



RENATA CAVALCANTI CARNEVALE

**“ANÁLISE FARMACOECONÔMICA DA FARMÁCIA CLÍNICA EM
PACIENTES HIV POSITIVO”**

***“PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF CLINICAL PHARMACY IN
HIV-POSITIVE PATIENTS”***

CAMPINAS

2012



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

RENATA CAVALCANTI CARNEVALE

**“ANÁLISE FARMACOECONÔMICA DA FARMÁCIA CLÍNICA EM
PACIENTES HIV POSITIVO”**

Orientador (a)/ Supervisor: Prof^ª Dr^ª Patrícia Moriel

Co-orientador(a): Prof^ª Dr^ª Priscila Gava Mazzola

**“PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF CLINICAL PHARMACY IN HIV-
POSITIVE PATIENTS”**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestra em Ciências Médicas, Área de Concentração Ciências Biomédicas.

Master Dissertation presented to the Medical Sciences Postgraduation Programme of the School of Medical Sciences of the University of Campinas to obtain the M.D. grade in Medical Sciences, Concentration Area Biomedical Sciences,

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO
DEFENDIDA PELA ALUNA RENATA CAVALCANTI CARNEVALE
E ORIENTADA PELA PROF^ª DR^ª PATRÍCIA MORIEL**

Assinatura do orientador

Prof. Dra. Patrícia Moriel
Depto. Pat. Clin. - FCM/UNICAMP
CRF 29120 - Matr.: 293990

CAMPINAS

2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
MARISTELLA SOARES DOS SANTOS – CRB8/8402
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

C217a Carnevale, Renata Cavalcanti, 1981-
Análise farmacoeconômica da farmácia clínica em
pacientes HIV positivo / Renata Cavalcanti Carnevale. --
Campinas, SP : [s.n.], 2012.

Orientador : Patrícia Moriel.
Coorientador : Priscila Gava Mazzola.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Economia farmacêutica. 2. Atenção farmacêutica.
3. Infecções por HIV. I. Moriel, Patrícia, 1972-. II.
Mazzola, Priscila Gava, 1979-. III. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Pharmaco-economic analysis of clinical pharmacy in HIV-positive patients.

Palavras-chave em inglês:

Economics, pharmaceutical

Pharmaceutical care

HIV infections

Área de concentração: Ciências Biomédicas

Titulação: Mestra em Ciências Médicas

Banca examinadora:

Patrícia Moriel [Orientador]

Patrícia de Carvalho Mastroianni

Célia Regina Garlipp

Data da defesa: 14-09-2012

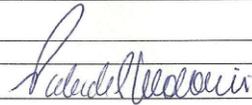
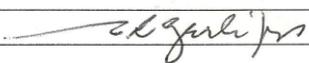
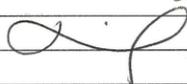
Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

Banca examinadora de Dissertação de Mestrado

Renata Cavalcanti Carnevale

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Patricia Moriel

Co-Orientadora: Prof(a). Dr(a). Priscila Gava Mazzola

Membros:	
Professor (a) Doutor (a) Patrícia de Carvalho Mastroianni -	
Professor (a) Doutor (a) Célia Regina Garlipp -	
Professor (a) Doutor (a) Patricia Moriel -	

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 14/09/2012

Dedico este trabalho

*Aos meus pais, Francesco e Inez. Pelo apoio,
amor e confiança.*

*Aos meus avós Carlos e Magnólia. Por
serem meus maiores exemplos de educadores.*

Agradecimentos

A Deus, pela oportunidade de acreditar nos meus sonhos.

A minha orientadora, Patrícia Moriel, por sempre me guiar, apoiar e incentivar.

A minha co-orientadora, Priscila Mazzola, pela confiança e carinho.

Aos meus pais, pelo apoio e amor, indispensáveis para esta conquista.

À equipe do Hospital Dia, pela ajuda e atenção.

Aos pacientes do Hospital Dia, pela confiança.

Aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico do Hospital das Clínicas da UNICAMP, pela ajuda.

À Carol, grande companheira de mestrado, pela amizade, companheirismo e união.

À Val, Cris, Nati, Mi e Luana pela ajuda, dedicação e amizade.

À Estatística da FCM, pela realização das análises.

À FAPESP e CAPES pelo financiamento.

À Regina, Deina e Io, pelo apoio, luz e força.

ABSTRACT

Studies demonstrate that clinical pharmacy with HIV-positive patients can lead to positive clinical results. However, few studies evaluate its economic impact. The objective of this study is to verify the economic impact of pharmaceutical care with HIV-positive patients. A prospective controlled study with systematic sampling by quota with controls paired by random characteristics between cases, was held from January 2009 to June 2012. The study was approved by the Ethics Committee of UNICAMP. HIV-positive patients from Hospital Dia/ UNICAMP, male or female, aged between 18 and 60 years, not obese, were included in the study. Were not included in the study patients without conditions to return to appointments, those who did not accept to participate and pregnant. Patients were allocated to intervention or control group, and paired according to gender and lymphocyte T-CD4+ count. Only intervention group was submitted to pharmaceutical care during one year, according to own method based on PWDT (Pharmacist Workgroup of Drug Therapy) method. The initial and final drug related problems (DRPs) were quantified and classified, as well as the pharmacist interventions. The effectiveness outcomes were: CD4+ count > 200 cells/ mm³; >350 cells/ mm³; >500 cells/ mm³; viral load < 50 copies/ mL and absence of co-infections in six months and one year. Were considered the costs with attendings, laboratorial exams, procedures, hospitalizations and pharmacists in six months and one year. Cost-effectiveness, cost-minimization, cost-utility and statistical analysis were performed. Were included 40 patients in intervention and 40 patients in control group. Were performed 151 pharmacist interventions, most classified as pharmacist-patient and

preventive of compliance errors interventions. A significant decrease was observed in number of total, safety and necessity DRPs. In 6-months period, intervention group presented higher percentage of co-infection absence and CD4+ > 500 cells/mm³ when compared to control group. In 1-year period, no differences were verified between the groups concerning percentage of patients with CD4+ > 200 cells/mm³, but in all remaining outcomes, intervention group presented better results. Intervention group generated less costs with attendings, laboratorial exams and hospitalizations, but higher costs with procedures and total cost, when compared to control group. mm³. It would be necessary an additional waste per year of R\$4004,05 with procedures or R\$3299,60 with total costs to achieve 5 additional outcomes of viral load <50 copies/mL; 2 additional outcomes of absence of coinfections; 1 additional outcome of CD4+>350 cells/mm³, 3 additional outcomes of CD4+>500 cells/mm³ and 3 additional outcomes of ideal immunologic response (viral load <50 copies/mL, absence of coinfections and CD4+>500 cells/mm³). According to cost-benefit analysis, in financial aspects, pharmaceutical care was not positive. Finally, this study demonstrates that pharmacist care can lead to economic benefits. However, more studies must be conducted to a better analysis.

Key-words: economics, pharmaceutical; pharmaceutical care; HIV infections.

RESUMO

Estudos demonstram que a farmácia clínica pode trazer resultados clínicos positivos para pacientes HIV-positivo. Entretanto, poucos avaliam seu impacto econômico. O objetivo deste estudo é verificar o impacto econômico do acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes HIV-positivo. Foi realizado um estudo prospectivo controlado com amostra sistemática por quota com controles emparelhados segundo características aleatórias, entre Janeiro de 2009 e Junho de 2012. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da UNICAMP. Pacientes HIV-positivo do Hospital Dia do Hospital das Clínicas/ UNICAMP, de ambos os gêneros, idade entre 18 e 60 anos, não obesos, foram incluídos no estudo. Não foram incluídos pacientes sem condições de retorno para consulta, os que não aceitaram participar e grávidas. Os pacientes foram alocados para o grupo controle ou intervenção, e emparelhados de acordo com gênero e contagem de linfócitos T CD4+. Apenas o grupo intervenção foi submetido ao acompanhamento farmacoterapêutico, segundo o método próprio baseado no PWDT (Pharmacist Workgroup of Drug Therapy) por um ano. Os problemas farmacoterapêuticos (PFTs) iniciais e finais foram quantificados e classificados, assim como as intervenções farmacêuticas realizadas. Os desfechos de efetividade foram: contagem CD4+ > 200 células/ mm³; >350 células/ mm³; >500 células/ mm³; carga viral < 50 cópias/ mL e ausência de coinfeções, em seis meses e um ano. Foram considerados os custos com consultas, exames laboratoriais, procedimentos, internações, farmacêutico em seis meses e um ano. Foram realizadas análises de custo-efetividade, custo-minimização e custo-benefício, e análise estatística dos

resultados. Foram incluídos 40 pacientes no grupo intervenção e 40 no controle. Foram realizadas 151 intervenções farmacêuticas, sendo a maioria do tipo farmacêutico-paciente, e preventiva de erros de cumprimento da terapia. Observou-se uma diminuição significativa dos PFTs totais, PFTs de segurança e necessidade. No período de seis meses, o grupo intervenção apresentou maior porcentagem de ausência de coinfeções e CD4+ > 500 células/ mm³ que o grupo controle. No período de um ano, não houve diferença entre os grupos na porcentagem de pacientes com CD4+ > 200 células/ mm³, mas em todos os outros desfechos, o grupo intervenção apresentou melhores resultados. O grupo intervenção gerou menores gastos com consultas, exames laboratoriais, e internações, mas, maiores gastos com procedimentos e custo total que o grupo controle. Seria necessário um investimento adicional por ano de R\$4004,05 em procedimentos ou R\$3299,60 em custos totais para que se obter 5 desfechos adicionais de carga viral <50 cópias/ mL; 2 desfechos adicionais de ausência de coinfeção; 1 desfecho adicional de CD4+>350 células/ mm³, 3 desfechos adicionais de CD4+>500 células/ mm³, e 3 desfechos adicionais de resposta imune ideal (carga viral <50 cópias/ mL, ausência de coinfeção e CD4+>500 células/mm³).

Segundo a análise de custo-benefício, em termos financeiros, não foi benéfico o acompanhamento farmacoterapêutico. Portanto, este trabalho demonstra que o acompanhamento farmacoterapêutico pode trazer benefícios econômicos, entretanto a condução de mais estudos é necessária.

Palavras-chave: economia farmacêutica, atenção farmacêutica, infecções por HIV.

LISTA DE ABREVIATURAS

3TC= lamivudina

AIDS= Acquired immunodeficiency syndrome

ANVISA= Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ARVS= anti-retrovirais

ATV/r = atazanavir/ ritonavir

AZT= zidovudina

CD4+=linfócito T CD4+

DDI= didanosina

EEG= teste de equações de estimação generalizadas

EFV=efavirenz

EUA= Estados Unidos da América

FPV/r = foseprenavir/ ritonavir

HBV=vírus da hepatite B

HD= Hospital Dia

HIV= Human immunodeficiency virus infection

IMC= Índice de massa corporal

IP= inibidor de protease

ITRN=inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo

ITRNN= inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo

LPV/r=lopinavir/ ritonavir

MACS= Multicenter AIDS Cohort Study

NVP=nevirapina

P=valor de significância estatística

PIB=Produto Interno Bruto

PFT=problema farmacoterapêutico

PWDT=Pharmacist Workgroup of Drug Therapy

QALY=quality adjusted life years

RCEI=razão de custo-efetividade incremental

SAM= serviço de arquivo médico

SIDA= Síndrome da Imunodeficiência adquirida

SUS=Sistema Único de Saúde

TARV=terapia anti-retroviral

TCLE= termo de consentimento livre e esclarecido

TDF= tenofovir

UNICAMP= Universidade Estadual de Campinas

USA= United States of América

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

1. Figura 1. Etapas de uma análise farmacoeconômica	27
2. Quadro 1. Matriz de custo-efetividade	34
3. Quadro 2. Terapia inicial para tratamento do HIV	41
4. Quadro 3. Sugestão de esquema de resgate da primeira falha	42
5. Quadro 4. Critério para emparelhamento dos pacientes	55
6. Quadro 5. Classificação de PFTs	58
7. Figura 2. Pacientes incluídos e descontinuados do estudo	64
8. Tabela 1. Características iniciais dos pacientes estudados	65
9. Tabela 2. Período de estudo para grupo intervenção e controle	67
10. Tabela 3. Número de consultas farmacêuticas	67
11. Tabela 4. PFTs identificados	68
12. Tabela 5. Intervenções farmacêuticas realizadas no estudo	69
13. Tabela 6. Coinfecção, Carga viral e CD4+	72
14. Tabela 7. Gasto (R\$) total por dia com consultas	74
15. Tabela 8. Gasto (R\$) total por dia com exames	75
16. Tabela 9. Gasto (R\$) total por dia com procedimentos	76
17. Tabela 10. Gasto (R\$) total por dia com internações	77
18. Tabela 11. Gasto (R\$) total por dia com farmacêutico	78
19. Tabela 12. Gasto (R\$) final por dia	79
20. Tabela 13. Gastos (R\$) final por dia sem os procedimentos	80
21. Quadro 6. Razão custo incremental (procedimentos x carga viral)	82
22. Quadro 7. Razão custo incremental (procedimentos x coinfeções)	83
23. Quadro 8. Razão custo incremental (procedimentos x CD4+>350)	83
24. Quadro 9. Razão custo incremental (procedimentos x CD4+>500)	84
25. Quadro 10. Razão custo incremental (total x carga viral)	85
26. Quadro 11. Razão custo incremental (total x coinfeções)	86
27. Quadro 12. Razão custo incremental (total x CD4+>350)	86
28. Quadro 13. Razão custo incremental (total x CD4+>500)	87
29. Figura 3. Análise de custo-efetividade (total x resposta imune ideal)	89
30. Tabela 14. Diferença de custos entre grupo controle e intervenção	90

SUMÁRIO

Abstract	xi
Resumo	xiii
1. Introdução	21
1.1. Farmácia clínica	21
1.2. Farmacoeconomia	25
1.3. HIV/ AIDS	36
2. Objetivo	51
2.1. Objetivo geral	51
2.2. Objetivos específicos	51
3. Metodologia	53
3.1. Aspectos éticos	53
3.2. População do estudo	53
3.3. Acompanhamento farmacoterapêutico	56
3.4. Efetividade	59
3.5. Custos	60
3.6. Análises econômicas	61
3.7. Apresentação dos resultados e análise estatística	62
4. Resultados	63
4.1. População do estudo	63
4.2. Acompanhamento farmacoterapêutico	66
4.3. Efetividade	71
4.4. Custos	73
4.5. Análises econômicas	80
5. Discussão	93
6. Conclusão	111
7. Referências	113
8. Anexo 1	127
9. Apêndice 1	129
10. Adendo	135

1. INTRODUÇÃO

1.1. Farmácia Clínica

De acordo com a Associação Americana de Farmácia Clínica, a farmácia clínica é definida como a área das ciências da saúde na qual os farmacêuticos fornecem atenção ao paciente com o objetivo de otimizar a terapia medicamentosa e promover saúde, bem-estar, e prevenção de doenças. A prática da farmácia clínica engloba a filosofia da atenção farmacêutica, integrando uma orientação de cuidado com conhecimento terapêutico especializado, experiência e julgamento, para garantir os melhores desfechos aos pacientes (1).

A expressão farmácia clínica foi empregada pela primeira vez na literatura científica em 1990 por Hepler e Strand (2), como sendo a atividade responsável pelo monitoramento do tratamento farmacológico (acompanhamento farmacoterapêutico) com o objetivo de alcançar resultados positivos de saúde, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

A prática da farmácia clínica veio estruturar, complementar e permitir um novo papel do farmacêutico na atenção primária à saúde, como co-responsável pela terapia medicamentosa, promotor do uso racional de medicamentos e que efetivamente melhora a qualidade de vida e os resultados terapêuticos do usuário de medicamentos (3).

Viktil & Blix (4) mostraram que efetivamente, o farmacêutico clínico é capaz

de identificar, resolver e prevenir problemas clinicamente significantes, relacionados aos medicamentos. Além disso, os autores encontraram evidências de que as intervenções farmacêuticas influenciam positivamente os desfechos clínicos, tais como: melhora das concentrações dos marcadores para uso de medicamentos e para doenças (concentrações ótimas de lipídios e razão normalizada internacional do tempo de protrombina (INR)), redução do tempo de internação e de readmissões e diminuição da taxa de eventos como insuficiência cardíaca e tromboembolismo) (4).

Somando-se a estas evidências, foi demonstrado em revisão sistemática e metanálise, que a atuação direta do farmacêutico com o paciente traz resultados favoráveis em relação a vários parâmetros do paciente, como colesterol, pressão arterial, eventos adversos, adesão à terapia e qualidade de vida (5).

Estudos demonstraram uma diminuição significativa nos erros de medicação em instituições nas quais farmacêuticos realizam intervenções com a equipe clínica. Estes estudos reforçam a idéia de que a intervenção farmacêutica pode reduzir o número de eventos adversos e aumentar a qualidade do atendimento (6-9).

Vários são os métodos utilizados para se realizar um acompanhamento farmacoterapêutico. Entre eles, o PWDT (Pharmacist's Workgroup of Drug Therapy), desenvolvido por Cippole, Strand e Morley em 1988 (10). Este se baseia inicialmente na avaliação das necessidades do paciente relacionadas à terapia medicamentosa, considerando as expectativas, as preocupações e conhecimento

do paciente em relação à terapia, sua história médica, medicamentos em uso e doenças apresentadas, com posterior determinação de eventuais problemas farmacoterapêuticos (PFTs), que são experiências indesejadas envolvendo a terapia medicamentosa, que podem interferir nos desfechos clínicos do paciente (11), e finalmente determinação dos objetivos terapêuticos e plano de ação a ser desenvolvido, através da realização de intervenções farmacêuticas, que são iniciativas tomadas pelo farmacêutico, através do contato com a equipe de saúde ou com o paciente, que incluem fornecimento de informações sobre os medicamentos, recomendações de ajuste de dose, necessidade de introdução, substituição ou descontinuação de medicamentos, alteração da via de administração, compatibilidade dos medicamentos, interações medicamentosas, entre outros (12).

Entretanto, pesquisar apenas os efeitos clínicos que a farmácia clínica gera, não é suficiente. Estudos sobre o impacto econômico dos serviços farmacêuticos representam a única fonte para guiar o gestor ou profissional responsável, na decisão de implementação, ou expansão de um serviço de farmácia clínica (13).

A análise econômica da Farmácia Clínica começou a ser realizada há pouco tempo. Em 1979, foi publicada a primeira análise de custo-benefício da farmácia clínica (13).

A maioria dos estudos sobre o impacto econômico da farmácia clínica, desenvolvidos entre 1996 e 2000, foi conduzida nos EUA (Estados Unidos da América). Além dos EUA, apenas a Austrália desenvolveu mais de um estudo no

período. Entretanto, o número de estudos realizados em outros locais está aumentando incluindo Canadá, Europa e Austrália, e mais recentemente, a Ásia (13).

De acordo com uma revisão de artigos de farmácia clínica focados na farmacoeconomia, a realização da farmácia clínica traz benefícios econômicos, sendo para cada US\$1.00 investido em serviços de farmácia clínica, US\$4.68 de benefícios é esperado (13).

Outros estudos também demonstram a economia decorrente da realização da farmácia clínica, principalmente com consultas, internações e medicamentos (8,9,14,15,16,17,18,19).

Apesar da qualidade dos estudos ter melhorado bastante nos últimos anos, oportunidades de melhoria ainda existem, como presença de grupo controle e inclusão dos custos com a presença do farmacêutico clínico, que nem sempre estão presentes nas análises (13).

Estudos bem delineados sobre o impacto econômico devem ser incentivados, para que sejam feitas propostas que possam levar à racionalização dos recursos na área da saúde, onde os recursos disponíveis são sempre menores que as demandas. E este quadro só tende a se agravar, já que a saúde tem exigido cada vez mais investimentos, especialmente para a compra de medicamentos. Este constante aumento se deve a diversos fatores como incorporação de novas tecnologias, aumento da expectativa de vida da população e conseqüente aumento da ocorrência de doenças crônicas, esforços para

aumentar o acesso aos sistemas de saúde e estratégias para promoção de novos medicamentos direcionados para prescritores e para a população (20).

Nos países desenvolvidos, os custos com saúde passaram de 2% a 3% do Produto Interno Bruto (PIB) no final dos anos 40, para aproximadamente 6% a 10% do PIB, na década de 1970 (21). Em 2004 nos EUA, por exemplo, o aumento dos gastos em saúde foi de 7,9% e o gasto total correspondeu a 16% do PIB, ou seja, US\$1.9 trilhões (22). As projeções são preocupantes para o ano de 2030, sugerindo que mais de 30% do PIB será empregado em serviços de saúde (23,24).

Na América Latina os custos com saúde foram menores, apresentando percentuais entre 2% e 9% do PIB na década de 1990 (21). No Brasil, a saúde representa 8% do PIB, constituindo um mercado anual de mais de R\$ 120 bilhões (25).

Diante deste cenário é explícita a necessidade de se adotar, entre outras, uma abordagem econômica para as questões relacionadas à saúde (26).

1.2. Farmacoeconomia

A Farmacoeconomia é uma sub-área da Economia da Saúde que associa conceitos clínicos de eficácia, segurança e qualidade de vários procedimentos envolvidos no cuidado à saúde, com medidas de custo econômico. Auxilia, portanto, a selecionar opções mais eficientes (com uma boa relação custo/efeito),

e pode ajudar na distribuição mais justa e balanceada dos recursos de saúde. Apesar do termo “fármaco” na sua nomenclatura, esta apresenta ferramentas que podem ser igualmente utilizadas para a avaliação de medicamentos, programas de saúde, e até sistemas administrativos, sempre considerando as características intrínsecas de cada um (27).

Por ser uma área de interseção, conflitos são inevitáveis, devido às diferentes formas que a saúde é vista. Tradicionalmente, as profissões relacionadas à área de saúde são centradas na ética individual, de acordo com a qual, e saúde não tem preço e a vida salva justifica todos os esforços. Já a Economia se sustenta na ética do bem-estar comum ou ética social. A origem destas diferenças está na divergência de atitude dos grupos quanto à utilização de recursos, mas ambas tem a visão de que no futuro deve-se incorporar racionalização de recursos e melhoria dos serviços em saúde (28).

A análise farmacoeconômica implica, necessariamente, o estudo do custo total e da qualidade do tratamento. Paradoxalmente, o menor custo terapêutico seria alcançado quando o paciente fosse abandonado. Deste modo, a análise isolada do custo pode levar a conclusões enganosas, quando não se consideram os resultados clínicos obtidos. Estudos de natureza farmacoeconômica tentam introduzir, entre os profissionais da saúde, a racionalidade econômica, não com o intuito de substituir a clínica, e sim integrá-las. Na prática, esta combinação tem trazido bons resultados para muitos países (29).

Desenho de uma análise farmacoeconômica

Ao desenhar um estudo farmacoeconômico, devem ser consideradas qual será a perspectiva do estudo, que desfechos serão analisados e que tipo de análise será realizada, de acordo com a Figura 1.

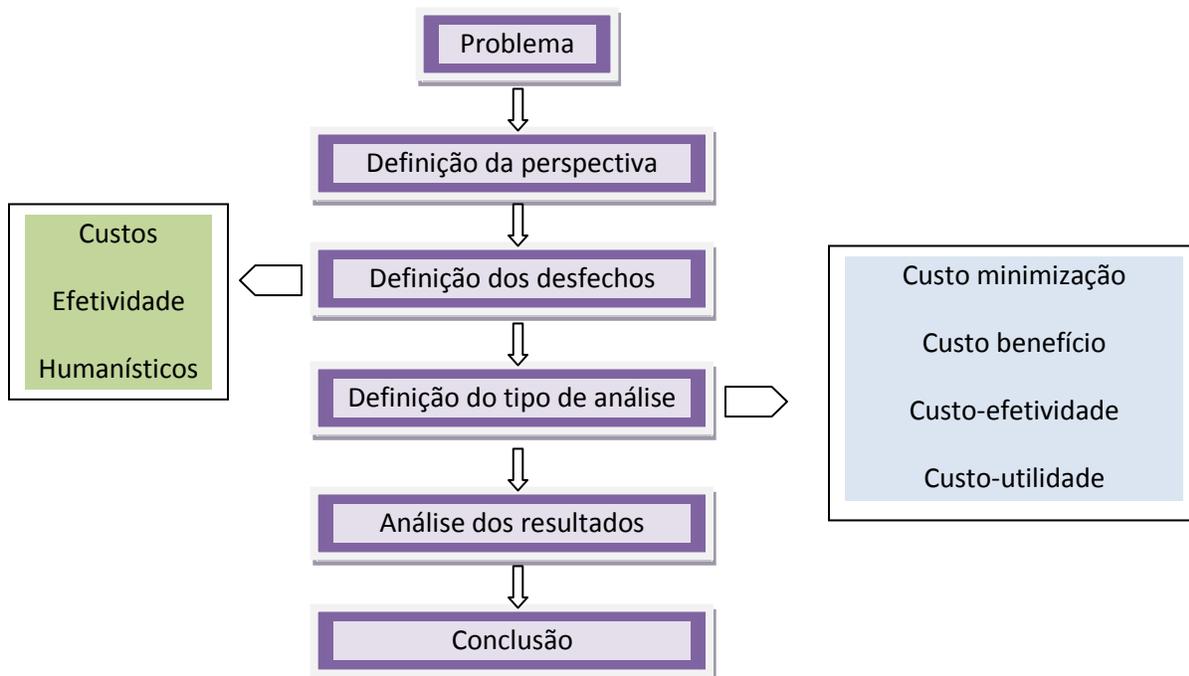


Figura 1- Etapas de uma análise farmacoeconômica (29)

Perspectiva é um termo econômico que descreve de quem serão os custos relevantes com base no propósito do estudo. A teoria econômica convencional

sugere que a perspectiva mais adequada é a da sociedade. Os custos para a sociedade incluem os custos para empresas de seguro-saúde, para o paciente, custos de outros setores e custos indiretos devido à perda de produtividade. Apesar de esta talvez ser a perspectiva mais adequada, ela não é a mais comum na literatura farmacoeconômica, por ser difícil e demorado estimar todos estes componentes de custo. As perspectivas mais usadas nos estudos farmacoeconômicos são a perspectiva da instituição ou prestador de serviço de saúde (por exemplo, hospital ou clínica) ou do pagador (por exemplo plano de saúde privado), pois elas podem ser mais pragmáticas no sentido de responder à pergunta em questão (30).

O termo *outcome* (desfecho) diz respeito aos resultados ou as consequências de intervenções terapêuticas. Em uma análise farmacoeconômica estes desfechos podem ser: de efetividade, humanísticos e custos (31).

Os desfechos de efetividade, ou seja, as consequências de um tratamento farmacológico ou de uma estratégia podem ser expressas em mortes, morbidade, cura, e outros indicadores clínicos. (27,29,32). A eficácia se refere aos benefícios, consequências e resultados de medicamentos utilizados em condições ideais, que são as condições encontradas em pesquisas clínicas, que possuem critérios de inclusão bem estabelecidos e que exigem acompanhamento rigoroso do paciente e alta adesão à terapia. A efetividade mede os resultados da utilização de medicamentos na rotina da prática médica, avaliando-a em condições reais. Deve ser mencionado que efetividade é frequentemente menor que a eficácia. E a eficiência representa a relação entre os custos e os desfechos considerados em

uma intervenção (33,34, 35). Um programa ou tratamento é considerado eficiente quando este atinge o máximo de nível de saúde possível pelo recurso aplicado (36). Assim, a farmacoeconomia é uma área em que são confrontadas as eficiências de diferentes alternativas terapêuticas (29).

Os desfechos humanísticos são os resultados de uma doença ou tratamento na condição funcional ou qualidade de vida de um paciente, podendo ser expressa de várias maneiras (satisfação, saúde geral, sociabilidade, expectativa e qualidade de vida) (27,32).

Os desfechos de custos em saúde são classificados em: diretos, indiretos e intangíveis, fixos e variáveis. (31). Custos diretos são aqueles associados diretamente ao cuidado médico e à terapia medicamentosa (37): a) médicos: custo de medicamentos, da administração dos medicamentos, hospitalizações, consultas; b) não médicos: relacionados ao serviço médico como: transporte de pacientes e cuidado à família (38). Custos indiretos estão relacionados à perda da capacidade produtiva de indivíduos devido ao processo de adoecimento e de morte prematura. Estes representam perda de dias de trabalho e incapacidade de realizar atividades profissionais (23,39,40). Devido à dificuldade de se determinar custos indiretos, a *Australian Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, estabeleceu diretrizes que excluem os custos indiretos das análises (41). Entretanto, o Instituto Nacional de Excelência Clínica (*National Institute of Clinical Excellence*) recomendou que estes custos devem ser calculados separadamente para que o impacto da sua exclusão da análise sejam avaliados (20). Custos intangíveis são aqueles associados com dor ou sofrimento, e são os mais difíceis

de quantificar e avaliar, apesar de até certo ponto, estarem incorporados nos serviços associados às doenças que refletem a qualidade de vida (37). Além disto, os custos podem ser variáveis ou fixos. Os fixos são os que não variam de acordo com a quantidade de produtos/ serviços, e as variáveis são os que variam de acordo com a quantidade produzida (42).

A escolha do método de análise se baseia no objetivo e perspectiva que se deseja. Existem quatro tipos de análise principais: custo-minimização, custo-benefício, custo-efetividade e custo-utilidade (20).

A análise de custo-minimização é uma das mais simples, utilizada quando os resultados de duas ou mais intervenções são iguais em relação às consequências clínicas. Apenas os custos são comparados, já que a efetividade das alternativas é igual (31,33,34,35,43). Portanto, o primeiro passo antes de conduzir este tipo de análise é determinar a equivalência terapêutica das intervenções (37).

A análise de custo-benefício estabelece a relação entre os custos associados ao tratamento e os benefícios econômicos gerados por ele. Todos os custos (investimentos) e benefícios (consequências) são expressos em unidade monetária, para que seja possível verificar quando os benefícios excedem as despesas para cada intervenção. Exemplos incluem a relação entre custos com tratamento e a economia resultantes da diminuição do tempo de internação hospitalar, ou ainda custos de um programa de vacinação e os recursos economizados pela redução de falta ao trabalho (33,44). Este tipo de instrumento

analisa a viabilidade econômica de projetos sociais, e pode ser aplicado a um programa específico, ou a várias alternativas, para compará-las em termos de “lucrabilidade social”. Isto presume o conceito de programas na área social (saúde, educação, etc), como investimentos no capital humano, no sentido que estes programas, sejam com o objetivo de melhorar a saúde das pessoas, seja para melhorar sua produtividade, aumentam a produtividade do sistema econômico como um todo. A base teórica deste instrumento torna-se evidente: a teoria do capital humano e a metodologia da análise econômica de investimentos (45).

Portanto, estes estudos demonstram a vantagem teórica de alternativas entre programas da área da saúde e programas de outras áreas (por exemplo, entre subsidiar uma nova droga ou aumentar os fundos para transporte escolar) e para fornecer subsídios aos administradores públicos e para a sociedade, para tomar decisões mais conscientes, possibilitando a otimização dos recursos (46).

Este tipo de análise tem o inconveniente da dificuldade de atribuir valores monetários a resultados e à vida, não permitindo a comparação simultânea com mais de uma indicação. Benefícios intangíveis como expressão subjetiva da saúde de cada paciente, e o valor da vida humana, são obviamente muito difíceis de serem expressos em termos monetários. Este tipo de análise tem sido criticado por ignorar benefícios importantes resultantes de programas de saúde e por se concentrar em itens de fácil mensuração. Inicialmente, era a análise mais utilizada,

mas devido à dificuldade de atribuir valor monetário para a vida humana, atualmente, a análise de custo-efetividade é a mais utilizada (47,48,49).

A análise de custo-efetividade estabelece a relação entre os custos de um tratamento, medidos em unidades monetárias, e seu benefício clínico (efetividade) para o paciente. Resultados são expressos em unidade não monetária, isto é, em termos de melhoria da saúde (custo por milímetro de pressão arterial alterada) (27,50,51). Portanto, a unidade de medida dependerá do objetivo ou do programa ou tratamento em avaliação (52).

Em termos gerais, a análise de custo-efetividade é a técnica mais apropriada quando uma escolha deve ser feita entre duas ou mais opções, para as quais os ganhos esperados na saúde podem ser expressos em termos de um efeito comum (53). Portanto, a análise de custo-efetividade é sempre comparativa e considerada na escolha da melhor estratégia para se atingir um mesmo objetivo (45,54,55). Exemplos incluem a relação entre custos de tratamento por diferentes anti-hipertensivos e os respectivos níveis de efetividade na diminuição da pressão arterial dos pacientes, ou ainda custos de diferentes tratamentos quimioterápicos contra o câncer e seus respectivos níveis de efetividade em salvar ou prolongar a vida (27).

Os clínicos e outros tomadores de decisão tem tentado determinar que alternativa devem selecionar, baseados nos custos e no desfecho destas alternativas. Ao decidir entre medicamento A ou B, os clínicos achariam útil conhecer a diferença estimada para custos e desfechos entre os tratamentos para

determinar se os benefícios adicionais sobrepujam os custos adicionais. O termo custo incremental é utilizado para designar esta diferença de custo entre as alternativas (30).

Uma matriz de custo-efetividade (Quadro 1) pode ser utilizada para ilustrar e guiar a análise de custo-efetividade. Caso a intervenção sendo comparada se enquadre nas opções D, G ou H, ela é considerada efetiva (mesma efetividade com menor custo, efetividade maior com menor custo- dominante e efetividade maior com mesmo custo). No entanto, se estiver enquadrada nas opções B, C e F, é considerada não efetiva (efetividade menor com mesmo custo, efetividade menor com maior custo- dominada, mesma efetividade com maior custo). Se estiver enquadrada na opção E, outros fatores devem ser considerados na análise, já que o custo e efetividade são iguais. E finalmente, se estiver enquadrado no A ou I, é necessário o cálculo da razão de custo-efetividade incremental (RCEi) para determinar o custo incremental para cada desfecho obtido. A RCEi é a relação entre a diferença de custos e a variação dos desfechos ($RCEi = \frac{\text{custo A} - \text{custo B}}{\text{efetividade A} - \text{efetividade B}}$) (59).

Quadro 1. Matriz de custo-efetividade (56)

<i>Custo/ efetividade</i>	<i>Custo menor</i>	<i>Mesmo custo</i>	<i>Custo maior</i>
<i>Efetividade menor</i>	A Realizar RCEi	B	C Dominado
<i>Mesma efetividade</i>	D	E Arbitrário	F
<i>Efetividade maior</i>	G Dominante	H	I Realizar RCEi

* RCEi= razão de custo-efetividade incremental

Este tipo de análise, entretanto, apresenta algumas limitações. Não é aplicável para decisões que concernem tratamento para diferentes doenças. Não é possível comparar programas quando um desfecho comum não existe, como, por exemplo, comparar custo-efetividade de um anti-hipertensivo que tem como efeito do tratamento a redução da pressão arterial com um medicamento para asma, cujo efeito é calculado em porcentagem do volume de expiração forçada (53). E ainda, cabe aos tomadores de decisão determinar se acham o novo produto efetivo em termos de custo ou não com base em um julgamento de valor. A subjetividade subjacente sobre se o benefício agregado compensa o custo agregado é uma desvantagem deste tipo de análise (56).

O último tipo de análise é a análise de custo-utilidade, que considera a relação entre os custos de um tratamento e seu benefício para a qualidade de vida do paciente (utilidade). É aplicável para estudos com o objetivo de comparar diferentes tratamentos, principalmente em doenças crônicas. Exemplos incluem a relação entre custos de diferentes tratamentos para o câncer e seu respectivo índice de qualidade de vida, relacionado à saúde do paciente durante anos de vida extras que conseguirem; custo do tratamento da artrite reumatóide e a qualidade de vida do paciente, considerando redução da dor e melhoria da morbidade. Entretanto, não permite comparações entre diferentes setores, como por exemplo, custos em saúde comparados com custos em educação (57).

Na análise de custo-utilidade, o custo necessário para se obter “um ano de vida saudável” é calculado para diferentes tratamentos, ou seja, inclui não só a quantidade, mas também a qualidade de vida nos anos salvos devido à realização do tratamento. Os resultados são expressos como “anos de vida ajustados pela qualidade” (*QALY- quality adjusted life-years*). O QALY é calculado considerando os anos de vida ganhos, multiplicado por um índice de qualidade, verificado através do uso de questionários. A medicina moderna está preocupada com a melhoria da qualidade de vida e não só com a longevidade (48,49).

O uso da expectativa de vida ajustada a qualidade, possibilita a avaliação de situações nas quais há aumento da sobrevivência em condições de saúde que não são perfeitas, ou terapias que não alteram o tempo de vida, mas alteram a qualidade de vida (44).

A análise de custo-utilidade é preferida por muitos especialistas, principalmente porque permite a comparação de diferentes programas ou tratamentos sem o problema ético que ocorre na análise de custo-benefício, que atribui valores monetários à saúde. O uso de listas de tratamentos e programas de saúde classificados de acordo com o custo por QALY tem ajudado o estabelecimento de prioridades na saúde. Os tratamentos com menor custo por QALY devem ser implementados primeiro, e aqueles com maior custo por QALY devem ser tratados com menor prioridade. Entretanto, apesar de útil, esta não pode ser o único critério utilizado para determinação das prioridades em saúde (52).

Portanto, a análise farmacoeconômica considera os fatores econômicos na utilização dos medicamentos, mas não exclui fatores humanísticos e clínicos. O real valor de uma intervenção ou política só pode ser estabelecido quando todas as dimensões do resultado são medidas e levadas em consideração. Então, o critério econômico não pode desempenhar o papel principal sozinho. As análises farmacoeconômicas não decidem as políticas médicas, mas sim desempenham um papel importante como uma das ferramentas na tomada de decisão (20).

1.3. **HIV/AIDS** (Human immunodeficiency virus infection / Acquired immunodeficiency syndrome; SIDA - *Síndrome da Imunodeficiência adquirida*)

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) causada pela infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) constitui um sério problema de Saúde Pública em todo o mundo. Convivem com o HIV-1 cerca de 33,2 milhões de pessoas, das quais 15,4 milhões de mulheres e 2,5 milhões de crianças com menos de 13 anos. Entre as mulheres, observa-se um aumento de casos em todas as regiões do globo (58).

A infecção pelo HIV-1 cursa com amplo espectro de apresentações clínicas, desde a fase aguda (que pode ser assintomática, oligossintomática ou se manifestar como síndrome retroviral aguda), até a fase avançada da doença, com as manifestações definidoras da SIDA (59).

A infecção aguda pelo HIV ou Síndrome Retroviral Aguda é caracterizada por uma doença transitória sintomática, que ocorre logo após a exposição ao HIV. Está associada à intensa replicação viral e a uma resposta imunológica específica. Após a exposição ao HIV-1, manifestações clínicas podem ocorrer em cerca de 50 a 90% dos indivíduos. O quadro clínico tem duração entre uma e quatro semanas, e cursa com viremia plasmática elevada e queda transitória, mas significativa, da contagem de linfócitos T-CD4+. O início dos sintomas geralmente ocorre entre duas a quatro semanas após a exposição, porém já foi descrito em até dez meses após a infecção primária. Os sintomas, quando ocorrem, incluem febre alta por um ou dois dias, suores, linfadenomegalia transitória, que se caracteriza pela presença de nódulos indolores, simétricos e móveis atingindo principalmente as cadeias cervical anterior e posterior, submandibular, occipital e axilar, com diminuição progressiva nas primeiras semanas. Pode ocorrer, ainda,

esplenomegalia, fadiga, falta de apetite, depressão que pode durar semanas ou até meses; úlceras na pele, boca e genitais, algumas vezes atingindo o esôfago. Alguns pacientes desenvolvem exantema após o início da febre, com duração de poucos dias (comumente dois a três dias). Esse exantema, frequentemente, afeta a face, pescoço e/ou tórax superior, mas pode se disseminar envolvendo braços, pernas, regiões palmares e plantares. (59,60,61,62).

Enquanto a contagem de linfócitos T-CD4+ permanece acima de 350 células/mm³, os episódios infecciosos mais frequentes são geralmente bacterianos, como as infecções respiratórias ou mesmo tuberculose, incluindo a forma pulmonar cavitária. Com a progressão da infecção, começam a serem observadas apresentações atípicas das infecções, resposta tardia a antibioticoterapia e/ou reativação de infecções antigas como, por exemplo, a tuberculose ou neurotoxoplasmose. À medida que a infecção progride, podem ocorrer sintomas constitucionais como febre baixa, sudorese noturna, fadiga, diarréia crônica, cefaléia, alterações neurológicas, infecções bacterianas (pneumonia, sinusite, bronquites) e lesões orais, como a leucoplasia oral pilosa. Nesse período já é possível encontrar diminuição na contagem de CD4+, entre 200 e 300 células/mm³. Alguns achados clínicos de fácil diagnóstico são bons preditores de progressão para a SIDA, como a candidíase oral, a qual é um marcador clínico precoce de imunodepressão. No estudo *MACS – Multicenter AIDS Cohort Study*, a presença de candidíase oral estava associada ao subsequente desenvolvimento de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (63).

A presença de diarreia crônica e febre de origem indeterminada, bem como leucoplasia oral pilosa, também são preditores de evolução da doença. O aparecimento de infecções oportunistas e neoplasias é definidor da SIDA. Entre as infecções oportunistas destacam-se: pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (antigamente *P. carinii*), toxoplasmose do sistema nervoso central, tuberculose pulmonar atípica ou disseminada, meningite criptocócica e retinite por citomegalovírus. As neoplasias mais comuns são: sarcoma de Kaposi, linfomas não-Hodgkin e o câncer de colo uterino em mulheres jovens. Nessas situações, a contagem de linfócitos T-CD4+ está, na maioria das vezes, abaixo de 200 células/mm³. Além das infecções e das manifestações não-infecciosas, o HIV pode causar doenças por dano direto a certos órgãos ou devido a processos inflamatórios, tais como miocardiopatia, nefropatia e neuropatias que podem estar presentes durante toda a evolução da infecção pelo HIV (59).

Para estimar o prognóstico e avaliar a indicação de início de terapia anti-retroviral, monitora-se a evolução da contagem de linfócitos T-CD4+ e a quantificação plasmática da carga viral do HIV. A contagem de linfócitos T-CD4+ é utilizada internacionalmente como marcador do estado imunológico dos indivíduos. Contagens baixas de CD4⁺ são associadas com grande risco de progressão da doença (59,63,64). Contagens de CD4⁺ de 350–500 células/mm³ estão associadas com risco de ≤5% independente da idade e da carga viral, enquanto o risco de progressão da SIDA aumenta substancialmente quando contagem de CD4+ é <350 células/mm³, e o maior risco aumenta quando contagem de CD4+ está abaixo de 200 células/mm³. Deve ser enfatizado que

uma única determinação da contagem de linfócitos T-CD4+ pode não ser suficiente para refletir a situação imunológica do indivíduo, sendo necessária, além da complementação com dados clínicos, sua confirmação. Isto porque pode haver variação nas contagens, seja por eventos que provoquem estímulo antigênico (como, por exemplo, vacinações ou uma síndrome gripal), ou mesmo por oscilação fisiológica da produção desses linfócitos (65,66).

Já a quantificação da carga viral serve como marcador do risco de queda subsequente nas contagens T-CD4+, ou seja, a presença de carga viral elevada auxilia a prever a queda futura na contagem T-CD4+. Assim, quanto mais alta a carga viral, por exemplo, acima de 100.000 cópias/ml, mais rápida será a queda de T-CD4+ (59,65,66).

A inibição da replicação viral mediante a associação de anti-retrovirais (ARVs) potentes tem sido a estratégia clínica mais bem sucedida no tratamento da infecção pelo HIV (67). A terapia inicial, conforme o Quadro 2, deve sempre incluir combinações de três drogas: dois Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN) associados a um Inibidor de Transcriptase Reversa Não-análogo de Nucleosídeo (ITRNN). E como alternativa ao ITRNN pode-se usar um Inibidor da Protease reforçado com ritonavir (IP/r). Estudos demonstraram que o ITRNN e o IP tem a mesma efetividade, entretanto o ITRNN foi escolhido como a primeira opção por ter posologia mais simples, facilitando assim a adesão, e por apresentar menor toxicidade. A dupla de ITRN de primeira escolha é zidovudina/lamivudina (AZT/3TC), mas no caso de intolerância à zidovudina (AZT), o tenofovir (TDF) e a didanosina (DDI), e por último a estavudina são alternativas para uso

conjunto com a lamivudina (3TC). Todos apresentam a mesma efetividade, mas AZT/3TC além de ser mais barato, está disponível em co-formulação, que possibilita uma maior comodidade posológica. Em relação aos ITRNN, estão disponíveis o efavirenz (EFV) e Nevirapina (NVP), sendo o EFV a primeira escolha, exceto em gestantes, devido a sua alta eficácia e menor risco de eventos adversos sérios. No caso de uso de inibidores de protease, o lopinavir/ ritonavir (LPV/r) é a primeira opção, e o atazanavir/ ritonavir (ATV/r) a segunda (59).

Quadro 2. Terapia inicial para tratamento do HIV (59)

	Primeira escolha	Segunda escolha
2 ITRN	AZT/3TC	TDF+3TC / DDI + 3TC
1 ITRNN	EFV	NVP
1 IP/r	LPV/r	ATV/r

*ITRN= Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos; ITRNN= Inibidor de Transcriptase Reversa Não-análogo de Nucleosídeo; IP/r= Inibidor da Protease reforçado com ritonavir; AZT/3TC =zidovudina/ lamivudina; EFV= efavirenz; LPV/r= lopinavir/ritonavir; TDF= tenofovir; 3TC= lamivudina; DDI= didanosina; NVP = nevirapina; ATV/r= atazanavir/ ritonavir.

No caso de falha terapêutica, que pode ser caracterizada como evolução da carga viral, queda significativa da contagem de linfócitos T-CD4+ e a ocorrência de eventos clínicos (62), a terapia de resgate deve ser empregada, conforme o Quadro 3.

Quadro 3- Sugestão de esquema de resgate da primeira falha (59)

Tratamento anterior	Tratamento recomendado
2 ITRN + 1 ITRNN	2 ITRN+1 IP (LPV/r ou ATV/r)
2 ITRN ou 3 ITRN	2 ITRN + 1 ITRNN +1 IP (LPV/r ou FPV/r) ou 2 ITRN +1 IP (LPV/r ou ATV/r)

*ITRN= Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos; ITRNN= Inibidor de Transcriptase Reversa Não-análogo de Nucleosídeo; IP= Inibidor da Protease; LPV/r= lopinavir/ritonavir; ATV/r= atazanavir/ ritonavir; FPV/r = fosemprenavir/ ritonavir.

Desde o surgimento da SIDA, o constante desenvolvimento de novos medicamentos vem prolongando significativamente a vida dos portadores do HIV ao dificultar a multiplicação do vírus, alterando significativamente o curso clínico de pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV). A SIDA era vista com uma doença aguda com prognóstico ruim. Mas, se tornou uma doença crônica, na qual os pacientes tem maior expectativa de vida (68).

Erros comuns em pacientes HIV-positivo admitidos nos hospitais são: dose inadequada, tratamento incompleto, interações medicamentosas e descontinuação de terapia por mais de 24 horas sem motivo adequado (69).

Devido ao grande número de medicamentos anti-retrovirais e o longo tempo de tratamento, existe uma necessidade de monitoramento da terapia. Uma adesão menor que 95% aumenta o risco de falha ao tratamento anti-retroviral (69). A Sociedade Internacional de SIDA dos EUA (*The International AIDS Society-USA-United States of America panel*) declarou que a adesão ao tratamento é imperativa para garantir o sucesso do tratamento (70). A baixa adesão ao tratamento está

associada à falha virológica, baixa contagem de CD4+, maior probabilidade de desenvolvimento de infecções oportunistas, maior frequência de hospitalizações e resistência à terapia (71,72). Além disto, um estudo demonstrou que, se indivíduos HIV-positivo aderem a um esquema eficaz de terapia anti-retroviral, o risco de transmissão do vírus ao parceiro sexual sem infecção pode ser reduzido em até 96% (73).

As interações entre anti-retrovirais (ARV) tem grande importância na abordagem de pacientes submetidos a Terapia anti-retroviral (TARV). Importantes interações ocorrem entre os ITRNN e IP, como por exemplo efavirenz (EFV) e lopinavir/ ritonavir (LPV/r), e entre a didanosina (DDI) e o tenofovir (TDF), que por sua vez também podem interagir com outros anti-retrovirais. Estas interações causam aumento ou diminuição das concentrações plasmáticas dos medicamentos anti-retrovirais, contribuindo para toxicidade e falta de eficácia, respectivamente. Algumas interações são benéficas, como entre ritonavir e inibidores de protease (IP). O ritonavir é um inibidor potente do citocromo P450 A e é utilizado para reduzir a depuração dos inibidores de protease, e por isto está sempre associado a esta classe de medicamentos (74).

Além destas interações, os pacientes HIV-positivo estão sujeitos a interações medicamentosas que incluem medicamentos utilizados para o tratamento das coinfeções, como tuberculose, hepatite C e B. A prevalência de hepatite C é maior em pacientes HIV-positivo do que na população geral, e pacientes HIV positivos que desenvolvem hepatite aguda pelo HBV (vírus da hepatite B), tem

risco de cinco a seis vezes maior de se tornarem portadores crônicos do HBV, quando comparados a pessoas soronegativas para HIV. Como exemplos de interações podem ser citadas: a ribavirina, usada para tratamento da hepatite C, interage com o abacavir, causando aumento do risco de acidose láctica. A rifampicina, utilizada no tratamento de tuberculose, pode reduzir substancialmente a concentração dos inibidores de protease (IPs) (59,74).

Além destas, existem as interações com os medicamentos administrados pelos pacientes HIV positivo para tratamento dos eventos adversos causados pela TARV, como dislipidemia, lipodistrofia, hipertensão arterial, resistência a insulina e intolerância a glicose, como pro exemplo a sinvastatina que não deve ser co-administrada com o atazanavir (59,74).

Muito importantes também são as interações entre os anti-retrovirais e os medicamentos utilizados na profilaxia/ tratamento das infecções oportunistas, como a interação entre zidovudina (AZT) e dapsona, causando maior risco de mielotoxicidade (59,74).

E finalmente as interações entre fitoterápicos como erva de São João (*Hypericum perforatum*) e anti-retrovirais, que não devem ser coadministrados, para que não ocorra diminuição da concentração plasmática dos anti-retrovirais. E as drogas recreacionais e álcool, que além de estarem envolvidas em potenciais interações, como por exemplo interação entre didanosina (DDI) e álcool que aumenta a toxicidade da DDI , podem ocasionar toxicidade e diminuição da adesão à terapia (59).

Os impactos da SIDA na economia são relevantes, pois, na grande maioria dos casos, a doença atinge a população economicamente ativa, e os custos do tratamento são bastante elevados. O custo de tratamento dos pacientes HIV/SIDA deve ser entendido apenas como uma parcela do custo total da infecção por esse vírus. Deve ser considerado, portanto, além dos custos de tratamento, a perda de produção decorrente da redução da vida ativa dos portadores do vírus, os sofrimentos causados pela doença nos soropositivos e nas pessoas que lhes são próximas (75).

Foi feito levantamento em 1999 e a média ponderada do custo direto médio anual no Brasil foi estimado em R\$ 2.659,72 por paciente HIV-positivo (71). Em valores absolutos, o gasto público federal no Brasil com o combate ao HIV/SIDA foi de R\$ 943,9 milhões em 2001 e R\$800,2 milhões em 2002, o que representou 3,7% e 3,2% do dispêndio do Ministério com ações e serviços públicos de saúde – excluídos os gastos com inativos, pensionistas e serviços da dívida – nos referidos anos (76). Em 2011 foram investidos R\$ 780 milhões para a compra de anti-retrovirais no Brasil (77).

Cenário do HIV no Brasil

De 1980 a junho de 2011, no Brasil, foram notificados 608.230 casos de HIV/SIDA. Em 2010 foram notificados 34.218 novos casos, com taxa de incidência nacional de 17,9/100.000 habitantes e razão de sexo de 1,7 novos casos em homens para cada caso em mulheres. Ao longo dos últimos 12 anos observa-se

uma estabilização da taxa de incidência no Brasil, mas considerando as regiões, a taxa diminuiu na Região Sudeste e aumentou nas demais regiões (77).

No mesmo período, ocorreram no Brasil 241.469 óbitos tendo como causa básica a SIDA. Em 2010 ocorreram 11.965 óbitos. Observou-se nos últimos 10 anos uma redução de 11,1% na mortalidade por SIDA no Brasil, mas segundo as regiões a mortalidade aumentou no Norte, Nordeste e Sul, diminuiu no Sudeste, e estabilizou no Centro-Oeste (77).

Segundo estudo, a via de transmissão viral mais importante é a heterossexual e foi observada uma redução gradativa da transmissão por uso de drogas injetáveis (77).

Desde 1996, o Brasil possui um programa do sistema de saúde pública que fornece terapia anti-retroviral sem custos para os pacientes portadores de HIV, tendo sido internacionalmente reconhecido como uma grande iniciativa contra o HIV. De acordo com as regulamentações brasileiras, todos pacientes assintomáticos com contagem de linfócitos T CD4+ abaixo de 350 células/mm³ e indivíduos sintomáticos devem ser tratados, independentemente da idade e gênero. Além dos medicamentos, o sistema público de saúde também disponibiliza exames laboratoriais e procedimentos necessários sem custos aos pacientes (59).

A implementação deste programa trouxe maior responsabilidade ao acompanhamento clínico. A ausência de um sistema de monitoramento da terapia medicamentosa dos pacientes contribui intensamente para a ocorrência da

resistência viral e de problemas relacionados à terapia em uso. Em um esforço para diminuir a resistência viral, aumentar a efetividade e identificar novos problemas relacionados aos medicamentos, os pacientes podem ser beneficiados pelas intervenções realizadas por um farmacêutico clínico (78).

Portanto, a presença do farmacêutico clínico é fundamental para acompanhamento deste tratamento tão complexo, especialmente porque, uma das grandes dificuldades encontradas pelas pessoas que fazem uso destes medicamentos é a adesão terapêutica, que caso não ocorra, pode acarretar em uma maior resistência viral e, portanto menor eficácia terapêutica.

Farmácia Clínica e Farmacoeconomia em pacientes HIV-positivo

A realização da Farmácia Clínica com pacientes HIV-positivo, como forma de obter melhores desfechos clínicos e também de diminuir os custos em saúde é de extrema importância, dada a grande quantidade de medicamentos que estes pacientes utilizam, a grande possibilidade de erro de medicação, de desenvolvimento de resistência, os grandes custos associados à terapia destes pacientes e ao grande número de pacientes HIV-positivo (58,59,69,71,72,74-77).

Alguns trabalhos de pesquisa têm demonstrado o efeito da intervenção farmacêutica no uso racional de medicamentos em pacientes com HIV (63,79,80).

March et al. (81) demonstraram que os pacientes com HIV que são atendidos por

um farmacêutico clínico têm uma significativa melhora das concentrações de CD4+, carga viral e diminuição dos efeitos tóxicos relacionados a estes medicamentos. A redução desta toxicidade associada ao tratamento medicamentoso melhora a qualidade de vida do paciente e a adesão ao tratamento (82).

De acordo com análise sistemática que inclui artigos datados de Janeiro de 1980 a Junho de 2011, a realização de farmácia clínica com pacientes HIV-positivo, foi associada à melhora estatisticamente significativa da adesão e a um impacto positivo na supressão viral (83).

Apesar da variedade de estudos de Farmácia Clínica realizados com pacientes HIV-positivo, poucos tratam de economia. Alguns estudos foram realizados com pacientes HIV-positivo, mas focam principalmente o impacto da farmacoeconomia nos custos referentes ao uso de medicamentos. Estes demonstram que a realização da farmácia clínica pode contribuir para diminuir os custos com medicamentos em vários setores do Hospital. Além disto, estudos demonstram que a realização da Farmácia clínica contribui positivamente na diminuição dos custos com consultas médicas e com internações. Entretanto, não foi encontrado na literatura estudos que verifiquem o impacto do farmacêutico nos custos com exames laboratoriais e procedimentos (15,83,84,85).

E boa parte dos estudos farmacoeconômicos realizados até hoje apresentam muitas limitações metodológicas: ausência de grupo controle; foco apenas em custos diretamente envolvidos com o cuidado a saúde; não

consideração dos custos ocasionados pelo pagamento do farmacêutico responsável pela realização da intervenção farmacêutica e análise da contribuição de apenas um farmacêutico clínico, o que pode gerar viés, já que os resultados da intervenção serão influenciados pela competência deste profissional, não necessariamente refletindo a eficácia da intervenção farmacêutica em si. Desta forma, torna-se imperativa a realização de estudos mais bem desenhados nesta área de Farmácia Clínica, para que se possa realmente verificar o impacto econômico das mesmas, sem esbarrar em erros metodológicos (14).

Apesar de apresentar tantas vantagens, poucas instituições no Brasil possuem monitoramento e acompanhamento farmacoterapêutico como parte da terapia. No Brasil, a farmácia clínica está dando seus primeiros passos, como em muitos outros países (86,87).

Atualmente algumas iniciativas têm sido tomadas para garantir a presença do profissional farmacêutico no Sistema Único de Saúde (SUS) e a possibilidade do farmacêutico realizar o acompanhamento clínico dos pacientes. Um exemplo desta iniciativa é o Projeto de Lei 2459/11 que tramita na Câmara, que torna obrigatória a presença de farmacêutico em todas as unidades do SUS, que dispensem ou manipulem medicamentos. Outra iniciativa é a Portaria 01 de 12 de Março de 2012, que tem como objetivo a qualificação da assistência farmacêutica no SUS. Através desta portaria, espera-se que o farmacêutico, presente no SUS, possa orientar os pacientes quanto ao uso racional de medicamentos, e fazer

acompanhamento terapêutico, diminuindo assim, por exemplo, o desperdício de medicamentos e o abandono ao tratamento (88).

Portanto, mais estudos são necessários para se avaliar o impacto da farmácia clínica na clínica, segurança do paciente e na redução de custos. Os esforços para sua implementação e organização no Brasil não devem ser medidos, mas sim incorporados à nossa determinação de fazê-la acontecer (94).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Verificar o impacto do acompanhamento farmacoterapêutico, realizado durante um ano, nos desfechos clínicos e econômicos apresentados por pacientes HIV-positivo.

2.2. Objetivos específicos

- Realizar acompanhamento farmacoterapêutico com pacientes HIV positivo;
- Comparar os custos entre os grupos intervenção e controle com consultas, exames laboratoriais, procedimentos, internações, honorários do farmacêutico em seis meses e um ano de estudo;
- Comparar as diferenças de desfechos de efetividade (ausência de co-infecções, CD4+>200 células/ mm³, CD4+>350 células/ mm³, CD+>500 células/ mm³ e carga viral <50 cópias/mL) entre grupo controle e intervenção em seis meses e um ano de estudo;
- Realizar análises econômicas de custo-efetividade, custo-benefício e custo-minimização do acompanhamento farmacoterapêutico para o período de um ano de estudo;
- Quantificar e classificar os problemas farmacoterapêuticos anteriores e posteriores ao acompanhamento farmacêutico.

3. METODOLOGIA

Estudo prospectivo controlado, com duração de um ano, com amostra sistemática por quota com controles emparelhados segundo características aleatórias entre os casos. O estudo foi conduzido no Hospital Dia do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

3.1. Aspectos éticos

O projeto de pesquisa e seu respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram aprovados pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (Universidade Estadual de Campinas), com número de protocolo 727/2009. O TCLE foi obtido de todos os pacientes do estudo, antes da realização de qualquer procedimento do estudo.

3.2. População do estudo

Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão do estudo foram: diagnóstico positivo para HIV/SIDA; sem restrição de etnia e sexo; idade entre 18 e 60 anos; índice de massa corporal (IMC) menor que 30 Kg/m²; e pacientes em uso de terapia anti-retroviral (TARV). Os critérios de exclusão foram: pacientes sem condição de retornar para

consultas/ exames posteriores, aqueles que não aceitaram participar do acompanhamento farmacoterapêutico e pacientes grávidas.

Alocação dos pacientes

Os pacientes incluídos no estudo foram alocados em grupo controle ou grupo intervenção. A equipe da farmácia clínica, composta por duas farmacêuticas, foi responsável pela alocação dos pacientes. Diariamente, as farmacêuticas compareciam ao Hospital Dia, com o objetivo de verificar se os pacientes presentes no Hospital Dia seguiam todos os critérios para participação no estudo. No caso dos pacientes do grupo controle, a mesma equipe realizou uma busca ativa através da revisão de prontuários, com o objetivo de encontrar pacientes que seguissem os critérios para participação do estudo e que pudessem ser emparelhados com os pacientes do grupo intervenção. Para isto, a equipe do estudo revisou prontuários no próprio Hospital Dia e no Serviço de Arquivo Médico (SAM) do Hospital das Clínicas da UNICAMP. Essa verificação de prontuário era realizada diariamente/ semanalmente de acordo com o número de pacientes do grupo intervenção que precisavam ser emparelhados.

Descontinuação de pacientes

Os critérios de descontinuação do estudo foram:

1. Pacientes que foram transferidos para outros serviços de saúde;

2. Gravidez durante o período de estudo;
3. Óbito durante o período de estudo;
4. Pacientes com menos de dois atendimentos farmacêuticos nos primeiros seis meses de estudo;
5. Pacientes que abandonaram tratamento no Hospital Dia (HD) sem completar um ano de estudo;
6. Pacientes que ainda não completaram um ano de estudo, mas que continuam sendo atendidos no Hospital Dia/ UNICAMP.

Emparelhamento dos pacientes

Os pacientes do grupo controle foram emparelhados com os do grupo intervenção segundo o gênero e os valores iniciais de linfócitos CD4+, com o objetivo de garantir a homogeneidade entre os dois grupos. Para serem emparelhados os pacientes do grupo intervenção e grupo controle tinham que seguir os critérios estabelecidos pelos pesquisadores, conforme o Quadro 4.

Quadro 4- Critério para emparelhamento de pacientes do grupo intervenção e controle

<i>Faixas de CD4+</i>	<i>Critério do CD4+ (células/ mm³)</i>	<i>Exemplo</i>
Até 100 células/mm ³	0 a 10, 11 a 20, 21 a 30.....91 a 100	Parear CD4+= 21 células/ mm ³ com CD4+= 29 células/ mm ³ .
De 100 a 1000 células/ mm ³	101 a 150, 151 a 160 ... 901 a 1000	Parear CD4+= 120 células/ mm ³ com CD4+= 148 células/ mm ³ .
Mais de 1000 células/ mm ³	1001 a 1100, 1101 a 1200....	Parear CD4+= 1150 células/ mm ³ com CD4+= 1184 células/ mm ³ .

Caracterização dos pacientes

No início do estudo, foram obtidos dos prontuários dos pacientes do grupo controle e intervenção, os seguintes dados: idade, sexo, etnia, tempo de diagnóstico do HIV, tempo de tratamento do HIV, número de comprimidos por dia, alterações na terapia anti-retroviral nas primeiras quatro semanas de tratamento, valores de linfócitos T CD4+, carga viral para HIV, comorbidades e esquema de terapia anti-retroviral.

3.3. Acompanhamento farmacoterapêutico

Os pacientes selecionados para o grupo intervenção foram atendidos pela equipe de farmácia clínica depois das consultas médicas de rotina no Hospital Dia, durante o período de um ano. Os pacientes do grupo controle não foram atendidos pela equipe de farmácia clínica, e seus dados foram obtidos somente através da revisão do prontuário médico.

Período de estudo

Cada paciente de ambos os grupos intervenção e controle foi acompanhado por um período de aproximadamente um ano, com uma análise preliminar nos seis primeiros meses. No caso do grupo intervenção, a data inicial do estudo foi a data do primeiro atendimento farmacêutico; a data de seis meses, a data de uma

consulta médica ocorrida seis meses após o primeiro atendimento, ou o mais próximo possível; e a data final, a data de uma consulta médica ocorrida um ano depois da primeiro atendimento farmacêutico, ou o mais próximo possível. Para o grupo controle foi considerada como data inicial do estudo, a consulta médica mais próxima à data da coleta do exame de linfócitos T CD4+ utilizado para realizar o emparelhamento; a data de seis meses, a data da consulta médica ocorrida seis meses após a consulta médica inicial, ou o mais próximo possível; e a data final foi considerada como a data da consulta médica ocorrida dentro de um ano após a consulta médica inicial, ou o mais próximo possível. Os pacientes foram incluídos no estudo de Janeiro de 2009 a Junho de 2011, e acompanhados até Junho de 2012.

Foi contabilizado o número de consultas farmacêuticas realizadas por cada um dos pacientes do grupo intervenção durante o período de um ano de estudo.

Problemas farmacoterapêuticos (PFTs)

As consultas farmacêuticas foram realizadas utilizando método próprio adaptado à realidade do Hospital Dia, baseado no método *Pharmacist Workgroup of Drug Therapy* (PWDT) (10), visando coletar dados sobre: estado de saúde do paciente, adesão à terapia e necessidade de orientação quanto ao uso de medicamentos prescritos, presença de reações adversas, interações

medicamentosas e problemas farmacoterapêuticos.

Os PFTs iniciais (identificados na primeira consulta farmacêutica) e finais (identificados após um ano de estudo) foram contabilizados e classificados em . PFT de necessidade, efetividade, segurança ou cumprimento da terapia, conforme Quadro 5. Para identificação dos PFTs foi utilizada a base de dados Micromedex® (89). Para o grupo controle, não foram quantificados os PFTs.

Quadro 5- Classificação de problemas farmacoterapêuticos (PFTs) (90)

PFT	Definição
Necessidade	Não há indicação clínica para a terapia medicamentosa e/ou é necessária uma terapia medicamentosa para tratar ou prevenir uma condição médica;
Efetividade	O medicamento não é efetivo em produzir a resposta desejada e/ ou a dose é muito baixa para produzir a resposta desejada;
Segurança	O medicamento causa uma reação adversa e/ou a dose é muito alta causando um efeito indesejável
Cumprimento da terapia	O paciente não é capaz ou não deseja administrar o esquema terapêutico corretamente.

Intervenções farmacêuticas

Depois da identificação e classificação dos problemas farmacoterapêuticos, a equipe de farmácia clínica elaborou as intervenções farmacêuticas, de acordo com o plano de cuidado e o desfecho desejado para o paciente. Foram feitas intervenções farmacêuticas diretamente com o paciente durante as consultas

farmacêuticas e com a equipe médica. As intervenções foram realizadas por meio de informações verbais e escritas. Em todas as intervenções farmacêuticas foram considerados todos os aspectos clínicos e sociais do paciente: sinais, sintomas, queixas e preocupações do paciente, grau de instrução do paciente e situação financeira.

As intervenções farmacêuticas foram quantificadas para o período de um ano de estudo, e divididas nos seguintes subtipos: intervenção farmacêutica com médico ou com paciente; resolutive para PFT de necessidade, efetividade, segurança ou cumprimento da terapia; preventiva para PFT de necessidade, efetividade, segurança ou cumprimento da terapia; de qualidade de vida e de encaminhamento para outras especialidades médicas. As intervenções farmacêuticas foram realizadas apenas com o Grupo Intervenção.

3.4. Efetividade

Os desfechos de efetividade considerados para o estudo foram: contagem de linfócitos T CD4+ maior que 200 células/ mm³; contagem de linfócitos T CD4+ maior que 350 células/ mm³; contagem de linfócitos T CD4+ maior que 500 células/ mm³; carga viral menor que 50 cópias/ mL e ausência de coinfeções, em seis meses e no final de um ano de estudo. Estas informações foram obtidas através da revisão dos prontuários dos pacientes do grupo controle e grupo intervenção.

Caso algum paciente não apresentasse exames iniciais, de seis meses ou de um ano, necessários para o estudo, o mesmo era solicitado a comparecer ao Hospital para realizar a coleta.

3.5. Custos

Para análise dos custos, foram identificados através da revisão dos prontuários, com a utilização de um formulário padrão desenvolvido pela equipe do estudo (Apêndice 1), o número de consultas (médica/ enfermagem/ nutrição/ fisioterapia/ fonoaudiologia/ odontologia), exames laboratoriais, procedimentos e internações realizadas por cada paciente do grupo controle e grupo intervenção nos primeiros seis meses, nos últimos seis meses e no período final de um ano de estudo. Para o grupo intervenção, além de todos estes itens, foi também contabilizado o custo com consultas farmacêuticas.

Estes dados foram inseridos em planilha do Excel. Com a utilização do banco de dados do DATASUS (91), foram então obtidos os valores em reais (R\$) de todos os itens realizados por cada um dos pacientes, possibilitando a determinação do custo total gerado por cada um dos grupos em relação aos itens abordados. E finalmente, foi determinado o custo gerado por dia por cada um dos grupos. O custo da consulta farmacêutica não foi encontrado no DATASUS, portanto, foi considerado para esta o preço de consulta não médica (R\$6,30).

Foi realizada comparação dos custos realizados pelos grupos nos primeiros seis meses, nos últimos seis meses e no período final de um ano de estudo; e

também a diferença de custos nos seis primeiros meses e nos seis meses finais, dentro de cada um dos grupos, para pesquisar a presença de diferenças significativas entre os períodos.

3.6. Análises econômicas

Foi realizada uma correlação entre os custos gerados com cada um dos itens (consultas, exames, procedimentos, internações, custo total e custo total sem procedimentos) e a efetividade para o período de um ano de estudo.

Quando um dos grupos apresentou melhores resultados de efetividade e piores resultados de custo, foi realizada análise de custo-efetividade, para se calcular a razão de custo incremental (RCEi) para cada desfecho atingido.

E nos casos nos quais, um dos grupos apresentou, quando comparado ao outro, a mesma efetividade com menor custo, efetividade maior com menor custo e efetividade maior com mesmo custo, não houve necessidade de se realizar análise de custo-efetividade, já que fica clara a superioridade de um em relação ao outro.

Adicionalmente para os casos nos quais os resultados de efetividade foram iguais entre os grupos intervenção e controle, mas os custos foram diferentes, foi realizada a análise de custo-minimização, que compara apenas a diferença de custos entre os dois grupos.

Foi realizada também a análise de custo benefício do acompanhamento farmacoterapêutico. Para isto foram considerados os benefícios (R\$) decorrentes da realização do acompanhamento farmacoterapêutico e os custos (R\$) associados a ele, de acordo com a equação: Benefícios (R\$)/Custos (R\$).

E finalmente foi verificada a presença de correlação entre o custo diário total gerado pelos pacientes com a diminuição de PFTs durante o estudo e com o número de intervenções farmacêuticas realizadas durante o estudo.

3.7. Apresentação dos resultados e análise estatística

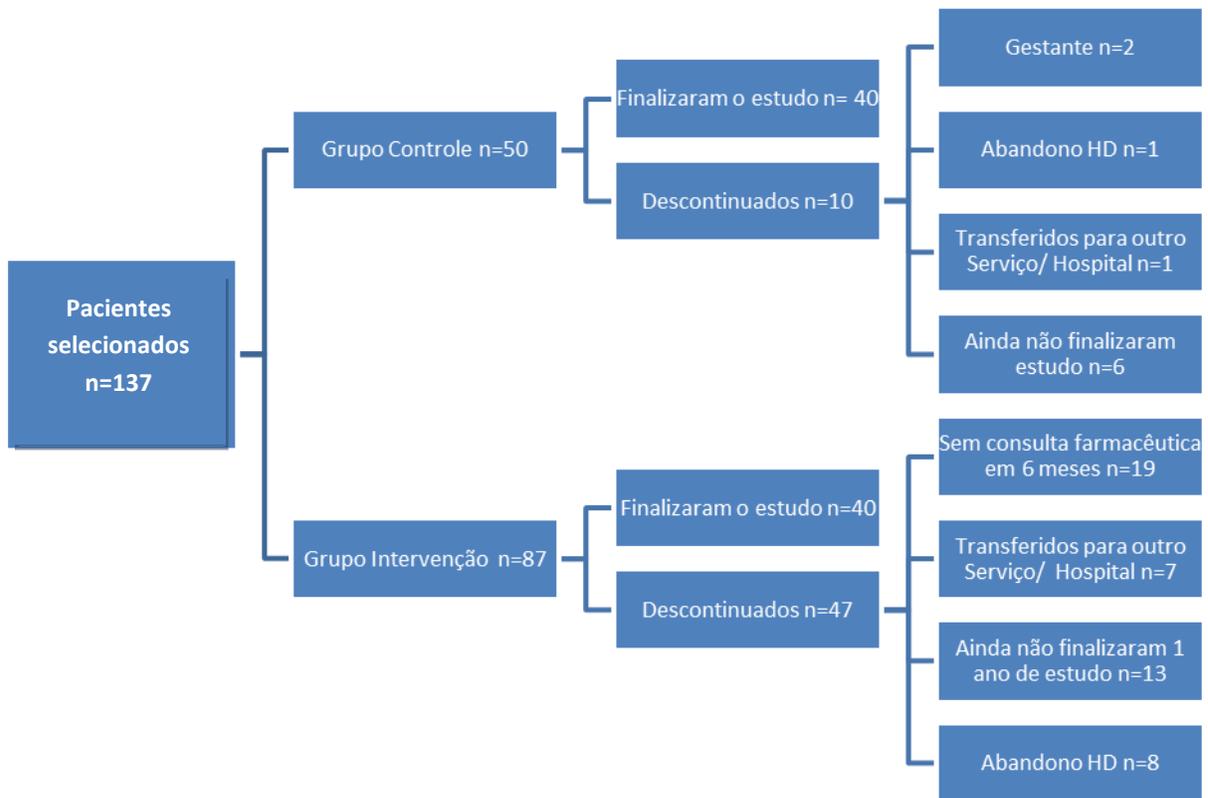
Foi realizada análise descritiva com apresentação de tabelas de frequências para as variáveis categóricas e medidas de posição e dispersão para variáveis numéricas. Para a comparação de proporções foi utilizado o teste Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. Para comparação de medidas numéricas avaliadas em dois momentos no mesmo grupo foi utilizado o teste de Wilcoxon para amostras relacionadas. Para verificar a associação linear entre parâmetros de interesse foi utilizado o coeficiente de correlação linear de Spearman. Para comparação das medidas numéricas entre os dois grupos, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para comparação de medidas numéricas entre os dois grupos, ao longo do tempo, foi utilizada a ANOVA para medidas repetidas com transformação por postos. Para comparar os desfechos entre os grupos e os períodos de avaliação foi utilizado o método EEG (Equações de Estimação Generalizadas). O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%.

4. RESULTADOS

4.1. População do estudo

Alocação dos pacientes

Foram incluídos no estudo 80 pacientes ambulatoriais HIV positivo do Hospital Dia/ UNICAMP no período de Janeiro de 2009 a Junho de 2011. Os pacientes foram acompanhados por um período de um ano, e portanto, o último atendimento foi realizado em Junho de 2012. Os pacientes foram alocados no grupo intervenção (n=40) ou no grupo controle (n=40), e emparelhados de acordo com gênero e contagem inicial de linfócitos CD4+, seguindo os critérios de emparelhamento do estudo. No total, cinquenta e sete pacientes foram descontinuados do estudo: dois devido à gravidez, nove abandonaram o tratamento no Hospital Dia, oito foram transferidos do Hospital Dia antes de completarem um ano de estudo, dezenove não tiveram consulta farmacêutica nos primeiros seis meses de estudo, e dezenove ainda não finalizaram o período de um ano de estudo (continuam sendo atendidos no Hospital) (Figura 2).



*HD: Hospital Dia

Figura 2- Pacientes HIV-positivo do Hospital Dia incluídos e descontinuados do estudo entre Janeiro de 2009 e Junho de 2011.

Os dados demográficos e informações iniciais de ambos os grupos de estudo, foram obtidos através da revisão dos prontuários, conforme Tabela 1.

Tabela 1. Características iniciais dos 80 pacientes HIV-positivo do Hospital Dia incluídos no estudo entre Janeiro de 2009 e Junho de 2011.

Características	Grupo Controle	Grupo Intervenção	Valor de P
Idade (Média ± DP, anos)	41,7 ± 9,6	42,0 ± 7,9	0,885 (c)
Homens -n° (%)	25,0 (62,5)	25,0 (62,5)	1,00 (a)
Raça/ cor -n°(%)			0,63 (a)
<i>Branco</i>	29,0 (72,5)	25,0 (62,5)	
<i>Pardo</i>	9,0 (22,5)	12,0 (30,0)	
<i>Amarelo</i>	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	
<i>Preto</i>	2,0 (5,0)	3,0 (7,5)	
Diagnóstico de HIV (Média ± DP,anos)	7,1 ± 5,6	7,4 ± 6,3	0,836 (c)
Tempo de tratamento (Média ± DP,anos)	6,0 ± 5,1	5,8 ± 5,2	0,969 (c)
Número de comprimidos/dia (Média ± DP)	9,6 ± 4,7	10,3 ± 4,21	0,364 (c)
Alteração TARV nas primeiras 4 semanas do estudo (n° , %)	5,0 (12,5)	2,0 (5,0)	0,432 (b)
CD4+ (células/mm³ ± DP)	287,2 ± 278,0	292,4 ± 307,7	0,977 (c)
CD4 +> 200 células/mm³(n, %)	22,0 (55,0%)	21,0 (52,5%)	0,823 (a)
CD4+> 350 células/mm³ (n, %)	11,0 (27, 5%)	11,0 (27,5%)	1,00 (a)
CD4+> 500 células/mm³ (n, %)	6,0 (15,0%)	6,0 (15,0%)	1,00 (a)
Carga viral<50cópias/ml(n°,%)	24,0 (60,0)	24,0 (60,0)	1,00 (a)
Comorbidades (n° ± DP)	2,7 ± 1,7	2,8 ± 1,9	0,945 (c)
Tipo de comorbidades (n,%)			
<i>Hepatite C</i>	8,0 (20,0)	8,0 (20,0)	1,00 (a)
<i>Tabagismo</i>	6,0 (15,0)	4,0 (10,0)	0,499 (a)
<i>Neurotoxoplasmose</i>	4,0 (10,0)	4,0 (10,0)	1,00 (a)
<i>Hipertrigliceridemia</i>	2,0 (5,0)	5,0 (12,5)	0,432 (b)
<i>Hipotireoidismo</i>	0,0 (0,0)	3,0 (7,5)	0,055 (b)
<i>Tuberculose pulmonar</i>	6,0 (15,0)	2,0 (5,0)	0,263 (b)
<i>Citomegalovírus</i>	1,0 (2,5)	5,0 (12,5)	0,201 (b)
Esquema da TARV (n, %)			0,506 (a)
<i>TDF+3TC+EFV</i>	8,0 (20,0)	6,0 (15,0)	
<i>AZT+3TC+EFV</i>	7,0 (17,5)	8,0 (20,0)	
<i>AZT+3TC+LPV/r</i>	4,0 (10,0)	4,0 (10,0)	
<i>TDF+3TC+LPV/r</i>	5,0 (12,5)	6,0 (15,0)	
<i>Outros</i>	16,0 (40,0)	16 (40,0)	

* DP: desvio padrão.no: número absoluto de pacientes; CD4+: linfócitos T CD4+; TARV; terapia anti-retroviral; P=valor de significância estatística; (a) Teste Qui-quadrado; (b)- Teste exato de Fisher; (c) Teste de Mann-Whitney; TDF:tenofovir; 3TC:lamivudina; EFV:efavirenz; AZT:zidovudina; LPV/r: lopinavir/ritonavir.

Todos os pacientes, foram atendidos durante o período de estudo, no Hospital Dia, que atende exclusivamente pacientes HIV-positivo. O Hospital Dia foi inaugurado no dia 10 de dezembro de 2007, e teve atendimento iniciado efetivamente em 21 de janeiro de 2008. Os pacientes atendidos no Hospital Dia passam em média 2h30min na unidade, e o objetivo é que recebam os cuidados necessários, sem necessidade de internação. São incentivadas a desospitalização e integração da família no cuidado ao paciente (92).

4.2. Acompanhamento farmacoterapêutico

Os pacientes do grupo controle e intervenção foram acompanhados por um período de aproximadamente um ano, com uma análise preliminar nos seis primeiros meses. Variações neste período foram observadas, uma vez que os períodos foram determinados pela data de realização das consultas médicas.

O grupo intervenção apresentou período significativamente maior de estudo nos seis meses iniciais e finais, quando comparado ao grupo controle. No período total de um ano, o grupo intervenção também apresentou um período de estudo significativamente maior: 19,9 dias a mais que o grupo controle (Tabela 2).

Tabela 2. Período de estudo para os grupos controle e intervenção, ambos com n=40 pacientes HIV-positivo do Hospital Dia, acompanhados por aproximadamente um ano.

	Grupo Controle			Grupo Intervenção		
	6m (i)	6m (f)	Total	6m (i)	6m (f)	Total
Período de estudo (média ± DP, dias)	177,5 ± 42,3	190,6 ± 55,3	368,0 ± 40,3	196,1 ± 27,5 ^a	191,9 ± 41,1 ^a	387,9 ± 38,3 ^b
Mediana	177	186,5	370,5	201	188	383,5
Mínimo	56	91	281	147	119	328
Máximo	246	300	473	267	322	486

*DP- desvio padrão. 6m(i)-6 meses iniciais. 6m (f)- 6 meses finais; a - P=0,0277- teste ANOVA para medidas repetidas; b - P=0,0286- teste Mann Whitney.

Foram realizadas 113 consultas farmacêuticas no período inicial de seis meses e 73 consultas no período final de seis meses, totalizando 186 consultas farmacêuticas no estudo, conforme Tabela 3.

Tabela 3. Número de consultas farmacêuticas realizadas, durante um ano de estudo, pelos 40 pacientes HIV-positivo do Hospital Dia do grupo intervenção.

Consultas farmacêuticas	6m (i)	6m (f)	Total
Consultas farmacêuticas (n)	113	73	186
Consultas farmacêuticas (média ± DP)	2,8 ± 0,9	1,8 ± 1,2	4,6 ± 1,6
Mediana	3	2	5
Máximo	5	5	8
Mínimo	2	0	2

*6m(i)-6 meses iniciais. 6m (f)- 6 meses finais. DP= desvio padrão

Foi realizada a quantificação dos problemas farmacoterapêuticos (PFTs) identificados antes do início do acompanhamento farmacoterapêutico e os PFTs identificados após um ano de estudo. Os PFTs foram classificados em PFT de necessidade, efetividade, segurança e cumprimento da terapia. Observou-se uma diminuição significativa de 78 (37,5%) no número de PFTs iniciais e finais totais. Todos os PFTs diminuíram. Os que apresentaram uma diminuição significativa foram os PFTs de necessidade (52,0%) e os de segurança (35,9%). Enquanto que o PFTs de efetividade diminuíram 16,6% e os de cumprimento de terapia 20,0% (Tabela 4).

Tabela 4. PFTs identificados antes do acompanhamento farmacoterapêutico e após um ano de estudo para os 40 pacientes HIV-positivo do Hospital Dia do grupo intervenção.

PFT	Inicial	Final	Valor de P
Necessidade	50	24 ^a	0,0004
Efetividade	12	10	1,0000
Segurança	131	84 ^a	0,0006
Cumprimento da terapia	15	12	0,7596
Total	208	130 ^a	<0,0001

PFT: problema farmacoterapêutico; P= valor de significância estatística- Teste de Wilcoxon; a - diferença significativa (P≤0,05).

Das 151 intervenções farmacêuticas realizadas, 130 (86,1%) foram do tipo farmacêutico-paciente e 21 (13,9%) do tipo farmacêutico-médico; 84 (55,6%) foram preventivas, 39 (25,8%) resolutivas; 23 (15,2%) de qualidade de vida e 5 (3,4%) de encaminhamento para outras especialidades médicas (Tabela 5).

Tabela 5. Intervenções farmacêuticas realizadas durante um ano de estudo, com os 40 pacientes HIV-positivo do Hospital Dia do grupo intervenção.

Intervenções farmacêuticas	PFT necessidade	PFT efetividade	PFT segurança	PFT cumprimento terapia	Total
Com o Paciente					
<i>Resolutivas</i>	9	0	13	9	31
<i>Preventivas</i>	0	10	15	51	76
<i>Qualidade de vida</i>	23				23
Com o Médico					
<i>Resolutivas</i>	7	0	1	0	8
<i>Preventivas</i>	0	3	4	1	8
<i>Encaminhamento para outras especialidades</i>	5				5

**PFT: problema farmacoterapêutico*

Dentre as 130 intervenções farmacêuticas realizadas com os pacientes, 31 (23,8%) foram do tipo resolutiva, sendo 13 (42,0%) intervenções farmacêuticas de resolução de PFT de segurança, 09 (29,0%) de cumprimento de terapia e 9 (29,0%) de necessidade, sem nenhuma intervenção farmacêutica de efetividade. Foram contabilizadas 76 (58,5%) intervenções farmacêuticas preventivas, com

predominância para intervenção farmacêutica de prevenção de PFT de cumprimento da terapia (51-67,1%), segurança (15-19,7%), efetividade (10-13,2%), sem nenhuma intervenção farmacêutica de necessidade. Também foram identificadas 23 (17,7%) intervenções farmacêuticas de qualidade de vida.

Dentre as 21 intervenções farmacêuticas realizadas com os médicos, 8 (38,1%) foram resolutivas, sendo 1 (12,5%) resolutiva de PFT de segurança e 7 (87,5%) de PFT de necessidade. Foram identificadas 8 (38,1%) intervenções farmacêuticas preventivas, sendo 4 (50,0%) de segurança, 3 (37,5%) de efetividade e 1 (12,5%) de cumprimento da terapia, sem nenhuma intervenção farmacêutica de necessidade. Além disto, foram identificadas 5 (23,8%) intervenções farmacêuticas de encaminhamento para especialidades médicas.

As intervenções farmacêuticas consistiram na orientação dos pacientes, principalmente quanto à correta administração e utilização dos medicamentos prescritos e, na sugestão à equipe médica de mudanças na prescrição, quando necessário. Através delas, foram informados possíveis problemas de dose, interações medicamento-medicamento e/ou medicamento-alimento, efeitos colaterais e reações adversas e, a principal conduta tomada em cada caso para minimizar ou resolver estes problemas.

Ao se realizar a análise estatística da correlação entre PFTs e intervenções farmacêuticas, observou-se que não houve relação entre a diminuição de PFTs no período de um ano com o número de intervenções realizadas ($P=0,9841/$

correlação $R=0,0032$ de acordo com teste coeficiente de correlação linear de Spearman).

4.3. Efetividade

Os desfechos de efetividade considerados para o estudo foram: contagem de linfócitos T CD4+ maior que 200 células/mm³, maior que 350 células/mm³ e maior que 500 células/mm³, carga viral menor que 50 cópias/mL e ausência de coinfeções, em 6 meses e no final de um ano de estudo.

Observou-se que no período de seis meses, o grupo intervenção apresentou, quando comparado ao grupo controle, maior porcentagem de pacientes com ausência de coinfeções (77,5 versus 72,5%), e de pacientes com linfócitos T CD4+ > 500 células/mm³ (15,8 versus 10,0%), mas menor porcentagem de pacientes com linfócitos T CD4+ > 200 células/mm³ (65,8 versus 70,0%), com linfócitos T CD4+ > 350 células/mm³ (31,6 versus 32,5%) e com carga viral <50 cópias/mL (68,6 versus 77,5 %) (Tabela 6).

No período de um ano, apesar de não ter sido observada diferença entre os grupos em relação à porcentagem de pacientes com linfócitos T CD4+ > 200 células/mm³ (72,5 versus 72,5%), em todos os outros desfechos, o grupo intervenção apresentou melhores resultados quando comparado ao grupo controle: ausência de coinfeções (67,5 versus 62,5%), carga viral <50 cópias/mL (75,0 versus 62,5%), CD4+ > 350 células/mm³ (50 versus 47,5%) e CD4+ > 500 células/mm³ (22,5 versus 15%) (Tabela 6).

Entretanto, nenhuma destas diferenças entre o grupo controle e intervenção, apresentou significância estatística ($P \leq 0,05$), de acordo com o teste de equações de estimação generalizadas (EEG).

Tabela 6. Coinfecção, Carga viral e CD4+ em 6 meses e 1 ano de estudo para os grupos controle e intervenção, ambos com n=40 pacientes HIV-positivo do Hospital Dia.

	Grupo Controle		Grupo Intervenção		Valor de P
	6 meses ^a	1 ano ^a	6 meses ^a	1 ano ^a	
Ausência de co-infecção	29 (72,5)	25 (62,5)	31 (77,5)	27 (67,5)	0,6014
Carga viral <50 cópias/ mL	31 (77,5)	25 (62,5)	24 (68,6)	30 (75,0)	0,9191
CD4+ > 200 cél/mm³	28 (70,0)	29 (72,5)	25 (65,8)	29 (72,5)	0,8848
CD4+ > 350 cél/mm³	13 (32,5)	19 (47,5)	12 (31,6)	20 (50,0)	0,9441
CD4+ > 500 cél/mm³	4 (10,0)	6 (15,0)	6 (15,8)	9 (22,5)	0,4026

*cél=células; P= valor de significância estatística - Teste de equações de estimação generalizadas (EEG). a=Valores expressos em n (%).

Quando comparamos os desfechos obtidos em seis meses e um ano de estudo, observamos que tanto para o grupo controle como intervenção, o número de pacientes sem coinfecção sofreu uma diminuição significativa ($P=0,0047$), ou seja, aumentou o número de pacientes com coinfecção e que houve um aumento

significativo no número de pacientes com $CD4+ > 350$ células/ mm^3 ($P=0,0028$) para ambos os grupos. Para os desfechos de $CD4+ > 200$ células/ mm^3 e $CD4+ > 500$ células/ mm^3 , não houve alterações significativas quando comparamos os primeiros seis meses com os seis meses finais de estudo ($P= 0,2022$ e $P=0,1978$, respectivamente).

4.4. Custos

Foi realizado o levantamento de custos (R\$) gerados pelos grupos intervenção e controle com consultas, exames laboratoriais, procedimentos, internações e consultas farmacêuticas.

Como o período de estudo foi diferente entre os grupos, sendo o período de estudo do grupo intervenção em média 19,9 dias maior que o do grupo controle, para que possa haver uma comparação, foi necessário estabelecer o custo por dia gerado por cada um dos grupos para cada um dos itens.

Observou-se que o grupo intervenção gastou R\$1,37 a menos por dia com consultas que o grupo controle nos primeiros seis meses de estudo, e R\$0,03 a menos nos últimos seis meses de estudo. E no total, no período de um ano de estudo, o grupo intervenção gastou R\$0,60 a menos por dia com consultas, quando comparado ao grupo controle (Tabela 7), o que significa que em um período de um ano (365 dias), haveria uma economia estimada em R\$219,00 para quarenta pacientes, ou seja uma economia de R\$ 5,48 por paciente por ano.

Não foi observada diferença significativa de custos entre os grupos.

Observou-se ainda, uma diminuição significativa de custos para ambos os grupos controle e intervenção, quando comparamos os primeiros e os últimos seis meses de estudo ($P < 0,0001$).

Tabela 7- Custo (R\$) total por dia com consultas para os grupos controle e intervenção, ambos com n=40 pacientes HIV-positivo do Hospital Dia.

Período	GRUPO CONTROLE			GRUPO INTERVENÇÃO		
	6 m (i)	6 m (f)	<i>Final</i>	6 m (i)	6 m (f)	<i>Final</i>
Custo total/ dia (consultas- R\$)	14,72	10,53 ^a	12,54	13,35	10,50 ^a	11,94
Média (R\$±DP)	0,37±0,18	0,26±0,16	0,31±0,13	0,33±0,16	0,26±0,16	0,30±0,15
Mediana	0,34	0,26	0,30	0,29	0,26	0,26

6m(i)-6 meses iniciais. 6m (f)- 6 meses finais; a – comparação entre os custos dos primeiros e dos últimos seis meses de estudo - $P < 0,0001$ de acordo com o teste ANOVA para medidas repetidas.

Tanto nos primeiros como nos últimos seis meses de estudo, o grupo intervenção gastou menos com exames que o grupo controle. No total, o Grupo Intervenção gerou uma economia de R\$ 4,18 por dia (Tabela 8), o que significa uma economia de R\$1525,70 no período de 1 ano (365 dias), para quarenta pacientes, ou seja uma economia de R\$ 38,14 por paciente por ano.

Não foi observada diferença significativa de custos entre os grupos. Observou-se ainda, uma diminuição significativa de custos para ambos os grupos controle e intervenção, quando comparamos os primeiros e os últimos seis meses

de estudo (P=0,0007).

Tabela 8- Custo (R\$) total por dia com exames para os grupos controle e intervenção, ambos com n=40 pacientes HIV-positivo do Hospital Dia.

Período	GRUPO CONTROLE			GRUPO INTERVENÇÃO		
	6 m (i)	6 m (f)	<i>Final</i>	6 m (i)	6 m (f)	<i>Final</i>
Custo total/ dia (exames- R\$)	66,25	40,38 ^a	52,80	59,32	37,69 ^a	48,62
Média (R\$ ± DP)	1,66±1,70	1,01±0,93	1,32±0,95	1,48±1,34	0,94±0,94	1,22±1,01
Mediana	1,17	0,76	1,00	1,01	0,63	0,99

6m(i)-6 meses iniciais. 6m (f)- 6 meses finais; a – comparação entre os custos dos primeiros e dos últimos seis meses de estudo – P=0,0007 de acordo com o teste ANOVA para medidas repetidas.

Em relação aos procedimentos, a situação é bastante diferente. Nos primeiros seis meses de estudo, o grupo intervenção gastou R\$27,02 a mais por dia quando comparado ao grupo controle. Já nos seis meses finais do estudo, o grupo intervenção gastou R\$5,39 a menos por dia do que o grupo controle. No total, no período de um ano de estudo, o grupo intervenção gastou R\$10,97 a mais que o grupo controle por dia com procedimentos (Tabela 9). Seria gasto a mais, portanto, um valor de R\$4004,05 no período de um ano (365 dias) para quarenta pacientes, ou seja, um custo adicional de R\$ 100,10 por paciente por ano. Este grande contraste deve-se à realização de duas cirurgias de quadril por pacientes do grupo intervenção, que juntas acumularam valor de R\$3832,18, o

que corresponde a 56,31 % do total gasto com procedimentos nos primeiros seis meses de estudo (R\$6805,45).

Não foi observada diferença significativa de custos entre os grupos. Mas observou-se uma diferença significativa quando se compara os custos dos seis meses iniciais com o dos seis meses finais para o grupo intervenção (P=0,0423), o que não foi observado no grupo controle.

Tabela 9- Custo (R\$) total por dia com procedimentos para os grupos controle e intervenção, ambos com n=40 pacientes HIV-positivo do Hospital Dia.

	GRUPO CONTROLE			GRUPO INTERVENÇÃO		
	6 m (i)	6 m (f)	Final	6 m (i)	6 m (f)	Final
Custo total/ dia (procedimento-R\$)	7,70	8,92	8,32	34,72	3,53 ^a	19,29
Média (R\$ ±DP)	0,19±0,52	0,22±0,48	0,21±0,39	0,87±2,43	0,09±0,18	0,48±1,22
Mediana	0,00	0,00	0,06	0,00	0,00	0,07

6m(i)-6 meses iniciais. 6m (f)- 6 meses finais; a – comparação entre os custos dos primeiros e dos últimos seis meses de estudo – P=0,0423 de acordo com o teste ANOVA para medidas repetidas.

Observou-se que nos primeiros seis meses de estudo o grupo intervenção gastou R\$ 1,43 a menos por dia que o grupo controle com internações, ao passo que nos últimos seis meses do estudo, o grupo intervenção gastou R\$0,93 a mais que o grupo controle por dia. No total, considerando todo o período do estudo, o grupo intervenção gastou R\$0,17 a menos por dia (Tabela 10). Portanto, pode se

concluir que no grupo intervenção haveria uma economia de R\$62,05 no período de um ano (365 dias) para quarenta pacientes, ou seja uma economia de R\$ 1,55 por paciente por ano.

Não foi observada diferença significativa de custos entre os grupos. Observou-se ainda, uma diminuição significativa de custos para ambos os grupos controle e intervenção, quando comparamos os primeiros e os últimos seis meses de estudo (P=0,0124).

Tabela 10- Custos (R\$) total por dia com internações para os grupos controle e intervenção, ambos com n=40 pacientes HIV-positivo do Hospital Dia.

Período	GRUPO CONTROLE			GRUPO INTERVENÇÃO		
	6 m (i)	6 m (f)	Final	6 m (i)	6 m (f)	Final
Custo total/ dia (internações-R\$)	5,42	1,16 ^a	3,22	3,99	2,09 ^a	3,05
Média (R\$ ±DP)	0,14±0,70	0,03±0,18	0,08±0,35	0,1 ±0,28	0,05±0,23	0,08±0,22
Mediana	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

6m(i)-6 meses iniciais. 6m (f)- 6 meses finais; a – comparação entre os custos dos primeiros e dos últimos seis meses de estudo – P=0,0124 de acordo com o teste ANOVA para medidas repetidas.

A realização de consultas farmacêuticas com os pacientes do grupo intervenção gerou um custo adicional a este grupo de R\$3,02 por dia (Tabela 11), o que corresponde a um custo adicional anual (365 dias) de R\$1102,30 para quarenta pacientes, ou seja, R\$ 27,56 por paciente por ano. Para o grupo controle

não houve custos com farmacêutico, já que este não se submeteu ao acompanhamento farmacoterapêutico.

Observou-se uma diminuição significativa de custos quando comparamos os primeiros e os últimos seis meses de estudo (P=0,0009).

Tabela 11- Custo (R\$) total por dia com farmacêutico para os grupos controle e intervenção, ambos com n=40 pacientes HIV-positivo do Hospital Dia.

Período	GRUPO CONTROLE			GRUPO INTERVENÇÃO		
	6 m (i)	6 m (f)	Final	6 m (i)	6 m (f)	Final
Custo total/ dia (farmacêutico-R\$)	0,0	0,0	0,0	3,63	2,40 ^a	3,02
Média(R\$ ±DP)	NA	NA	NA	0,09±0,03	0,06±0,04	0,08±0,03
Mediana	NA	NA	NA	0,10	0,07	0,08

6m(i)-6 meses iniciais. 6m (f)- 6 meses finais; a – comparação entre os custos dos primeiros e dos últimos seis meses de estudo – P=0,0009 de acordo com o teste Wilcoxon.

Observou-se que no total, o grupo intervenção gastou R\$20,93 a mais por dia nos primeiros seis meses, o que se deve principalmente ao maior custo com procedimentos. Nos últimos seis meses o grupo intervenção gastou R\$ 4,78 a menos por dia. E considerando todo o período de estudo, o grupo intervenção gastou R\$9,04 a mais por dia que o grupo controle (Tabela 12), o que significa um custo adicional anual (365 dias) de R\$3299,60 para quarenta pacientes, ou seja, um custo adicional por ano por paciente de R\$82,49.

Não foi observada diferença significativa de custos entre os grupos. Observou-se ainda, uma diminuição significativa de custos para ambos os grupos controle e intervenção, quando comparamos os primeiros e os últimos seis meses de estudo ($P < 0,001$).

Tabela 12- Custo (R\$) final por dia para os grupos controle e intervenção, ambos com $n=40$ pacientes HIV-positivo do Hospital Dia.

Período	GRUPO CONTROLE			GRUPO INTERVENÇÃO		
	6 m (i)	6 m (f)	<i>Final</i>	6 m (i)	6 m (f)	<i>Final</i>
Custo final/ dia (R\$)	94,09	60,99 ^a	76,88	115,02	56,21 ^a	85,92
Média(R\$ ±DP)	2,35±2,30	1,52±1,32	1,92±1,31	2,88±2,88	1,41±1,21	2,15±1,76
Mediana	1,66	1,27	1,54	1,80	1,03	1,66

6m(i)-6 meses iniciais. 6m (f)- 6 meses finais; a – comparação entre os custos nos primeiros e dos últimos seis meses de estudo

– $P < 0,001$ de acordo com o teste ANOVA para medidas repetidas.

Como foi observado um grande contraste entre os grupos em relação aos custos realizados com procedimentos, devido às cirurgias de quadril realizadas por dois pacientes do grupo intervenção, podemos fazer uma análise desconsiderando os custos gerados pelos procedimentos, incluindo então os custos gerados pelas consultas, exames, internações e consultas farmacêuticas. Neste caso, conforme tabela 13, o grupo intervenção gastaria R\$ 6,09 a menos por dia nos primeiros seis meses, R\$0,59 a mais por dia nos seis meses finais. E no total de um ano, gastaria R\$1,93 a menos que o grupo controle, o que significa

uma economia de R\$ 704,45 em um ano (365 dias) para quarenta pacientes, ou seja, uma economia de R\$ 17,61 por paciente por ano.

Não foi observada diferença significativa de custos entre os grupos. Observou-se ainda, uma diminuição significativa de custos para ambos os grupos controle e intervenção, quando comparamos os primeiros e os últimos seis meses de estudo (P=0,002).

Tabela 13- Custos (R\$) final por dia sem considerar os procedimentos para os grupos controle e intervenção, ambos com n=40 pacientes HIV-positivo do Hospital Dia.

Período	GRUPO CONTROLE			GRUPO INTERVENÇÃO		
	6 m (i)	6 m (f)	<i>Final</i>	6 m (i)	6 m (f)	<i>Final</i>
Custo final/ dia (R\$) sem procedimentos	86,39	52,08 ^a	68,56	80,30	52,67 ^a	66,63
Média(R\$ ±DP)	2,16±2,19	1,30±1,16	1,71±1,20	2,01±1,53	1,32±1,09	1,67±1,17
Mediana	1,45	0,99	1,32	1,43	1,09	1,39

6m(i)-6 meses iniciais. 6m (f)- 6 meses finais; a – comparação entre os custos dos primeiros e dos últimos seis meses de estudo – P=0,002 de acordo com o teste ANOVA para medidas repetidas.

4.5. Análises econômicas

No período de um ano, o grupo intervenção apresentou melhores resultados quando comparado ao grupo controle (não significativos), para os desfechos: ausência de coinfeções, carga viral <50 cópias/mL, CD4+>350

células/mm³ e CD4+>500 células/mm³.

Nos desfechos de custo, o grupo intervenção apresentou custos menores para consultas, exames e internações, e também para custo total desconsiderando-se os procedimentos, no período de um ano de estudo.

Para estes desfechos, portanto, a realização do acompanhamento farmacoterapêutico é dominante (mais barato e mais efetivo), não sendo necessária nenhuma análise adicional para se chegar a esta conclusão.

Entretanto, nos casos nos quais, um dos grupos apresentou melhores resultados de efetividade e piores resultados de custo em um ano de estudo, foi realizada análise de custo-efetividade, para se calcular a razão de custo incremental (RCEi) para cada desfecho atingido.

Análise de custo-efetividade

No caso dos procedimentos e dos custos totais, o grupo intervenção gerou custos maiores quando comparados ao grupo controle, o que exige a realização de uma análise de custo-efetividade para verificar o valor que deve ser investido para se ter um desfecho positivo, para que os gestores da saúde possam decidir se o investimento adicional vale pelo desfecho alcançado.

A primeira análise considerou o custo gerado por dia, em um período de um ano, pelos pacientes do grupo intervenção e controle, com procedimentos, relacionando-o com os diferentes desfechos clínicos que tiveram resultados melhores no grupo intervenção quando comparado ao grupo intervenção também

no período de um ano: carga viral <50 cópias/mL, ausência de coinfeções, CD4+ >350 células/mm³ e CD4+ >500 células/mm³, conforme Quadros 6 a 9. Foi realizada a mesma análise em relação aos custos finais gerados por dia por cada um dos grupos, conforme Quadros 10 a 13.

Quadro 6- Cálculo da Razão de Custo Incremental (RCEi) para custos com procedimentos e desfecho de carga viral < 50 cópias/ mL entre os grupos

Cálculo da Razão Custo Incremental (RCEi): Custo A- Custo B/ Efetividade A- Efetividade B

Considerando os 40 pacientes de cada grupo:

Cálculo da Razão Custo Incremental (RCEi): $19,29 - 8,32 / 30 - 25 = R\$ 2,194$ por dia para cada paciente adicional com carga viral <50 cópias/ mL

Custo A= custo por dia do grupo intervenção com procedimentos (R\$)

Custo B= custo por dia do grupo controle com procedimentos (R\$)

Efetividade A= número de pacientes com carga viral <50 cópias/ mL no grupo intervenção

Efetividade B= número de pacientes com carga viral <50 cópias/ mL no grupo controle

Este resultado indica que um gasto adicional com procedimentos de R\$2,194 por dia seria necessário para que fosse atingido cada desfecho adicional de carga viral <50 cópias/mL, o que corresponde a um investimento de R\$800,81 por ano. Isto significa que para obter 5 desfechos adicionais de carga viral <50 cópias/mL, observados no grupo intervenção, seria necessário um investimento adicional em procedimentos de R\$4004,05 por ano.

Quadro 7- Cálculo da Razão de Custo Incremental (RCEi) para custos com procedimentos e desfecho de ausência de coinfeção entre os grupos

Cálculo da Razão Custo Incremental (RCEi): Custo A- Custo B/ Efetividade A- Efetividade B

Considerando os 40 pacientes de cada grupo:

Cálculo da Razão Custo Incremental (RCEi): $19,29-8,32 / 27-25 =$ R\$ 5,485 por dia para cada paciente adicional com ausência de coinfeção

Custo A= custo por dia do grupo intervenção com procedimentos (R\$)

Custo B= custo por dia do grupo controle com procedimentos (R\$)

Efetividade A= número de pacientes com ausência de coinfeção no grupo intervenção

Efetividade B= número de pacientes com ausência de coinfeção no grupo controle

Este resultado indica que um gasto adicional com procedimentos de R\$5,485 por dia seria necessário para que fosse atingido cada desfecho adicional de ausência de coinfeção, o que corresponde a um investimento de R\$2002,025 por ano. Isto significa que para obter 2 desfechos adicionais de ausência de coinfeção, observados no grupo intervenção, seria necessário um investimento adicional em procedimentos de R\$4004,05 por ano.

Quadro 8- Cálculo da Razão de Custo Incremental (RCEi) para custos com procedimentos e desfecho de CD4+ >350 células/ mm³ entre os grupos

Cálculo da Razão Custo Incremental (RCEi): Custo A- Custo B/ Efetividade A- Efetividade B

Considerando os 40 pacientes de cada grupo:

Cálculo da Razão Custo Incremental (RCEi): $19,29-8,32 / 20-19 =$ R\$ 10,97 por dia para cada paciente adicional com CD4+>350 células/ mm³

Custo A= custo por dia do grupo intervenção com procedimentos (R\$)

Custo B= custo por dia do grupo controle com procedimentos (R\$)

Efetividade A= número de de pacientes com CD4+ >350 células/ mm³ no grupo intervenção

Efetividade B= número de de pacientes com CD4+ >350 células/ mm³ no grupo controle

Este resultado indica que um gasto adicional com procedimentos de R\$10,97 por dia seria necessário para que fosse atingido cada desfecho adicional de CD4+ >350 células/ mm³, o que corresponde a um investimento de R\$4004,05 por ano. Isto significa que para obter 1 desfecho adicional de CD4+ >350 células/ mm³, observado no grupo intervenção, seria necessário um investimento adicional em procedimentos de R\$4004,05 por ano.

Quadro 9- Cálculo da Razão de Custo Incremental (RCEi) para custos com procedimentos e desfecho de CD4+ >500 células/ mm³ entre os grupos

Cálculo da Razão Custo Incremental (RCEi): Custo A- Custo B/ Efetividade A- Efetividade B

Considerando os 40 pacientes de cada grupo:

Cálculo da Razão Custo Incremental (RCEi): $19,29-8,32 / 9-6 = R\$ 3,65666$ por dia para cada paciente adicional com CD4+>500 células/ mm³

Custo A= custo por dia do grupo intervenção com procedimentos (R\$)

Custo B= custo por dia do grupo controle com procedimentos (R\$)

Efetividade A= número de pacientes com CD4+ >500 células/ mm³ no grupo intervenção

Efetividade B= número de pacientes com CD4+ >500 células/ mm³ no grupo controle

Este resultado indica que um gasto adicional com procedimentos de R\$3,656666 por dia seria necessário para que fosse atingido cada desfecho adicional de CD4+ >500 células/ mm³, o que corresponde a um investimento de R\$1334,683 por ano. Isto significa que para obter 3 desfechos adicionais de CD4+ >500 células/ mm³, observados no grupo intervenção, seria necessário um investimento adicional em procedimentos de R\$4004,05 por ano.

Quadro 10- Cálculo da Razão de Custo Incremental (RCEi) para custos totais e desfecho de carga viral < 50 cópias/ mL entre os grupos controle e intervenção

Cálculo da Razão Custo Incremental (RCEi): Custo A- Custo B/ Efetividade A- Efetividade B

Considerando os 40 pacientes de cada grupo:

Cálculo da Razão Custo Incremental (RCEi): $85,92-76,88 / 30-25= R\$ 1,808$ por dia para cada paciente adicional com carga viral <50 cópias/ mL

Custo A= custo total por dia do grupo intervenção (R\$)

Custo B= custo total por dia do grupo controle (R\$)

Efetividade A= número de pacientes com carga viral <50 cópias/ mL no grupo intervenção

Efetividade B= número de pacientes com carga viral <50 cópias/ mL no grupo controle

Este resultado indica que um gasto adicional com custos totais de R\$1,808 por dia seria necessário para que fosse atingido cada desfecho adicional de carga viral <50 cópias/ mL, o que corresponde a um investimento de R\$659,92 por ano. Isto significa que para obter 5 desfechos adicionais de carga viral <50 cópias/mL,

observados no grupo intervenção, seria necessário um investimento adicional em custos totais de R\$3299,6 por ano.

Quadro 11- Cálculo da Razão de Custo Incremental (RCEi) para custos totais e desfecho de ausência de coinfeção entre os grupos controle e intervenção

Cálculo da Razão Custo Incremental (RCEi): Custo A- Custo B/ Efetividade A- Efetividade B

Considerando os 40 pacientes de cada grupo:

Cálculo da Razão Custo Incremental (RCEi): $85,92 - 76,88 / 27-25 = R\$ 4,52$ por dia para cada paciente adicional com ausência de coinfeção

Custo A= custo total por dia do grupo intervenção (R\$)

Custo B= custo total por dia do grupo controle (R\$)

Efetividade A= número de pacientes com ausência de coinfeção no grupo intervenção

Efetividade B= número de pacientes com ausência de coinfeção no grupo controle

Este resultado indica que um gasto adicional com custos totais de R\$4,52 por dia seria necessário para que fosse atingido cada desfecho adicional de ausência de coinfeção, o que corresponde a um investimento de R\$1649,80 por ano. Isto significa que para obter 2 desfechos adicionais de ausência de coinfeção, observados no grupo intervenção, seria necessário um investimento adicional em custos totais de R\$3299,60 por ano.

Quadro 12- Cálculo da Razão de Custo Incremental (RCEi) para custos totais e desfecho de CD4+ >350 células/ mm³ entre os grupos controle e intervenção

Cálculo da Razão Custo Incremental (RCEi): Custo A- Custo B/ Efetividade A- Efetividade B

Considerando os 40 pacientes de cada grupo:

Cálculo da Razão Custo Incremental (RCEi): $85,92 - 76,88 / 20-19 = R\$ 9,04$ por dia para cada paciente adicional com $CD4+ >350$ células/ mm^3

Custo A= custo total por dia do grupo intervenção (R\$)

Custo B= custo total por dia do grupo controle (R\$)

Efetividade A= número de pacientes com $CD4+ >350$ células/ mm^3 no grupo intervenção

Efetividade B= número de pacientes com $CD4+ >350$ células/ mm^3 no grupo controle

Este resultado indica que um gasto adicional com custos totais de R\$9,04 por dia seria necessário para que fosse atingido cada desfecho adicional de $CD4+ >350$ células/ mm^3 , o que corresponde a um investimento de R\$3299,60 por ano. Isto significa que para obter 1 desfecho adicional de $CD4+ >350$ células/ mm^3 , observado no grupo intervenção, seria necessário um investimento adicional em custos totais de R\$3299,60 por ano.

Quadro 13- Cálculo da Razão de Custo Incremental (RCEi) para custos totais e desfecho de $CD4+ >500$ células/ mm^3 entre os grupos controle e intervenção

Cálculo da Razão Custo Incremental (RCEi): Custo A- Custo B/ Efetividade A- Efetividade B

Considerando os 40 pacientes de cada grupo:

Cálculo da Razão Custo Incremental (RCEi): $85,92 - 76,88 / 9-6 = R\$ 3,013333$ por dia para cada paciente adicional com $CD4+ >500$ células/ mm^3

Custo A= custo total por dia do grupo intervenção (R\$)

Custo B= custo total por dia do grupo controle (R\$)

Efetividade A= número de pacientes com $CD4+ >500$ células/ mm^3 no grupo intervenção

Efetividade B= número de pacientes com CD4+ >500 células/ mm³ no grupo controle

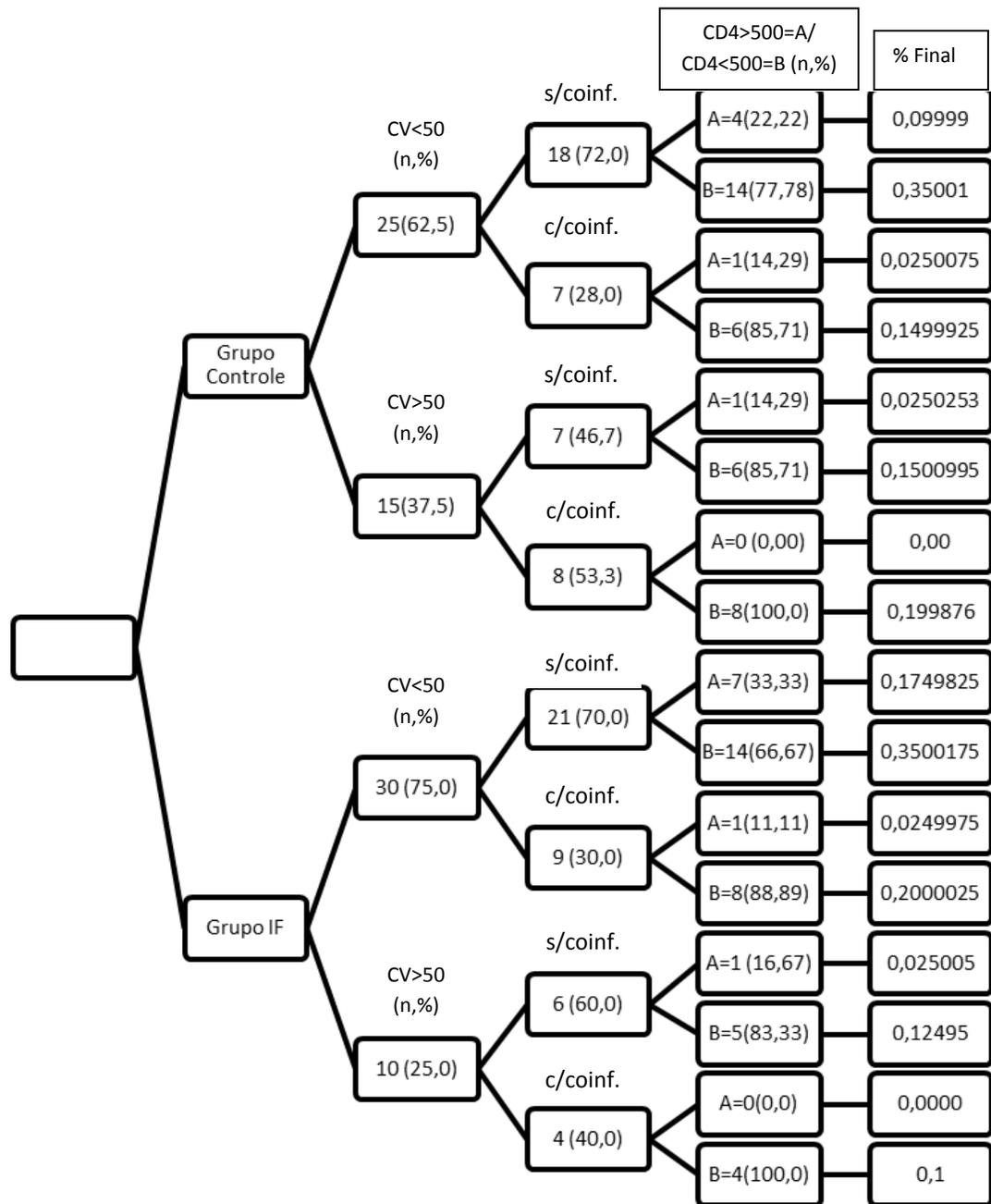
Este resultado indica que um gasto adicional com custos totais de R\$3,013333 por dia seria necessário para que fosse atingido cada desfecho adicional de CD4+>500 células/ mm³, o que corresponde a um investimento de R\$1099,8666 por ano. Isto significa que para obter 3 desfechos adicionais de CD4+ >500 células/ mm³, observados no grupo intervenção, seria necessário um investimento adicional em custos totais de R\$3299,60 por ano.

Pode-se ainda, realizar a análise de custo-efetividade, relacionando o custo total e o custo com procedimentos gerado por cada grupo, e o número de desfechos de resposta imune ideal, caracterizada por carga viral <50 cópias/ mL, ausência de coinfeção e CD4+>500 células/mm³, utilizando-se o modelo de árvore de decisão (Figura 3).

Custo total: *Para 40 pacientes: 85,92-76,88/ 7-4= 3,013333 R\$ por dia (R\$1099,8666 por ano) para cada paciente adicional com CV<50 cópias/mL, ausência de coinfeção e CD4+>500 células/mm³*

Procedimentos: *Para 40 pacientes: 19,29-8,32/ 7-4= 3,65666 R\$ por dia (R\$1334,683 por ano) para cada paciente adicional com CV<50 cópias/mL, ausência de coinfeção e CD4+>500 células/mm³*

Isto significa que para obter os 3 desfechos adicionais de resposta imune ideal, observados no grupo intervenção, seria necessário um investimento adicional em custos totais e procedimentos de R\$3299,60 e R\$ 4004,05 por ano, respectivamente.



*IF= Intervenção

Figura 3- Arvore de decisão para determinação do número de pacientes que apresentaram resposta imune ideal (carga viral <50 cópias/ mL, ausência de coinfecção e CD4+>500 células/mm³) nos grupos intervenção e controle.

Análise de custo-minimização

Nos casos nos quais os resultados de efetividade foram iguais entre os grupos intervenção e controle, mas os custos foram diferentes, foi realizada a análise de custo-minimização, para comparar os custos entre os grupos.

No período de um ano, não foi observada diferença entre os grupos intervenção e controle em relação à porcentagem de pacientes com CD4+ > 200 células/ mm³, entretanto foi observada diferença de custos entre os grupos. Neste caso, pode-se realizar uma análise de custo-minimização que tem como objetivo apenas identificar a diferença de custos entre os grupos. Em relação a consultas, exames laboratoriais e internações, observa-se que o grupo intervenção gastou menos por dia que o grupo controle, assim como quando consideramos o custo final sem os procedimentos. Entretanto, quando analisamos os custos com os procedimentos e custo final considerando os procedimentos, concluímos que o grupo controle gastou menos por dia que o grupo intervenção (Tabela 14).

Tabela 14- Diferença de custos diários no período de um ano, entre grupos controle e intervenção, ambos com n=40 pacientes HIV-positivo do Hospital Dia.

	Custos dos grupos por dia em um ano de estudo		Diferença de custos entre os grupos (custo GC-GI)
	Grupo Controle	Grupo Intervenção	
Consultas	12,54	11,94	0,6
Exames laboratoriais	52,80	48,62	4,18

Procedimentos	8,32	19,29	-10,97
Internações	3,22	3,05	0,17
Custo final	76,88	85,92	-9,04
Custo final sem procedimentos	68,56	66,63	1,93

*GI: grupo intervenção. GC: grupo controle.

Análise de custo-benefício

Foi realizada também a análise para a determinação do custo-benefício da realização do acompanhamento farmacoterapêutico, calculado através da equação: Benefícios (R\$)/ Custos (R\$).

Considerando os resultados obtidos, o custo com os honorários farmacêuticos foi de R\$3,02 por dia para o grupo intervenção para o período de um ano de estudo. Já os benefícios associados ao acompanhamento farmacoterapêutico podem ser calculados diminuindo-se o valor gasto por dia pelo grupo controle pelo valor gasto por dia pelo grupo intervenção (sem considerar o gasto associado à realização do acompanhamento farmacoterapêutico). Obtém-se então a equação: $76,88 - (85,92 - 3,02) / 3,02 = -1,99$, o que significa que para cada R\$1,00 gasto com o acompanhamento farmacoterapêutico, obtém-se R\$1,99 de prejuízo.

Quando consideramos os custos finais não incluindo os procedimentos:
 $68,56 - (66,63 - 3,02) / 3,02 = 1,64$, o que significa que para cada R\$1,00 gasto com o acompanhamento farmacoterapêutico, obteve-se um benefício de R\$1,64.

E finalmente foi verificada a presença de correlação entre o custo diário total gerado pelos pacientes com a diminuição de PFTs durante o estudo e com o número de intervenções farmacêuticas realizadas durante o estudo.

Correlação custos com problemas farmacoterapêuticos (PFTs)

Não foi verificada nenhuma relação entre o custo diário total gerado pelos pacientes, e a diminuição de PFTs durante o estudo (P=0,7187/ correlação R=0,05876, de acordo com o teste coeficiente de correlação linear de Spearman).

Correlação custos com intervenções farmacêuticas

Não foi verificada nenhuma relação entre os custos e o número de intervenções farmacêuticas aos quais os pacientes foram submetidos (P=0,4357/ correlação R=-0,12676 de acordo com o teste coeficiente de correlação linear de Spearman).

5. DISCUSSÃO

De acordo com o Boletim Epidemiológico SIDA e DST (Doenças sexualmente transmissíveis) de 2011, observa-se que no Brasil, a maior proporção (24,8%) de casos de SIDA notificados em 2010 encontram-se entre 40 e 49 anos de idade. Entre 1998 e 2010, observou-se um aumento da taxa de incidência de casos de SIDA nas faixas etárias de 05 a 12, de 50 a 59, e acima de 60 anos (77). Os resultados apresentados neste trabalho demonstram que a maioria dos pacientes (32; 40%) tinha entre 40 e 49 anos, o que está de acordo com os dados do Boletim. Não foi possível fazer qualquer observação em relação às faixas etárias de 05 a 12 e acima de 60 anos, pois estes pacientes não foram incluídos no estudo.

No período de 1980 a junho de 2011, foram notificados no Brasil um total de 397.662 (65,4%) casos de SIDA no sexo masculino e 210.538 (34,6%) casos no sexo feminino. A razão de sexo, que era de 40 homens para cada mulher com SIDA no ano de 1983, chega a 1,7 homens para cada caso em mulheres no ano de 2010 (77). Estes dados estão de acordo com o presente trabalho que incluiu 50 homens (62,5%) e 30 mulheres (37,5%), ou seja uma razão de 1,7 homens para cada mulher.

Segundo raça/cor no ano de 2010, 49,6% dos casos notificados no Brasil são brancos; 38,6% pardos; 10,8% pretos; 8,1%, amarelos; 0,4% indígenas e 0,5% ignorados (77). No presente estudo também foi identificada maior porcentagem de

brancos, seguido de pardos e pretos. Não foram incluídos no trabalho indígenas ou amarelos.

Observa-se ainda que em ambos os grupos se encontram pacientes que foram diagnosticados com HIV em média há mais de sete anos, e que estão em tratamento em média há seis anos. Estas características estão de acordo com as características da população atendida pelo Hospital Dia da UNICAMP, que inclui pacientes que anteriormente eram atendidos em ambulatórios, mas que por apresentarem progressão da doença e dificuldade de adesão ao tratamento, foram encaminhados para o Hospital Dia.

Pacientes obesos não foram incluídos no estudo porque a obesidade poderia interferir não só na clínica como também na economia destes pacientes, gerando um importante viés. A relação entre o excesso de peso e a ocorrência de doenças cardiovasculares está bem descrita para a população em geral (93,94), mas pouca informação existe relacionada aos pacientes HIV- positivo. De acordo com alguns estudos, as altas taxas de hiperlipidemia, hipertensão e resistência à insulina entre pacientes HIV-positivo (95-98) podem também estar relacionadas ao excesso de peso. Entretanto, o aumento destas complicações médicas pode também estar associado ao uso de certos medicamentos anti-retrovirais, incluindo os inibidores de protease. Além das consequências para a saúde, estas comorbidades impactam nos custos na saúde; as complicações associadas com a obesidade são responsáveis por aproximadamente 10% do total de despesas médicas nos EUA com a população total. Aplicando estes custos estimados para os pacientes HIV-

positivo, considerando que 46% e 16% do 1,1 milhão de pacientes HIV-positivo nos EUA estejam com sobrepeso ou sejam obesos, respectivamente, isto resultaria em um custo adicional de US\$250 milhões por ano em custo com pacientes HIV-positivo (99).

Também não foram incluídos no estudo, pacientes com mais de sessenta anos, pois é sabido que maiores taxas de mortalidade têm sido observadas em pacientes com maior duração da infecção, e maior progressão da doença tem sido verificada em pacientes idosos, quando comparado aos jovens (100).

E finalmente, não foram incluídas grávidas porque o tratamento anti-retroviral a qual elas são submetidas é diferente, incluindo, por exemplo, uso do anti-retroviral nevirapina em substituição ao efavirenz, que é teratogênico. E além disto, sabe-se que as alterações fisiológicas que ocorrem durante a gestação podem afetar a cinética da absorção, distribuição, biotransformação e eliminação dos medicamentos, alterando potencialmente a susceptibilidade da gestante à toxicidade aos diferentes fármacos (101).

As razões para descontinuação dos pacientes do estudo foram: gestação; ausência de realização de consulta farmacêutica dentro de seis meses após a primeira consulta farmacêutica, já que neste caso fica inviável associar a realização da consulta farmacêutica com possíveis alterações no quadro clínico do paciente e nos custos gerados por ele; transferência para outros hospitais, devido à mudança de cidade ou alteração do quadro da doença do paciente; abandono

do tratamento no Hospital Dia, que ocorre quando o paciente decide não comparecer mais às consultas, apesar da orientação da equipe médica e das tentativas de contato com o paciente; e ainda pacientes que ainda não finalizaram o período de um ano de estudo, e continuam sendo acompanhados no Hospital Dia. De acordo com a literatura (102), existem informações divergentes sobre o grau de retenção dos pacientes HIV-positivo, o que demonstra a necessidade de estudos epidemiológicos locais. Portanto, cuidado deve ser tomado ao se extrapolar estes dados. Os fatores associados à baixa retenção de pacientes são geralmente fatores estruturais, como ausência de transporte, pobreza, responsabilidades no trabalho e na família. Associação entre fatores psicossociais e comportamentais dos pacientes não está bem documentado (102). No Hospital Dia, os pacientes tem acesso a transporte gratuito para comparecer às consultas, o que, portanto não é o principal fator associado ao abandono do tratamento. Já os outros fatores como a pobreza, e responsabilidades podem ser os motivos principais da não retenção.

Observa-se que não houve registro de óbito durante o estudo, o que está de acordo com dados sobre HIV/SIDA, que demonstram diminuições no coeficiente de mortalidade. De acordo com o Boletim Epidemiológico de HIV e DST, no Brasil, no período de 1980 a 2010, ocorreram 241.469 óbitos tendo como causa básica a SIDA. No ano de 2010, ocorreram 11.965 óbitos no Brasil. Com relação ao coeficiente de mortalidade por SIDA, para o ano de 2010, o coeficiente bruto de mortalidade no Brasil foi de 6,3/100.000 habitantes. Utilizando como base a população brasileira do ano 2000, o coeficiente de mortalidade padronizado para o

ano de 2010 foi de 5.6/100.000 habitantes, que corresponde a uma redução de 11,1% nos últimos 10 anos (77).

Para garantir a homogeneidade entre os grupos controle e intervenção, os pacientes foram emparelhados considerando com a contagem de linfócitos T-CD4+ e o gênero. Observou-se que os grupos apresentaram características semelhantes sem diferenças estatísticas significativas em relação à idade, gênero, etnia, tempo de diagnóstico e de tratamento do HIV, número de comprimidos por dia, alteração da TARV nas primeiras quatro semanas, linfócitos T-CD4+ e carga viral iniciais, número de comorbidades e tipo de esquema de tratamento do HIV. A garantia desta homogeneidade entre os grupos é fator indispensável para que os resultados do estudo sejam confiáveis.

O número de comprimidos administrados por dia por paciente em ambos os grupos intervenção é bastante elevado (entre nove e onze comprimidos/ dia), o que se explica pelo fato de além da terapia anti-retroviral, estes pacientes terem que fazer tratamento e/ou profilaxia de infecções oportunistas, co-infecções e ainda tratar os eventos adversos causados pelos medicamentos. A grande quantidade de comprimidos ingerida por dia constitui um dos principais fatores responsáveis pela má adesão à terapêutica anti-retroviral (103).

Um estudo demonstrou uma associação significativa entre a não adesão e tempo de diagnóstico do HIV, o número de comprimidos por dia; uso de álcool e uso prévio de drogas ilícitas (103).

Uma boa alternativa para amenizar esse importante fator impeditivo da adesão consiste na associação de duas ou mais medicações em um único comprimido, tendo como exemplos no mercado atual o Biovir (associação de Lamivudina e Zidovudina) e o Kaletra (associação de Ritonavir com Lopinavir) (77).

A contagem inicial média de linfócitos T-CD4+ para ambos os grupos estava entre 280 e 300 células/ mm³, o que ilustra que a resposta imunológica dos pacientes estava bastante alterada, já que contagens <350 células/mm³ estão associadas a maior risco de progressão da SIDA (65,66). Entretanto, observa-se que em ambos os grupos, a maioria dos pacientes apresentava contagem inicial de linfócitos T-CD4+ > 200 células/ mm³, o que é bastante positivo, já que contagens menores que este valor estão associadas a risco ainda maior de progressão da doença (65,66).

A maioria dos pacientes de ambos os grupos apresentou carga viral <50 cópias/mL no início do estudo, o que é bastante positivo, já a quantificação da carga viral serve como marcador do risco de queda subsequente nas contagens T-CD4+, ou seja, a presença de carga viral elevada auxilia a prever a queda futura na contagem T-CD4+. Assim, quanto mais alta a carga viral, por exemplo, acima de 100.000 cópias/ml, mais rápida será a queda de T-CD4+ (59,65,66).

Os pacientes de ambos os grupos apresentaram média similar de comorbidades no início do estudo. A presença de comorbidades em pacientes HIV-positivo é bastante comum, sejam elas coinfeções como hepatite C e B,

infecções oportunistas como neurotoxoplasmose e citomegalovírus e ainda doenças resultantes do uso da terapia anti-retroviral, como hipertrigliceridemia e diabetes (77). Os resultados do estudo estão de acordo com estas informações, uma vez que as infecções mais presentes foram: hepatite C, neurotoxoplasmose, hipertrigliceridemia, tuberculose pulmonar e citomegalovírus. Além destas, foi também identificado no estudo, o tabagismo. A prevalência de fumantes entre pacientes vivendo com HIV/SIDA nos EUA é estimada em 50 a 70%, sendo três vezes maior que a média nacional de pacientes sem HIV (104,105), e portanto os dados deste trabalho estão de acordo com a literatura. Apesar de não ter sido identificado neste trabalho um número considerável de pacientes que utilizam álcool e drogas ilícitas, a literatura demonstra que a frequência de uso abusivo de álcool em pessoas convivendo com HIV é bastante elevada e variou de 8% a 41% (106-108). E um estudo recente estimou que dentre os 1,8 milhões de usuários de drogas injetáveis nos EUA, 16% são HIV-positivo (109). E por fim, foi identificada presença de hipotireoidismo em três pacientes do grupo intervenção. A relação entre terapia anti-retroviral e alterações da tireóide foram reportadas em muitos estudos de coorte. Estes estudos sugerem que há uma relação entre o hipotireoidismo e o uso do inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa (INNTR) efavirenz (EFV) (110-112). Dos três pacientes que apresentavam hipotireoidismo no começo do estudo, dois realmente estavam em uso de efavirenz.

Os esquemas de tratamento anti-retroviral utilizados por ambos os grupos inicialmente são ou esquemas de tratamento iniciais para o HIV de primeira

escolha como o zidovudina + lamivudina+ efavirenz (AZT+3TC+EFV) e zidovudina + lamivudina+ lopinavir associado ao ritonavir (AZT + 3TC+LPV/r), ou de segunda escolha como tenofovir + lamivudina+ efavirenz (TDF+3TC+EFV) e tenofovir + lamivudina+ lopinavir associado ao ritonavir (TDF+3TC+LPV/r) (77), demonstrando assim que apesar dos pacientes dos grupos intervenção e controle apresentarem em média um longo tempo de diagnóstico e de tratamento do HIV, não foram necessárias muitas alterações de terapia, que seriam necessárias por exemplo no caso de ocorrência de resistência viral.

Como a mudança de terapia anti-retroviral altera os resultados clínicos dos pacientes, foi necessário fazer um levantamento do número de pacientes que passou por alguma alteração dentro das primeiras quatro semanas de estudo. Não foi observada diferença estatística entre os grupos, indicando então que a alteração na terapia não foi um fator que tenha interferido nos resultados clínicos dos grupos.

Em relação às intervenções farmacêuticas, a maioria foi do tipo farmacêutico-paciente, e preventiva de erros de cumprimento da terapia, o que significa que houve necessidade de esclarecimento dos pacientes sobre a utilização dos medicamentos, especialmente sobre horário de administração, interações medicamentosas, importância da adesão e quantidade de comprimidos, o que pode contribuir para aumento da adesão dos pacientes à terapia. Hirsch et al. (80) demonstrou em um estudo de coorte com 2234 pacientes, que pacientes submetidos à atenção farmacêutica apresentaram maior adesão à terapia anti-retroviral que pacientes não submetidos à atenção farmacêutica.

Foi realizada a quantificação dos problemas farmacoterapêuticos (PFTs) identificados na primeira consulta farmacêutica e os PFTS identificados após um ano de estudo. Observou-se uma diminuição significativa para os PFTs totais, PFTs de segurança e necessidade, e uma diminuição não significativa para os PFTs de cumprimento de terapia e efetividade. Estes dados estão de acordo com a literatura, uma vez que estudos já demonstraram que intervenções realizadas por um profissional farmacêutico podem efetivamente identificar, resolver e prevenir PFTs (64,113). A quantidade de PFTs identificados inicialmente (208 PFTs) foi um pouco maior que as informações presentes na literatura. Mok e Minson (114) revisaram prospectivamente prontuários médicos de 71 pacientes HIV-positivo que receberam terapia anti-retroviral por 20 meses e identificaram 176 problemas relacionados aos medicamentos. Uma das possíveis razões desta diferença é que diferente do que foi feito no estudo citado, no presente estudo, a identificação de PFTs não foi realizada apenas através da revisão de prontuário, mas também através da entrevista com o paciente. Viktil e Blix (4) demonstraram que maior número PFTs é encontrado em pacientes que são entrevistados quando comparados a pacientes que estão passando apenas pelo tratamento médico usual.

O PFT mais encontrado no presente estudo foi o de segurança. Outros pesquisadores também identificaram alta frequência de problemas relacionados à dose inapropriada e à segurança (79,114, 115-117). Carcelero et al. (79) demonstraram que os problemas mais frequentes em pacientes HIV-positivo hospitalizados são combinações de medicamentos contra-indicadas ou não

recomendadas, e erros referentes à dose, ocorrendo em aproximadamente um em cinco pacientes. Durante quatro meses, Pastakia et al. (116) avaliaram prospectivamente erros de prescrição em 68 pacientes HIV-positivo hospitalizados e identificaram pelo menos um erro em 72% dos casos; e em 56% dos casos o erro tinha o potencial de causar desconforto moderado ou severo ou alteração clínica.

Apesar dos resultados positivos encontrados em relação ao número de PFTs antes e depois do acompanhamento farmacoterapêutico, que é uma das formas de se avaliar a otimização da terapia, os resultados clínicos também devem ser avaliados, já que fornecem evidência mais conclusiva sobre o impacto do acompanhamento farmacoterapêutico na terapia dos pacientes (4).

Nos desfechos de efetividade observou-se que no período de seis meses, o grupo intervenção apresentou, quando comparado ao grupo controle, apenas dois desfechos com melhores resultados: maior porcentagem de pacientes com ausência de coinfeções e com $CD4+ > 500$ células/ mm^3 .

No período de um ano, apesar de não ter sido observada diferença entre os grupos em relação à porcentagem de pacientes com $CD4+ > 200$ células/ mm^3 , em todos os outros desfechos, o grupo intervenção apresentou melhores resultados quando comparado ao grupo controle. Apesar das diferenças entre os grupos não serem significativas em relação a estatística, os pacientes do grupo intervenção apresentaram uma melhor resposta imunológica, quando comparado ao grupo controle ($CD4+ > 350$ células/ mm^3 ; $CD4+ > 500$ células/ mm^3 ; carga viral

<50 cópias/ mL e ausência de coinfeções), o que está relacionado com uma menor progressão da doença e menor risco de ocorrência de complicações, infecções oportunistas e co-infecções (59,65,66,77).

Observou-se considerando as consultas e exames laboratoriais que o grupo intervenção gerou menores custos diários em relação ao controle, tanto nos primeiros seis meses, e nos seis meses finais como no período total de um ano de estudo, apesar destas diferenças não serem significativas. Este resultado está de acordo com a literatura que demonstra que a realização da farmácia clínica em pacientes HIV positivo pode diminuir custos com consultas médicas. Borges et al. (118) demonstraram que um grupo de pacientes com diabetes 2 atendido pelo farmacêutico apresentou redução significativa no custo com visitas médicas de emergência, mas, maiores custos com consultas com médico da família, quando comparado a grupo não atendido pela farmacêutico. Horberg et al. (85) e McPherson-Baker et al. (119) também demonstraram que a presença do farmacêutico pode diminuir o número de consultas e portanto os custos, em pacientes HIV-positivo.

Em relação aos exames laboratoriais, não foram encontrados na literatura estudos que relacionem a realização da farmácia clínica com os custos com exames laboratoriais. Portanto, mais estudos com este enfoque devem ser realizados.

Em relação às internações o grupo intervenção gastou mais nos seis meses finais, quando comparado ao grupo controle, mas gastou menos nos primeiros

seis meses e no período total de um ano de estudo. Estas diferenças não apresentaram significância estatística. Alguns estudos já demonstraram que a farmácia clínica está relacionada à diminuição do número e custos de internações (119). Um estudo realizado em Taiwan demonstrou que a conduta adotada pelo farmacêutico de substituir a via endovenosa pela via oral para o uso de levofloxacina, diminuiu o tempo de hospitalização de 27,2 para 16,1 dias ($P=0,001$), diminuindo assim os custos para o Hospital (120). E ainda, um estudo realizado na China, identificou que o custo total com hospitalizações em um grupo intervenção foi significativamente menor que no grupo controle ($\$1442.3 \pm 684.9$ vs. $\$1729.6 \pm 773.7$, $P < 0.001$) (121). Entretanto, em um outro estudo com 76 pacientes pediátricos no grupo intervenção e 74 no grupo controle, não houve diferença estatística entre os custos com internação (122).

Em relação a procedimentos, nos últimos seis meses o grupo intervenção gastou menos que o grupo controle, mas nos primeiros seis meses e no total, o grupo intervenção gastou mais que o grupo controle. A diferença de custos ocorreu devido à realização de duas cirurgias de quadril por dois pacientes do grupo intervenção, cada uma com um custo de R\$1912,00, mas a diferença entre os grupos também não foi significativa. Não foram encontrados na literatura estudos que relacionem a realização da farmácia clínica com os custos com procedimentos. Portanto, mais estudos com este enfoque devem ser realizados.

Considerando todos os custos, inclusive os custos com o farmacêutico, nos primeiros seis meses e no total de um ano de estudo, o grupo intervenção gastou

mais que o grupo controle; mas gastou menos nos últimos seis meses. As diferenças não apresentaram significância estatística.

De acordo com metanálise, que analisou trinta e dois artigos sobre o impacto da farmácia clínica em pacientes HIV-positivo (83), a realização do acompanhamento farmacoterapêutico está associada à economia, uma vez que diminui o número de consultas médicas, o número de hospitalizações e consultas de emergência. Entretanto, nenhum destes estudos considera o custo gerado com procedimentos, que foi o que realmente fez com que os resultados fossem negativos, além do que muitos também não incluem os honorários do farmacêutico.

Tanto que se desconsiderarmos os custos com os procedimentos, o grupo intervenção gastaria menos por dia nos primeiros seis meses, nos seis meses finais, e no total de um ano de estudo, apesar da diferença não ser significativa.

Portanto, fica clara a necessidade de mais estudos que incluam os custos com procedimentos e exames, para que se possa compreender melhor a relação que existe entre o acompanhamento farmacoterapêutico com pacientes HIV-positivo e a economia.

Os custos gerados por ambos os grupos foram sempre maiores nos primeiros seis meses do que nos seis meses finais do estudo, com exceção dos procedimentos realizados pelo grupo controle, e esta diferença foi significativa.

Nos casos nos quais, um dos grupos apresentou melhores resultados de efetividade e piores resultados de custo em um ano de estudo, foi realizada

análise de custo-efetividade, para se calcular a razão de custo incremental (RCEi) para cada desfecho atingido.

Conclui-se de acordo com a análise de custo-efetividade, que seria necessário um investimento adicional por ano de R\$4004,05 em procedimentos ou R\$3299,60 em custos totais para se obter 5 desfechos adicionais de carga viral <50 cópias/mL; 2 desfechos adicionais de ausência de coinfeção; 1 desfecho adicional de CD4+>350 células/mm³, 3 desfechos adicionais de CD4+>500 células/mm³ e 3 desfechos adicionais de resposta imune ideal (carga viral <50 cópias/mL, ausência de coinfeção e CD4+>500 células/mm³).

A análise de custo-minimização demonstrou as diferenças de custos entre os grupos com consultas, exames laboratoriais, procedimentos, internações e custo total com e sem considerar os procedimentos, relacionando-os com o desfecho de CD4+>200 células/mm³, o que indica o valor gasto a mais para se obter o mesmo resultado. Em relação a consultas, exames laboratoriais e internações, observa-se que o grupo intervenção gastou menos por dia que o grupo controle, assim como quando consideramos o custo final sem os procedimentos. Entretanto, quando analisamos os custos com os procedimentos e custo final considerando os procedimentos, concluímos que o grupo controle gastou menos por dia que o grupo intervenção. Não foram encontradas na literatura análises de custo-minimização para o acompanhamento farmacoterapêutico.

Ao se realizar a análise de custo-benefício, foi identificada uma relação negativa, ou seja, em termos financeiros não foi benéfica a realização do

acompanhamento farmacoterapêutico, quando consideramos os custos totais incluindo os procedimentos. Este dado está em discordância com dados presentes na literatura. Segundo Brennan et al. (123) um investimento de US\$1.00 no acompanhamento farmacoterapêutico apresentou um retorno de US\$3.00.

De acordo com metanálise (13), 85% dos estudos descrevem impactos econômicos positivos do acompanhamento farmacoterapêutico. O custo benefício variou de 1.74:1–17.0:1, com uma média de 4.68:1.

Entretanto, cabe lembrar que nestes estudos não foram incluídos os custos com exames e procedimentos. Alguns estudos (32%) nem apresentavam um grupo de comparação (grupo controle) e muitos não consideraram o custo do serviço farmacêutico na análise econômica (52%) (13).

Desta forma, pode-se entender porque o presente trabalho apresentou resultados diferentes quando comparado a estudos da literatura.

Como as análises farmacoeconômicas não decidem as políticas médicas, mas sim desempenham um papel importante como uma das ferramentas na tomada de decisão (20), estes resultados podem ser usados para ajudar no processo de decisão, mas por si só não levam a nenhuma conclusão.

Este estudo apresenta algumas limitações. Não foi realizada a randomização dos pacientes, e sim a seleção aleatória dos mesmos no momento de inclusão no estudo; a equipe farmacêutica não era cega, ou seja, a equipe responsável pelo levantamento dos PFTs, intervenções farmacêuticas e custos, assim como por realizar as análises econômicas, foi a equipe que atendeu os pacientes. Os PFTs não foram contabilizados para o grupo controle, pois este não

foi atendido pelas farmacêuticas, e caso os PFTs fossem determinados apenas pela revisão do prontuário teria seu número subestimado (4) e portanto, não comparável. Poderia ter sido feita a consulta farmacêutica com os pacientes do grupo controle, apenas para identificar os PFTs, sem se realizar nenhuma intervenção, mas esta conduta não foi considerada ética. Além disto, não foram considerados os custos indiretos e intangíveis, apenas os diretos. E a maior limitação foi a impossibilidade da realização do levantamento dos custos associados ao uso de medicamentos entre os grupos. Isto porque nos prontuários médicos as informações sobre uso de medicamentos estava incompleta. Não foi possível através da revisão dos prontuários identificar os medicamentos, a dose, a posologia e a via de administração.

Muitos estudos analisam os custos gerados com medicamentos (15, 19,83,84,85), já que eles contribuem de modo expressivo para os elevados custos, especialmente no contexto da assistência hospitalar, cujo percentual representa de 15 a 25% dos custos totais com saúde. No ano de 1997, cálculos de administradores, apontaram que estes agentes representaram 35% da conta hospitalar, perdendo apenas para as diárias que giram em torno de 50% (29).

Em estudo realizado no Hospital Maine Medical Center, com a finalidade de orientar o uso de antibióticos, o farmacêutico fez 74 sugestões. Destas, 23 (31%) envolveram alterações do medicamento para a via oral; 31 (42%) sugeriram alteração no regime ou dose, menos de 7 (10%) recomendaram suspender a terapia com antibiótico e 13 (18%) foram relacionadas a pedidos de exames de

laboratórios. Aproximadamente 63 (85%) de todas as sugestões foram implementadas, sendo que a maioria envolveu alteração do antibiótico, regime de dose ou via de administração. O custo com antibiótico foi reduzido devido, em grande parte, à substituição de formulação parenteral pela oral, gerando uma economia de cerca de US\$400,00 por paciente e diminuição do tempo de internação (18).

Uma economia importante poderia ter sido verificada em relação ao uso de medicamentos para tratamento de coinfeções, já que o grupo intervenção apresentou menor número de coinfeções durante o período quando comparado ao grupo controle, o que pode ser explicado pelo maior número de pacientes com $CD4 > 350$ células/mm³ e > 500 células/mm³ no grupo intervenção. O custo com medicamentos, decorrente da ocorrência de coinfeções é bastante elevado, o que poderia até sobrepor os custos extras que o grupo intervenção gerou.

Como exemplo pode-se citar como coinfeção a tuberculose, que é uma das mais comuns em pacientes HIV-positivo, cujo tratamento, conforme padronizado pelo Ministério da Saúde consiste na combinação de rifampicina, isoniazida e pirazinamida por dois meses, seguido de quatro meses de rifampicina e isoniazida, com seis meses de tratamento total (77). De acordo com a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) (124), o custo do tratamento, apenas considerando os medicamentos, para um paciente pode ser estimado em R\$633,12.

Portanto existe a necessidade de realização de mais estudos nesta área de Farmácia Clínica, para que se possa realmente verificar o impacto econômico das mesmas (14).

6. CONCLUSÃO

Este trabalho demonstrou que o acompanhamento farmacoterapêutico por um período de um ano com pacientes HIV-positivo, foi capaz de diminuir o número total de problemas farmacoterapêuticos. Além disto, os pacientes do grupo intervenção apresentaram melhores desfechos de efetividade e menores custos com consultas, exames laboratoriais e internações, quando comparados ao grupo controle, apesar das diferenças não terem sido estatisticamente relevantes. As análises econômicas realizadas por si só não indicam a eficiência da realização do acompanhamento farmacoterapêutico, mas podem ser usadas como ferramentas para o processo de tomada de decisão. Portanto, a condução de mais estudos de farmacoeconomia voltados para a Farmácia Clínica é fundamental, para que análises mais abrangentes e fidedignas sejam obtidas.

7. REFERÊNCIAS

- 1) American College of Clinical Pharmacy. The Definition of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy*.2008;28(6):816-7.
- 2) Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm*.1990;47(3):533-43.
- 3) Pires CF, Costa MM, Angonesi D, Borges FP. Demanda del servicio de atención farmacéutica en una farmacia comunitaria privada. *Pharmacy Pract*. (Granada). 2006; 4(1): 34-7.
- 4) Viktil KK, Blix S. The Impact of Clinical Pharmacists on Drug-Related Problems and Clinical Outcomes. *Nordic Pharmacological Society. Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008, 102(3): 275-80.
- 5) Chisholm-Burns MA, Lee KJ, Spivey CA, Slack M, Herrier RN, Hall-Lipsy E, et al. US pharmacists' effect as team members on patient care: systematic review and meta-analyses. *Med Care*. 2010, 48(10):923-33..
- 6) Nunes PH, Pereira BM, Nominato JC, Albuquerque EM, Silva LFN, Castro IRS et al. Pharmaceutical intervention and prevention of drug related problems. *Rev. Bras. Cienc. Farm*. 2008; 44(4):691-9
- 7) Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):955-64.
- 8) Kopp BJ, Mrsan M, Erstad BL, DUBY JJ. Cost implications of and potential adverse events prevented by interventions of a critical care pharmacist. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(23):2483-7.

- 9) Stark RG, John J, Leidl R. Health care use and costs of adverse drug events emerging from outpatient treatment in Germany: a modelling approach. *BMC Health Serv Res.* 2011;11:9.
- 10) Strand LM, Cipolle RJ, Morley PC. Documenting the clinical pharmacists activities: Back to basics. *Drug Intell Clin Pharm.*, 1988, 22 (1):63-7.
- 11) Strand LM, Morley P, Cipolle R, Ramsey R, Lamsam G. Drug-related problems: their structure and function. *DICP.* 1990;24(11):1093–7.
- 12) Lada P, Delgado G Jr. Documentation of pharmacists' interventions in an emergency department and associated cost avoidance. *Am J Health Syst Pharm.* 2007; 64(1):63-8.
- 13) Schumock, TG, Butler MG, Meek PD, Vermeulen LC, Arondekar BV, Bauman JL. Evidence of the Economic Benefit of Clinical Pharmacy Services: 1996-2000. *Pharmacotherapy.* 2003; 23(1):113-32.
- 14) De Rijdt T, Willems L, Simoens S. Economic effects of clinical pharmacy interventions: a literature review. *Am J Health Syst Pharm.* 2008; 65(12):1161-72.
- 15) Bozek PS, Perdue BE, Bar-Din M, Weidle PJ. Effect of pharmacist interventions on medication use and cost in hospitalized patients with or without HIV infection. *Am J Health Syst Pharm.* 1988; 55(11):1151-5.
- 16) Paladino JA, Sperry HE, Backes JM, Gelber JA, Serrienne DJ, Cumbo TJ et al. Clinical and economical evaluation of oral ciprofloxacin after na abbreviated course of intravenous antibiotics. *Am J Med.* 1991; 91(5): 462-70.
- 17) Montazeri M, Cook DJ. Impact of a clinical pharmacist in a multidisciplinary intensive care unit. *Crit Care Med.* 1994; 22 (6): 1044-8.
- 18) Janknegt R, Meer JWM. Antimicrobial practice sequential therapy with intravenous and oral cephalosporins. *J. Antimicrob. Chemother.* 1994; 33(1). 169-77.

- 19) Lee A.J, Boro MS, Knapp KK, Meier JL, Korman NE. Clinical and Economic outcomes of pharmacists recommendation in a Veterans Affairs Medical center. Am. J. Health-Syst Pharm. Vol 59. 2002.
- 20) Areda CA, Bonizio RC, Freitas O. Pharmacoeconomy: an indispensable tool for the rationalization of health costs. Braz J Pharm Sci .2011; 47 (2): 231-40.
- 21) Médici, A.C. Economia e financiamento do setor saúde no Brasil: balanços e perspectivas do processo de descentralização. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 1994.
- 22) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva – SE. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento - AESD Núcleo Nacional de Economia da Saúde. Evolução dos Gastos do Ministério da Saúde com Medicamentos. Brasília: Ministério da Saúde, 2007. 33p.
- 23) Bombardier C, Eisenberg JM. Looking into the crystal ball : can we estimate the lifetime cost of rheumatoid arthritis? J Rheumatol. 1985; 12(2): 201-4.
- 24) Burner ST, Waldo DR, Mc Kusick. National health expenditures projections through 2030. Health Care Financ Rev. 1992; 14(1):1-29.
- 25) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva Subsecretaria de Planejamento e Orçamento. Plano Nacional de Saúde/PNS 2008/2009-2011. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 139 p.
- 26) Secoli SR, Padilha KG, Litvoc J, Maeda ST. Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. Ciênc. saúde coletiva. 2005; 10 (pp). 287-96.
- 27) Zanini AC, Farhat FCLG, Ribeiro E, Follador W. Farmacoeconomia: conceitos e aspectos operacionais. Rev bras ciênc farm. 2001; 37 (3), 225-37.

- 28) Del Nero CR. O que é economia em Saúde. In: Piola SF, Vianna SM (Orgs). Economia da Saúde: conceito e contribuição para a gestão de saúde. 3 ed. Brasília: IPEA; 19-30.
- 29) Ribeiro E, Secoli SR. Farmacoeconomia. In: Storpitis S, Mori AL, Yochiy A, Ribeiro E, Porta V. *Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008: 258-66.
- 30) Rascati KL. Medindo e estimando custos. In: Rascati KL. *Introdução à Farmacoeconomia*. Porto Alegre: Artmed; 2010: 29-44.
- 31) Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 2.ed. New York: Oxford University Press; 1997. 181 p.
- 32) Venturini F, Johson KA. Introduction to pharmacoeconomic principles and application in pharmacy practice. *Calif J Health Syst Pharm*. 2002; 14(1):6-14.
- 33) Jolicoeur LM, Jones-Grizzle AJ, Boyer JG. Guidelines for performing a pharmacoeconomic analysis. *Am J Hosp Pharm*. 1992; 49(7):1741-7.
- 34) Bootman JL, Townsend RJ, Mcghan WF. *Principles of Pharmacoeconomics*. 2.ed. Cincinnati: Harvey Whitney; 1996. 409 p.
- 35) Sacristán Del Castillo, JA. Farmacoeconomía y evaluación económica de medicamentos: introducción. In: Sacristán Del Castillo, JA, Llach XB, Rovira JF. *Farmacoeconomía: evaluación económica de medicamentos*. Madrid: Editores Médicos; 1995. 19-29.
- 36) Sacristán Del Castillo JA, Rovira J, Prieto L, Garcia- Alonso F. Evaluación económica en medicina. *Med Clin*. 2004; 122(10):379-82.
- 37) Robertson J, Lang D, Hill S. Use of pharmacoeconomics in prescribing research. Part 1: costs moving beyond the acquisition price for drugs. *J Clin Pharm Ther*.

2003; 28(1):73-9.

- 38) Ceará. Secretaria Estadual da Saúde. Farmacoeconomia: guia breve. Fortaleza: 2001. 56 p.
- 39) Villar FA. Evaluación económica aplicada a los medicamentos: características y metodología. In: Sacristán Del Castillo, JÁ, Llach XB, Rovira JF. Farmacoeconomía: evaluación económica de medicamentos. Madrid: Editores Médicos; 1995. 31-50.
- 40) Lewis MA, La Forgia GM, Sulvetta MB. Mensuring public hospital costs: empirical evidence from Dominican Republic. Soc Sci Med. 1996; 43(2):221-34.
- 41) Australia. Department of health and aged care. Guidelines for the pharmaceutical industry on preparation of submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee: including major submissions involving economic analyses, 1995.
- 42) Mankwin GN. Introdução à economia: princípios de micro e macroeconomia. 2.ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2001. 831 p.
- 43) Eisenberg JM. Clinical economics: a guide to economic analysis of clinical practices. JAMA. 1989; 262(20):2879-86.
- 44) BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. Avaliação Econômica em Saúde: desafios para gestão no Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 104 p.
- 45) Ugá MAD. Instrumentos de Avaliação Econômica dos Serviços de Saúde: alcances e limitações. In: Piola SF, Vianna SM (Orgs). Economia da Saúde: conceito e contribuição para a gestão da saúde. 3.ed. Brasília: IPEA; 2002. 209-26.
- 46) Brinsmead R, Hill S. Use of Pharmacoeconomics in prescribing research. Part 4: cost-utility analysis a useful tool? J Clin Pharm Ther. 2003; 28(4):339-46.

- 47) Carreira-Hueso FJ. Aplicación de los estudios farmacoeconômicos em el hospital. Med Clin. 1998; 111(9):347-53.
- 48) Drummond MF. Introducing economic and quality of life measurements into clinical studies. Ann Med. 2001; 33(5): 344-9.
- 49) Robinson R. Economic Evaluation and Health Care: what does it means?. BMJ. 1993; 307(6905): 670-3.
- 50) Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. BMJ. 1996; 313(7052): 275-83.
- 51) Walley T, Haycox A. Pharmacoeconomics: basic concepts and terminology. Br J Clin Pharmacol. 1997; 43(4): 343-8.
- 52) Pinto-Prades JL, Ortún-Rubio V, Puig-Junoy J. El Análisis coste-efectividad en sanidad. Aten Primaria. 2001; 27(4):275-8.
- 53) Lopert R, Lang DL, Hill SR. Use of Pharmaeconomics in prescribing research. Part 3: cost-effectiveness analysis- a technique for decision making at margin. J Clin Pharm Ther. 2003; 28(3): 243-9.
- 54) Detsky AS, Naglie IG. A clinician's guide to cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med. 1990; 113(2): 147-54.
- 55) Drummond MF. Guidelines for pharmacoeconomics studies: the ways forward. Pharmacoeconomics.1994; 6(6):493-7.
- 56) Rascati KL. Análise de custo-efetividade. In: Rascati KL. Introdução à Farmacoeconomia. Porto Alegre: Artmed; 2010: 67-86.
- 57) Walker D. Cost and cost-effectiveness guidelines: which ones to use? Health Policy Plann. 2001; 16(1):113-21.

- 58) Joint United Nations. Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). World Health Organization (WHO). AIDS epidemic update: December 2007. Geneva: UNAIDS/WHO; 2007.
- 59) Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 37-57.
- 60) Niu MT, Stein DS, Schnittman SM. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: review of pathogenesis and early treatment intervention in humans. *J Infect Dis.* 1993; 168 (6):1490-501.
- 61) Metroka CE, Cunningham-Rundles S, Pollack MS, Sonnabend JA, Davis JM, Gordon B et al. Generalized lymphadenopathy in homosexual men. *Ann Intern Med.* 1983; 99(5): 585-91.
- 62) Polk BF, Fox R, Brookmeyer R, Kanchanaraska S, Kaslow R, Visscher B, et al. Predictors of the acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men. *N Engl J Med.* 1987; 316(2): 61-6.
- 63) Ma A, Chen DM, Chau FM, Saberi P. Improving adherence and clinical outcomes through an HIV pharmacist's interventions. *AIDS Care.* 2010;22(10):1189–94.
- 64) Ruiz I, Olry A, Lopez MA, Prada JL, Causse M. Prospective, randomized, two-arm controlled study to evaluate two interventions to improve adherence to antiretroviral therapy in Spain. *Enferm Infec Micr Cl.* 2010;28(7):409-15.
- 65) Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med.* 2005;353(5):487–97.
- 66) Langford SE, Ananworanich J, Cooper DA. Predictors of disease progression in HIV infection: a review. *AIDS Res Ther.* 2007;4(11):1-14.

- 67) Archad S, Rothberg M, Rastergar DA, Spooner LM, Skiest D. Survey of Physician knowledge regarding antiretroviral medications in hospitals HIV-infected patients. *J Int AIDS Soc.* 2009;12(1):1-10.
- 68) Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators *N Engl J Med.* 1998; 338(13):853-60.
- 69) Horace, AE, Philips M. Identification and Prevention of Antiretroviral Medication Errors at an Academic Medical Center. *Hosp Pharm.* 2010;45(12):927-33
- 70) Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JS, Schooley RT, Jacobsen DM, et al. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society–USA panel . *Top HIV Med.* 2006;14(3):827-43.
- 71) Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med.* 2000;133(1):21-30.
- 72) Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Roberston M, Zolopa AR, Moss A. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS.* 2001;15(9):1181-3.
- 73) Éboli GP, Cavalcanti CR, Oliveira AG, Silva MAF, Quintão M (ed). Pesquisa da FioCruz sobre transmissão de HIV é campeã. *Pharmacia Brasileira.*2012; 84:65.
- 74) Wells BG, Dipiro JT, Schwinghammer TL, Hamilton CW. *Manual de Farmacoterapia.*6ed. Rio de Janeiro: Mcgraw Hill Companie; 2007. 412-21.
- 75) Brasil. Ministério da Saúde. CN-DST/ AIDS. Custos diretos no tratamento de AIDS no Brasil: Resumo Executivo Brasília. São Paulo: Ministério da Saúde, 1999.

- 76) México. Fundación Mexicana para la Salud . El financiamiento de las respuestas nacionales contra el Sida en América Latina y el Caribe y el flujo de financiamiento internacional: cuentas nacionales en VIH/Sida. México: Fundación Mexicana para la Salud; 2003.
- 77) Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico - Aids e DST. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. 159p.
- 78) Okie, S. Fighting HIV-Lessons from Brazil. *N Engl J Med.*2006.354(19):1977-81.
- 79) Carcelero E, Tuset M, Martin M, De Lazzari E, Codina C, Miró J, et al. Evaluation of antiretroviral-related errors and interventions by the clinical pharmacist in hospitalized HIV-infected patients. *HIV Med.* 2011;12(8):494-9.
- 80) Hirsch J, Gonzales M, Rosenquist A, Miller T, Gilmer T, Best B. Antiretroviral Therapy Adherence, Medication Use, and Health Care Costs During 3 Years of a Community Pharmacy Medication Therapy Management Program for Medi-Cal Beneficiaries with HIV/AIDS. *J Manage Care Pharm.* 2011;17(3):213–23.
- 81) March K, Mak M, Louie S. Effects of pharmacists' interventions on patient outcomes in an HIV primary care clinic. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(24):2574–8.
- 82) Mocroft A, Youle M, Moore A, Sabin CA, Madge S, Lepri AC et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. *AIDS.* 2001;15(2):185-94
- 83) Saberi P, Dong BJ, Johnson MO, Greenblatt RM, Cocohoba JM. The impact of HIV clinical pharmacists on HIV treatment outcomes: a systematic review. *Patient Prefer Adherence.* 2012;6:297-322.

- 84) Engles-Horton LL, Skowronski C, Mostashari F, Altice FL. Clinical Guidelines and Pharmacist Intervention Program for HIV-Infected Patients Requiring Granulocyte Colony-Stimulating Factor Therapy. *Pharmacotherapy*. 1999;19(3):356-62.
- 85) Horberg MA, Hurley LB, , Kinsman CJ, Quesenberry CP. Effect of clinical pharmacists on utilization of and clinical response to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 44(5):531-9
- 86) Zhu M, Guo D, Liu G, Pei F, Wang B, Wang D, et al. Exploration of clinical pharmacist management system and working model in China. *Pharm World Sci*. 2010;32(4):411–5.
- 87) King R, Fomundam H. Remodeling pharmaceutical care in Sub- Saharan Africa (SSA) amidst human resources challenges and the HIV/AIDS pandemic. *Int J Health Plann Manage*. 2010;25(1):30-48.
- 88) Brandão, A (ed). Qualificar a assistência farmacêutica no SUS. *Pharmacia Brasileira*. 2012; 84: 11.
- 89) Thompson Micromedex (banco de dados). Acessível: www.micromedex.com.
- 90) The Pharmacist's Work Group of Drug Therapy. Peters Institute of pharmaceutical care. Acessível: <http://www5.pharmacy.umn.edu/pclab/Lab%20Tools/Documents/pwdt.pdf>
- 91) DATASUS- SGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Acessível: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>.
- 92) Hospital de Clínicas- Hospital Dia. Acessível: <http://www.hc.unicamp.br/hospital-dia/hd.shtml>.

- 93) Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2005; 293(15):1861-7.
- 94) Wilson PWF, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002; 162(16):1867-72.
- 95) Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, D'Arminio Monforte et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients—association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS*. 2003; 17(8): 1179-93.
- 96) Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003; 349(21): 1993-2003.
- 97) Dubé MP. Disorders of glucose metabolism in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2000; 31(6): 1467-75.
- 98) Crum-Cianflone N, Roediger MP, Eberly L, Headd M, Marconi V, Ganesan A et al. Increasing Rates of Obesity among HIV-Infected Persons during the HIV Epidemic. *Plos One*; 5(4): 1-9.
- 99) Finkelstein EA, Fiebelkorn IC, Wang G (2003) National medical spending attributable to overweight and obesity: how much, and who's paying? *Health Aff (Millwood)*. 2003; Suppl Web Exclusives:W3-219-26.
- 100) Nguyen N, Holodniy M. HIV infection in the elderly. *Clin Interv Aging*. 2008; 3 (3):453-72.
- 101) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Antirretroviral em Gestantes: manual de bolso. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.172 p.

- 102) Geng EH, Nash D, Kambugu A, Zhang Y, Braitstein P, Christopoulos KA et al. Retention in Care Among HIV-Infected Patients in Resource-Limited Settings: Emerging Insights and New Directions. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2010;7(4):234-44.
- 103) Silva MCF, Ximenes RAA, Filho DBM, Arraes LWMS, Mendes M, Melo ACS, Fernandes PRM. Risk-factors for non-adherence to antiretroviral therapy. *Rev Inst Med trop SP.* 2009. 51(3):135-9.
- 104) Burkhalter JE, Springer CM, Chhabra R, Ostroff JS, Rapkin BD. Tobacco use and readiness to quit smoking in low-income HIV-infected persons. *Nicotine Tob Res.* 2005; 7(4):511–522.
- 105) Nahvi S, Cooperman NA. Review: the need for smoking cessation among HIV-positive smokers. *AIDS Educ Prev.* 2009; 21 Suppl(3):14–27.
- 106) Parsons JT, Rosof E, Mustanski B. Patient-related factors predicting HIV medication adherence among men and women with alcohol problems. *J Health Psychol.* 2007;12(2):357-70.
- 107) Kim TW, Palepu A, Cheng DM, Libman H, Saitz R, Samet JH. Factor associated with discontinuation of antiretroviral therapy in HIV-infected patients with alcohol problems. *AIDS Care.* 2007;19(8):1039-47.
- 108) Lefevre F, O'Leary B, Moran M, Mossar M, Yarnold PR, Martin GJ et al. Alcohol consumption among HIV-infected patients. *J Gen Intern Med.* 1995;10(8): 458-60.
- 109) Mathers BM, Degenhardt L, Phillips B, Wiessing L, Hickman M, Strathdee SA et al. Global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet.* 2008;372(9651): 1733-45.
- 110) Ketsamathi C, Jongjaroenprasert W, Chailurkit L O, Udomsubpayakul U, Kiertiburanakul S. Prevalence of thyroid dysfunction in Thai HIV-infected patients. *Curr HIV Res.* 2006; 4 (4): 463-7.

- 111) Madeddu G, Spanu A, Chessa F, Calia GM, Lovigu C, Solinas P et al. Thyroid function in human immunodeficiency virus patients treated with highly active antiretroviral therapy (HAART): a longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 64 (4): 375-83.
- 112) Nelson M, Powels T, Zeitlin A, Sen P, Scourfield A, Bower M et al. Thyroid dysfunction and relationship to antiretroviral therapy in HIV-positive individuals in HAART era. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 50 (1); 113-4.
- 113) Martin S, Wolters P, Calabrese S, Toledo-Tamula M, Wood L, Roby G, et al. The Antiretroviral Regimen Complexity Index. A Novel Method of Quantifying Regimen Complexity. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45(5):535-44.
- 114) Mok S, Minson Q. Drug-related problems in hospitalized patients with HIV infection. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(1):55-9.
- 115) Rastegar D, Knight A, Monolakis J. Antiretroviral medication errors among hospitalized patients with HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2006;43(7):933-8.
- 116) Pastakia S, Corbett A, Raasch R, Napravnik S, Correll T. Frequency of HIV-related medication errors and associated risk factors in hospitalized patients. *Ann Pharmacother*. 2008;42(4):491-7.
- 117) Misson J, Clark W, Kendall M. Therapeutic advances: protease inhibitors for the treatment of HIV-1 infection. *J Clin Pharm Ther*. 1997;22(2):109-17.
- 118) Borges APS, Guidoni CM, Freitas O, Pereira LRL. Economic evaluation of outpatients with type 2 diabetes mellitus assisted by a pharmaceutical care service. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2011;55(9): 686-91.

- 119) McPherson-Baker S, Malow RM, Penedo F, Jones DL, Schneiderman N, Klimas NG. Enhancing adherence to combination antiretroviral therapy in non-adherent HIV-positive men. *AIDS Care*. 2000;12(4):399-404.
- 120) Yen YH, Chen HY, Wuan-Jin L, Lin YM, Shen WC, Cheng KJ. Clinical and economic impact of a pharmacist-managed i.v.-to-p.o. conversion service for levofloxacin in Taiwan. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2012;50(2):136-41.
- 121) Shen J, Sun Q, Zhou X, Wei Y, Qi Y, Zhu J et al. Pharmacist interventions on antibiotic use in inpatients with respiratory tract infections in a Chinese hospital. *Int J Clin Pharm*. 2011;33(6):929-33.
- 122) Zhang C, Zhang L, Huang L, Luo R, Wen J. Clinical Pharmacists on Medical Care of Pediatric Inpatients: A Single-Center Randomized Controlled Trial. *Plos One*. 2012; 7(1): 1-8.
- 123) Brennan TA, Dollear TJ, Hu M, Matlin OS, Shrank WH, Choudhry NK et al. An integrated pharmacy-based program improved medication prescription and adherence rates in diabetes patients. *Health Affair*. 2012; 31(1):120-9.
- 124) Preços máximos de medicamentos por princípio ativo para compras públicas – monodrogas/ preços fábrica (PF) e preço máximo de venda ao governo (PMVG).
Acessível:
http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/de29e2004baf729293c5dbbc0f9d5b29/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2012-06-19.pdf?MOD=AJPERES

8. ANEXO 1

Parecer do Comitê de Ética, protocolo número 727/2009 (CAAE: 0581.0.146.00-09).

ANEXO I – Parecer do CEP da FCM/UNICAMP



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 25/08/09.
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 727/2009 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0581.0.146.000-09

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “EFEITO DA INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA NA IDENTIFICAÇÃO E RESOLUÇÃO DE PROBLEMAS RELACIONADOS AOS MEDICAMENTOS EM PACIENTES HIV-POSITIVOS”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Patrícia Moriel

INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 11/08/2009

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 25/08/10 (O formulário encontra-se no *site* acima)

II – OBJETIVOS

Os principais fatores relacionados a problemas de saúde a partir de medicamentos são erros de prescrição, dispensação, administração, entre outros, que por serem de relativa incidência constituem problemas graves de saúde pública. A prática da Atenção Farmacêutica/Farmácia Clínica pode evitar todos os problemas acima relacionados, pois ajuda na cura e/ou prevenção de uma doença, redução da sintomatologia do paciente, interrupção ou diminuição do processo patológico, enfim, auxilia no tratamento, detectando e evitando efeitos adversos e interações medicamentosas. Portanto o objetivo deste projeto é o acompanhamento farmacoterapêutico e orientação sobre o uso racional de medicamentos em pacientes com HIV realizando uma consulta farmacêutica, visando melhor adesão ao tratamento, qualidade de vida, a diminuição da resistência viral aos antiretrovirais e dos efeitos adversos/tóxicos dos medicamentos.

III - SUMÁRIO

A Política Nacional de Medicamentos preconiza a reorientação da assistência farmacêutica, de modo que esta não se restringe apenas à aquisição e à distribuição de medicamentos, mas sim a transformação do modelo de atenção prestada. Os princípios que norteiam o Sistema Único de Saúde são aspectos fundamentais para as ações de adesão em HIV/AIDS. Desde o surgimento da AIDS, o constante desenvolvimento de novos medicamentos vem prolongando e significativamente a vida dos portadores do HIV ao dificultar a multiplicação do vírus. O objetivo da terapia anti-retroviral é atingir o máximo de supressão na replicação do HIV, porém existe uma má adesão a estes medicamentos associada aos efeitos adversos/tóxicos e as interações medicamentosas. Portanto, o objetivo deste projeto é o acompanhamento farmacoterapêutico e orientação sobre o uso racional de medicamentos em pacientes com HIV realizando uma consulta farmacêutica, visando melhor adesão ao tratamento, qualidade de vida, a diminuição da resistência viral aos antiretrovirais e dos efeitos adversos/tóxicos dos medicamentos. Serão estudados pacientes do Hospital Dia da UNICAMP

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Teófilo Vieira de Camargo, 126
Cajuru Postal 6111
13083-987 Campinas - SP

PHONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br



(HC-UNICAMP, Campinas, Brasil). Os pacientes passarão por consulta farmacêutica seguindo o método Dader de acompanhamento farmacoterápico. Serão quantificados os Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRMs) antes e após as intervenções farmacêuticas, estas realizadas com o paciente e com a equipe clínica. Os PRMs serão classificados dependendo de sua necessidade, efetividade e segurança. Serão avaliados peso, CD4+, carga viral e hemoglobina antes e após a intervenção farmacêutica como parâmetros clínicos de melhora dos pacientes. Será avaliada a qualidade de vida dos pacientes antes e após a intervenção farmacêutica utilizando o instrumento de qualidade de vida direcionado para HIV/AIDS traduzido, adaptado e validado para pacientes HIV no Brasil. Neste contexto a contribuição deste projeto será a melhoria a adesão ao tratamento medicamentoso, podendo, conseqüentemente racionalizar o uso de recursos em medicamentos e tratamentos de co-morbidades causadas pela baixa adesão, além de eliminar ou reduzir a sintomatologia do paciente, interromper ou retardar o processo patológico, prevenir demais enfermidades ou sintomatologia, demonstrando assim a necessidade da implantação de um serviço de farmácia clínica no SUS.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Projeto de pesquisa bem elaborado com consistente referencial teórico, bem justificado e com objetivos bem definidos. A metodologia está bem estabelecida em relação ao número de sujeitos a serem avaliados, com critérios de inclusão e exclusão claros, acompanhamento farmacoterápico baseado em método consensual, internacional e aplicação de questionário de qualidade de vida validado. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido é claro e com garantias de sigilo das informações prestadas. O orçamento é mínimo e será absorvido pelo Departamento envolvido.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, bem como todos os anexos incluídos na pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito

9. APÊNDICE 1

Formulário usado para verificação dos dados da economia

Paciente: HC: _____ Inicial: _____ Sexo: ____ DN: __/__/__ (18- 60a) Pareado com (sigla e nHC): _____ Data da seleção: __/__/__

Revisão de prontuários – HD- Estudo de Farmácia Clínica

Etnia: _____ Procedência: _____ IMC: _____ kg/m2 (<30)

Data do diagnóstico: __/__/__ Data início do tto ARV: __/__/__ (>6 meses)

Faz uso de drogas? Não Sim Quais _____ Faz uso de álcool ? Não Sim freq _____

Período analisado: __/__/__ (1º cons.) a __/__/__ (6 meses) __/__/__ (1 ano)

Atendido no HD desde Consulta 1? Não Sim Doença psiquiátrica Não Sim

Presidiário Não Sim Pelo menos um retorno com o farmacêutico Não Sim

	CD4	Carga viral	Peso	Hb	MCV
Antes da IF	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__
6 meses pós IF	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__
1 ano pós IF	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__

- Afecções presentes (desde quando):

Consulta 1 __/__/__	Consulta 2 __/__/__	Consulta 3 __/__/__
__/__/__ - _____ _____	__/__/__ - _____ _____	__/__/__ - _____ _____

/ / - _____ _____ / / - _____ _____ / / - _____ _____ / / - _____ _____ / / - _____ _____	/ / - _____ _____ / / - _____ _____ / / - _____ _____ / / - _____ _____ / / - _____ _____	/ / - _____ _____ / / - _____ _____ / / - _____ _____ / / - _____ _____ / / - _____ _____
--	--	--

- Medicamentos em uso (dosagem, posologia):

CONSULTA 1 __/__/__

1. _____ - _____ - _____
2. _____ - _____ - _____
3. _____ - _____ - _____
4. _____ - _____ - _____
5. _____ - _____ - _____
6. _____ - _____ - _____

CONSULTA 2 __/__/__

1. _____ - _____ - _____
2. _____ - _____ - _____
3. _____ - _____ - _____
4. _____ - _____ - _____
5. _____ - _____ - _____
6. _____ - _____ - _____

CONSULTA 3 __/__/__

1. _____ - _____ - _____
2. _____ - _____ - _____
3. _____ - _____ - _____
4. _____ - _____ - _____
5. _____ - _____ - _____
6. _____ - _____ - _____

- Medicamentos prescritos (dosagem, posologia):

CONSULTA 1 __/__/__

1. _____ - _____ - _____
2. _____ - _____ - _____

- 3. _____ - _____ - _____
- 4. _____ - _____ - _____
- 5. _____ - _____ - _____
- 6. _____ - _____ - _____

CONSULTA 2 ___/___/___

- 1. _____ - _____ - _____
- 2. _____ - _____ - _____
- 3. _____ - _____ - _____
- 4. _____ - _____ - _____
- 5. _____ - _____ - _____
- 6. _____ - _____ - _____

CONSULTA 3 ___/___/___

- 1. _____ - _____ - _____
- 2. _____ - _____ - _____
- 3. _____ - _____ - _____
- 4. _____ - _____ - _____
- 5. _____ - _____ - _____
- 6. _____ - _____ - _____

PROCEDIMENTOS POSTERIORES A PRIMEIRA CONSULTA

1. Consultas médicas (data e se necessário o que foi feito)

- ___/___/___ - _____
- ___/___/___ - _____
- ___/___/___ - _____
- ___/___/___ - _____
- ___/___/___ - _____
- ___/___/___ - _____
- ___/___/___ - _____
- ___/___/___ - _____
- ___/___/___ - _____
- ___/___/___ - _____
- ___/___/___ - _____

4. Trocas de medicamentos (data, troca realizada e esquema final):

/ / - _____

/ / - _____

/ / - _____

/ / - _____

/ / - _____

/ / - _____

5. Novas comorbidades (data de início):

- _____ - / /
- _____ - / /
- _____ - / /
- _____ - / /
- _____ - / /
- _____ - / /
- _____ - / /
- _____ - / /
- _____ - / /

6. Procedimentos (data e procedimento):

/ / - _____
/ / - _____
/ / - _____
/ / - _____
/ / - _____
/ / - _____
/ / - _____
/ / - _____
/ / - _____

7. Internações (data e motivo da internação):

/ / - _____
/ / - _____
/ / - _____
/ / - _____
/ / - _____

10.ADENDO: ATIVIDADES REFERENTES AO PROJETO DE PESQUISA

Prêmios recebidos

- **Menção Honrosa na 6ª Semana de Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas/ UNICAMP (28 a 31/05/12).** Carnevale RC, Costa CGR, Zanin C, Braz NC, Pincinato EC, Mazzola PG, Moriel P. Cost effectiveness of of pharmacotherapeutical follow-up in HIV-positive patients to improve immune response.
- **1º colocado no Prêmio SBRAFH de Farmácia Hospitalar no VIII Congresso Brasileiro de Farmácia Hospitalar (24 a 26/11/11-Salvador/BA).** Moriel P, Carnevale RC, Costa CGR, Braz NC, Zanin C, Baleeiro L, Holsback V, Mazzola PG. Efeito das intervenções farmacêuticas em pacientes infectados pelo HIV: influência nos problemas farmacoterapêuticos, parâmetros clínicos e economia.
- **2º colocado na Categoria Trabalhos acadêmicos- graduação no PCare 2011 - Congresso Brasileiro de Farmacêuticos Clínicos (07 a 09/04/11-São Paulo).** Carnevale RC, Costa CGR, Faustino PP, Tanaka MT, Braz NC, Mazzola PG, Moriel P. Influência da farmácia clínica na economia de pacientes HIV positivos do Hospital Leito Dia/ UNICAMP.
- **3º colocado na Categoria Trabalhos acadêmicos- pós-graduação no PCare 2011 -Congresso Brasileiro de Farmacêuticos Clínicos (07 a 09/04/11- São Paulo).** Costa CGR, Carnevale RC, Baleeiro L, Braz NC, Shoji P, Moriel P, Mazzola PG. *Papel do farmacêutico sobre a evolução dos parâmetros clínicos em pacientes HIV positivos*
- **Menção Honrosa no 24º Congresso de Secretários Municipais de Saúde do Estado de São Paulo- 23/abr/10- Campinas).** Moriel P, Carnevale RC, Tanaka MT, Alves FM, Costa CGR, Mazzola PG. Influência da Farmácia Clínica na economia e na clínica de pacientes HIV positivos atendidos no Hospital leito Dia do Hospital de Clínicas da UNICAMP.

Artigo publicado

- Moriel P, Carnevale RC, Costa CGR, Braz NC, Zanin C, Baleeiro L, Holsback V, Mazzola PG. Efeito das intervenções farmacêuticas em pacientes infectados pelo HIV: influência nos problemas farmacoterapêuticos, parâmetros clínicos e economia. R. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde. 2011; 2(3): 5-10.

Artigo publicado em revista de divulgação

- Carnevale RC, Costa CGR, Moriel P, Mazzola PG. Farmacoeconomia: o impacto da atuação do farmacêutico nos gastos do sistema de saúde- Boletim da FCM/ UNICAMP. 2010; 6(5).

Artigos submetidos para publicação

- Carnevale RC, Costa CGR, Moriel P, Mazzola PG. Acompanhamento farmacêutico: diminuição dos problemas farmacoterapêuticos em pacientes HIV. **Rev Saude Publ.**
- Costa CGR, Teotonio A, Carnevale RC, Moriel PA, Mazzola PG. Improving adherence and drug-related problems in HIV-positive patients: a pharmacist intervention study. **HIV Med.**

Apresentação de trabalho em evento internacional na forma de pôster

- **17th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists Special patients group- hospital pharmacist creating standards of care. (21 a 23/03/12- Milão/ Itália).** Carnevale RC, Costa CGR, Zanin C, Braz NC, Pincinato EC, Mazzola PG, Moriel P. Cost effectiveness of of pharmacotherapeutical follow-up in HIV-positive patients to improve immune response.
- **17th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists Special patients group- hospital pharmacist creating standards of care- 21 a 23/03/12- Milão/ Itália).** Costa CGR, Carnevale RC, Holsback V, Braz NC, Zanin C, Moriel P, Mazzola PG. Can a year of pharmacotherapeutical follow-up reduces the incidence of drug related problems and increase CD4 counts in HIV-positive outpatients?
- **FIP- Pharmaceutical Sciences World Congress (14 a 18/11/10- New Orleans/ EUA).** Moriel P, Carnevale RC, Tanaka MT, Alves F, Costa CG, Mazzola PG. Clinical pharmacy influence on ecoeconomy and on clinical development of HIV-positive outpatients in Campinas, SP, Brazil.

Apresentação de trabalho em evento nacional na forma de poster

- **2° Congresso Brasileiro de Farmacêuticos Clínicos PCare 2012 (5 a 07/07/12- São Paulo/SP).** Carnevale RC, Costa CGR, Holsback V, Mazzola PG, Moriel P. Cost effectiveness of pharmaceutical follow up in HIV positive patients.
- **VIII Congresso Brasileiro de Farmácia Hospitalar (24 a 26/11/11-Salvador/BA).** Moriel P, Carnevale RC, Costa CGR, Braz NC, Zanin C, Baleeiro L, Holsback V, Mazzola PG. Efeito das intervenções farmacêuticas em pacientes infectados pelo HIV: influência nos problemas farmacoterapêuticos, parâmetros clínicos e economia.
- **XIX Congresso Interno de Iniciação Científica da UNICAMP (10/11).** Baleeiro L, Costa CGR, Carnevale RC, Moriel P, Mazzola PG. Impacto do acompanhamento farmacoterapêutico na melhora dos parâmetros clínicos de pacientes HIV+.
- **8th International Congress of Pharmaceutical Sciences- CIFARP 2011 (21 a 24/08/11- Ribeirão Preto/ SP).** Moriel P, Carnevale RC, Costa CGR, Braz NC, Tanaka MT, Baleeiro L, Holsback V, Mazzola PG . HIV positive patients receiving pharmaceutical intervention presented better clinical outcomes and generated costs gains to the Health System.
- **II Simpósio Internacional de Atenção Farmacêutica da UNIFAL-MG (25 a 28/05/11).** Moriel P, Costa CGR, Carnevale RC, Braz NC, Tanaka MT, Baleeiro L,

Holsback V, Mazzola PG Is clinical pharmacy important on clinical outcome and on economy for HIV-positive patients?.

- **5ª Semana de Estudos da FCM/ UNICAMP (11/05/11).** Carnevale RC, Costa CGR, Faustino PP, Tanaka MT, Braz NC, Mazzola PG, Moriel P. Influência da farmácia clínica na economia de pacientes HIV positivos do Hospital Leito Dia/ UNICAMP.
- **Congresso Brasileiro de Farmacêuticos Clínicos- PCare 2011 (07 a 09/04/11- São Paulo).** Carnevale RC, Costa CGR, Faustino PP, Tanaka MT, Braz NC, Mazzola PG, Moriel P. Influência da farmácia clínica na economia de pacientes HIV positivos do Hospital Leito Dia/ UNICAMP.
- **Congresso Brasileiro de Farmacêuticos Clínicos- Pcare 2011 (07 a 09/04/11- São Paulo).** Costa CGR, Carnevale RC, Baleeiro L, Braz NC, Shoji P, Moriel P, Mazzola PG. *Papel do farmacêutico sobre a evolução dos parâmetros clínicos em pacientes HIV positivos*
- **III Conferência Brasileira de HIV/ AIDS e Hepatite Virais, 5º Simpósio sobre Avanços na Patogenia e Manejo da AIDS, III Congresso Norte/ Nordeste de Infectologia e V Jornada Bahiana de Infectologia da Sociedade Bahiana de Infectologia (02 a 04/12/11- Salvador/BA).** Moriel P, Costa CGR, Carnevale RC, Braz NC, Tanaka MT, Baleeiro L, Holsback V, Mazzola PG. Identificação e Resolução de problemas relacionados com medicamentos em um grupo de pacientes HIV positivos.
- **20ª Semana Racine- Congresso de Farmácia e Eventos Integrados (1 a 3/07/10- São Paulo).** Moriel P, Carnevale RC, Costa CGR, Teotonio A, Tanaka MT, Murari PR, Mazzola PG. Influência da Farmácia Clínica na economia e na clínica de pacientes HIV positivos atendidos no Hospital Leito Dia do Hospital de Clínicas da UNICAMP.
- **XX Congresso Pan americano de Farmácia (25 a 29/05/2010-Porto Alegre/RS).** Mazzola PG, Teotonio A , Carnevale RC, Costa CGR, Bernardino J, Moriel P. Rational Use of Medicines in the antiretroviral pharmacotherapy success.
- **IV Semana de Estudos da UNICAMP (23/05/10).** Mazzola PG, Teotonio A , Carnevale RC, Costa CGR, Bernardino J, Moriel P. Rational Use of Medicines in the antiretroviral pharmacotherapy success.
- **24º Congresso de Secretários Municipais de Saúde do Estado de São Paulo- 23/abr/10- Campinas).** Moriel P, Carnevale RC, Tanaka MT, Alves FM, Costa CGR, Mazzola PG. Influência da Farmácia Clínica na economia e na clínica de pacientes HIV positivos atendidos no Hospital leito Dia do Hospital de Clínicas da UNICAMP.

Apresentação oral de trabalho

- **II Encontro de Profissionais de Saúde para promoção do uso racional de medicamentos, promovido pela Secretaria Municipal de Saúde (05/05/10- Campinas).** Influência da Farmácia Clínica na economia e na clínica de pacientes HIV positivos atendidos no Hospital leito Dia do Hospital de Clínicas da UNICAMP.

Aulas ministradas

- Introdução à Farmacoeconomia- na disciplina Administração Farmacêutica, no Curso de Farmácia da UNICAMP, no dia 23-04-2012 das 8 as 10:00.
- Introdução à Farmacoeconomia no programa de pós-graduação na Universidade de Sorocaba – UNISO no dia 20-nov-11 das 08:00 as 12:00.

Programas de Estágio Docente (PED) C- UNICAMP

- Disciplina de Farmacotécnica- Curso de Farmácia da UNICAMP com carga horária semanal de 8 hs (de ago/ 2011 a Dez/2011)
- Disciplina de Políticas de Saúde- Curso de Farmácia da UNICAMP com carga horária semanal de 4 hs (de fev/2011 a jul/2011).
- Disciplina Introdução a profissão farmacêutica- Curso de Farmácia da UNICAMP com carga horária semanal de 4 hs (de fev/ 2011a jul /2011).