamento apresentam custos totais médios por paciente por ano inferiores aos indivíduos aderentes [1.280 dólares americanos (USD) *versus* 1.938 USD]. Já indivíduos com diagnóstico de AIDS que não aderem ao tratamento apresentam custos totais médios por paciente por ano superiores (2.304 USD *versus* 2.017 USD) (Pruitt *et al.*, 2015).

Essa maior estimativa de custos totais para o manejo de pacientes portadores de HIV aderentes ao tratamento está provavelmente relacionada a uma maior utilização de medicamentos antirretrovirais por este grupo de indivíduos. Além disso, de acordo com os dados reportados por Marta *et al.* (2012), o tratamento com antirretrovirais corresponde a cerca de 47% do custo total (Marta, 2012).

A comparação de custos diretos entre indivíduos portadores de HIV aderentes e não aderentes ao tratamento com antirretrovirais demonstrou diferenças estatisticamente significativas quanto à necessidade de consultas médicas e de internação hospitalar (Acurcio *et al.*, 2006). Considerando a necessidade de consultas médicas, Kangethe *et al.* (2019) descrevem um mesmo padrão de maiores custos em pacientes não aderentes (868 USD *versus* 785 USD em seguimento < 3 anos; 798 USD *versus* 631 USD em seguimento < 3 anos), porém não observam significância estatística (Kangethe *et al.*, 2019). Para custos com internação hospitalar, essa relação é ainda mais importante, e o valor observado para pacientes não aderentes pode ser quase 20 vezes maior (2.933 USD *versus* 408 USD em seguimento < 3 anos; 859 USD *versus* 44 USD em seguimento < 3 anos) (Kangethe *et al.*, 2019).

Além dos custos diretos médicos, custos indiretos relativos à perda de produtividade e custos diretos não médicos (transporte e alimentação) foram levantados em um dos estudos incluídos nesta revisão. No entanto, a análise apresentada envolveu apenas pacientes aderentes ao tratamento, não sendo

possível a avaliação do impacto da adesão ao tratamento com antirretrovirais em pacientes brasileiros (Marta, 2012). Até o momento, os autores não localizaram publicações internacionais que analisassem essa relação. Dessa forma, estudos com o objetivo de avaliar o impacto da adesão a terapias antirretrovirais em pacientes com HIV em custos diretos não médicos e indiretos precisam ser conduzidos.

Em virtude do importante papel da adesão ao tratamento de pacientes com infecção por HIV em diferentes aspectos da evolução da doença, esforços para melhorar esse padrão vêm sendo propostos. Além do benefício clínico de redução de cópias do vírus no plasma, intervenções como administração da medicação feita por um profissional de saúde e envio de mensagens de texto demonstraram possíveis reduções no custo da doença (Dilworth *et al.*, 2018; Patel *et al.*, 2017).

Apesar dos relevantes achados apresentados neste estudo, a principal limitação encontrada está relacionada à ausência de informação disponível na literatura.

Conclusão

A condução desta revisão de literatura demonstrou que, apesar da existência de evidências que avaliem a relação entre a adesão de pacientes ao tratamento com antirretrovirais e a utilização de recursos e custos com o manejo da infecção por HIV/AIDS no Brasil, esses são pouco detalhados e não são capazes de fundamentar essa afirmação. No entanto, os achados corroboram a hipótese de que a não adesão ao tratamento pode gerar um maior custo, especialmente no que tange ao manejo de complicações.

Agradecimentos

Agradecemos à SENSE Company pelo apoio com a redação médica durante o desenvolvimento do esboço deste manuscrito. Esse apoio foi financiado pela Janssen.

Referências bibliográficas

Acurcio FDA, Puig-Junoy J, Bonolo PF, Ceccato MGB, Guimarães MD. Análisis coste-efectividad de la adhesión inicial a la terapia antirretroviral entre individuos infectados por el VIH en Belo Horizonte, Brasil. *Rev Esp Salud Publica*. 2006;80(1):41-54.

Arnsten JH, Demas PA, Grant RW, Gourevitch MN, Farzadegan H, Howard AA, et al. Impact of active drug use on antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users. *J Gen Intern Med*. 2002;17(5):377-81.

Basavaraj KH, Navya MA, Rashmi R. Quality of life in HIV/AIDS. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2010;31(2):75-80.

Bertagnolio S, De Luca A, Vitoria M, Essajee S, Penazzato M, Hong SY, et al. Determinants of HIV drug resistance and public health implications in low- and middle-income countries. *Antivir Ther*. 2012;17(6):941-53.

Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al.; HPTN 052 Study Team. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(6):493-505.

Costa JDM, Torres TS, Coelho LE, Luz PM. Adherence to antiretroviral therapy for HIV/AIDS in Latin America and the Caribbean: Systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc*. 2018;21(1).

Dilworth TJ, Klein PW, Mercier RC, Borrego ME, Jakeman B, Pinkerton SD. Clinical and economic effects of a pharmacist-administered antiretroviral therapy adherence clinic for patients living with HIV. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(2):165-72.

Dunn K, Lafeuille MH, Jiao X, Romdhani H, Emond B, Woodruff K, et al. Risk Factors, Health Care Resource Utilization, and Costs Associated with Nonadherence to Antiretrovirals in Medicaid-Insured Patients with HIV. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(10):1040-51.

Gardner EM, Maravi ME, Rietmeijer C, Davidson AJ, Burman WJ. The association of adherence to antiretroviral therapy with healthcare utilization and costs for medical care. *Appl Health Econ Health Policy*. 2008;6(2-):145-55.

Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). UNAIDS Data 2018. Programme on HIV/AIDS. 2018. 376p.

Kangethe A, Polson M, Lord TC, Evangelatos T, Oglesby A. Real-world health plan data analysis: key trends in medication adherence and overall costs in patients with HIV. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019;25(1):88-93.

GBD 2016 Brazil Collaborators. Burden of disease in Brazil, 1990-2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;392(10149):760-75.

Marta CB. Avaliação de custos em saúde: o custo da adesão ao tratamento ambulatorial da AIDS. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2012.

Marta CB, Leite JL, Peregrino AA de F, Schutz V, Francisco MTR, Magnago C. Custos da adesão ao tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida: estudo transversal. *Rev Enferm UERJ*. 2014;22(2):193-9.

Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico - HIV/AIDS. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. 72p.

Ministério da Saúde (Brasil). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. 412p.

Nachega JB, Leisegang R, Bishai D, Nguyen H, Hislop M, Cleary S, et al. Association of antiretroviral therapy adherence and health care costs. *Ann Intern Med*. 2010;152(1):18-25.

Patel AR, Kessler J, Braithwaite RS, Nucifora KA, Thirumurthy H, Zhou Q, et al. Economic evaluation of mobile phone text message interventions to improve adherence to HIV therapy in Kenya. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(7):e6078.

Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C. Erratum: Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection (*Annals of Internal Medicine* (2000) 133 (21-30)). *Ann Intern Med*. 2002;136(3):253.

Pozniak A. Quality of life in chronic HIV infection. *Lancet HIV*. 2014;1(1):e6-7.

Pruitt Z, Robst J, Langland-Orban B, Brooks RG. Healthcare Costs Associated with Antiretroviral Adherence Among Medicaid Patients. *Appl Health Econ Health Policy*. 2015;13(1):69-80.

Scott CA, Iyer HS, McCoy K, Moyo C, Long L, Larson BA, et al. Retention in care, resource utilization, and costs for adults receiving antiretroviral therapy in Zambia: A retrospective cohort study. *BMC Public Health*. 2014;14:296.

World Health Organization (WHO). HIV/AIDS [Internet]. Key Facts. 2018. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>

World Health Organization (WHO). HIV Drug Resistance Report [Internet]. 2019. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Who+hiv+drug+resistance+report+2012#5>