

Gustavo Machado Rocha

**MONITORAMENTO DA ADESÃO AO TRATAMENTO
ANTIRRETROVIRAL NO BRASIL:
UM URGENTE DESAFIO**

**Universidade Federal de Minas Gerais
Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública
Belo Horizonte – MG
2010**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Gustavo Machado Rocha

**MONITORAMENTO DA ADESÃO AO TRATAMENTO
ANTIRRETROVIRAL NO BRASIL:
UM URGENTE DESAFIO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública (área de concentração em Epidemiologia).

Orientador: Prof. Mark Drew Crosland Guimarães

Belo Horizonte – MG
2010

Rocha, Gustavo Machado.
R672m Monitoramento da adesão ao tratamento antirretroviral no Brasil
[manuscrito]; um urgente desafio. / Gustavo Machado Rocha. - - Belo
Horizonte: 2010.
112f.: il.
Orientador: Mark Drew Crosland Guimarães.
Área de concentração: Saúde Pública.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais,
Faculdade de Medicina.

1. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. 2. HIV. 3. Linfócitos T
CD4-Positivos. 4. Carga Viral. 5. Adesão à Medicação. 6. Dissertações
Acadêmicas. I. Guimarães, Mark Drew Crosland. II. Universidade Federal
de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WC 503.2

CDU: 616.988

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitor

Prof^a. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Renato de Lima dos Santos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Prof. Francisco José Penna

Chefe do Departamento de Medicina Preventiva e Social

Prof^a. Maria da Conceição Juste Werneck Cortes

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

Coordenadora

Prof^a. Mariângela Leal Cherchiglia

Sub-Coordenador

Prof. Mark Drew Crosland Guimarães

Colegiado

Prof^a. Ada Ávila Assunção

Prof^a. Eli Iola Gurgel Andrade

Prof. Fernando Augusto Proietti

Prof. Francisco de Assis Acúrcio

Prof^a. Maria Fernanda Furtado Lima Costa

Prof^a. Soraya Almeida Belisário

Prof. Tarcísio Márcio Magalhães Pinheiro

Prof^a. Waleska Teixeira Caiaffa

Aline Dayrell Ferreira (Representante Titular - Doutorado)

Graziella Lage Oliveira (Representante Suplente - Doutorado)

Adriana Lúcia Meireles (Representante Titular - Mestrado)

Ana Paula Coelho Machado (Representante Suplente - Mestrado)

DECLARAÇÃO DE DEFESA



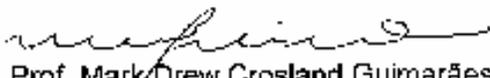
FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

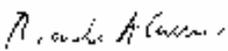
Av. Prof. Alcides Balenq 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.120-130
Fone: (61) 3409 9641 FAX: (31) 3409.5649



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Mark Drew Crosland Guimarães, Ricardo Andrade Carmo e Carla Jorge Machado, aprovou a defesa da dissertação intitulada **“MONITORAMENTO DA ADESÃO AO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL NO BRASIL: UM URGENTE DESAFIO”** apresentada pelo aluno **GUSTAVO MACHADO ROCHA**, para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública - Área de Concentração em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 15 de abril de 2010.


Prof. Mark Drew Crosland Guimarães
Orientador


Prof. Ricardo Andrade Carmo


Prof. Carla Jorge Machado

Para Alice e Francisco,

*Alegres pequenos notáveis,
capazes ao mesmo tempo de nos transportar a mundos imaginários
e nos deixar seguros em manter o rumo de nossa jornada...*

AGRADECIMENTOS

Agradeço especialmente ao projeto ATAR, por mudar a direção de minha vida profissional, e a todos aqueles que, de alguma forma nele se envolveram, coordenados pelo professor Mark Guimarães, principal responsável pela minha atual inserção na academia e na pesquisa, sempre provocando e estimulando o pensamento científico.

Agradeço ainda à minha família, muitas vezes por mim consentida em segundo plano em virtude de compromissos profissionais, mas que nem por isso esteve distante ou deixou de me conceder conforto, carinho e resguardo.

Por fim gostaria de agradecer aos colegas, incluindo nesse grupo alunos, professores e médicos, pelo elementar apoio e sincero reconhecimento de todo empenho despendido nessa impetuosa etapa de minha vida.

“Como qualquer outra doença, não tem significado em si mesma: é apenas um microorganismo. [Seu sentido é dado a partir] das formas pelas quais infiltra a vida das pessoas, das reações que provoca e da maneira pela qual dá expressão a valores culturais e políticos” (David Arnold)

RESUMO

MONITORAMENTO DA ADESÃO AO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL NO BRASIL: UM URGENTE DESAFIO

Após o advento da terapia antirretroviral combinada, a aids deixou de ser um agravo com alta letalidade e passou a ser uma doença crônica potencialmente controlável. No entanto, a obtenção de sucesso terapêutico continua sendo um grande desafio devido, entre outros fatores, à necessidade de altos níveis de adesão ao tratamento de forma sustentada. O principal objetivo deste estudo foi descrever o efeito da não-adesão nos principais desfechos laboratoriais, contagem de linfócitos TCD4+ e carga viral do HIV, rotineiramente utilizados para monitoramento de pacientes iniciando tratamento segundo três diferentes formas de medir adesão à terapia antirretroviral. Adicionalmente, procedeu-se revisão sistemática da literatura, com foco em estudos nacionais, para se estimar uma taxa média de não-adesão. Este trabalho faz parte do projeto ATAR, estudo prospectivo concorrente entre indivíduos em início de terapia em acompanhamento em dois serviços públicos de referência de Belo Horizonte, MG. O recrutamento e entrevista basal ocorreram no momento da primeira prescrição, com acompanhamento durante o primeiro ano de tratamento. O ganho de linfócitos TCD4+ e redução na carga viral do HIV foram comparados entre pacientes aderentes e não aderentes por meio de teste t de Student para amostras independentes e análise de variância após pelo menos quatro e até doze meses de tratamento. Entre 176 estudos incluídos na revisão sistemática, 42,6% foram realizados nos Estados Unidos e 6,8% no Brasil. A adesão foi aferida principalmente por meio do auto-relato (71,0%) e dos registros de dispensação em farmácia (17,1%). Meta-análise envolvendo apenas estudos nacionais (N=13) produziu uma taxa média de não-adesão de 34,4% (IC 95% 27,5%-42,1%). Entre 288 participantes do projeto ATAR e que preencheram critério para esta análise, 22,9%, 31,9% e 74,3% foram considerados não-aderentes, respectivamente, pelos registros em prontuários médicos, auto-relato e registros de dispensação nas farmácias. Segundo a medida de adesão pelo auto-relato, o ganho médio de linfócitos TCD4+ foi de 144,6 células/mm³ e a redução média de carga viral 4,52 log para aqueles considerados aderentes, comparado com um ganho médio de 86,3 linfócitos TCD4+/mm³ (p=0,023) e redução média de 2,73 log na carga viral (p<0,001) para aqueles não-aderentes. De acordo com os registros de dispensação em farmácia, indivíduos com retirada regular de medicação obtiveram ganho médio de 195,4 linfócitos TCD4+/mm³ e redução média de 4,62 log na carga viral. Por outro lado, entre

aqueles com retirada irregular e abandono de terapia, o ganho médio foi de 99,8 e 90,3 linfócitos TCD4+/mm³ (p<0,001), com redução média de 4,07 e 2,41 log na carga viral (p<0,001), respectivamente. Já pelos registros nos prontuários médicos, houve aumento médio de 142,4 para os aderentes e 58,5 linfócitos TCD4+/mm³ para os não-aderentes (p<0,001), com redução média de 4,25 log na carga viral entre os pacientes aderentes e de 1,99 log na carga viral entre aqueles com registro de não-adesão nos prontuários (p<0,001). De maneira clara, indivíduos considerados aderentes ao tratamento tiveram maior ganho médio de linfócitos TCD4+ e maior redução média de carga viral do HIV quando comparados com aqueles não aderentes. Embora essa diferença tenha variado de acordo com a medida de adesão, fica evidente o potencial impacto que a não-adesão ao tratamento antirretroviral nestes serviços públicos de referência possui, tanto na recuperação imunológica quanto no controle virológico. O monitoramento da adesão à terapia antirretroviral, de forma contínua e eficaz, deve ser uma prioridade nos serviços de referência de aids, sendo capaz de identificar pacientes com alto risco de desenvolver falência virológica e permitindo intervenções precoces com possibilidade de preservação de esquemas terapêuticos iniciais.

ABSTRACT

MONITORING ADHERENCE TO ANTIRETROVIRAL TREATMENT IN BRAZIL: AN URGENT CHALLENGE

After introduction of combined antiretroviral therapy, AIDS stopped to be a high fatal and became a chronic and potentially controllable disease. However therapeutic success remains a great challenge because, among other factors, sustained high rates of drug adherence are necessary. The aim of this study was to describe the effect of non-adherence on the main laboratory outcomes, TCD4+ lymphocyte count and HIV viral load, routinely used to monitor patients initiating treatment according to three different approaches to measure adherence to antiretroviral therapy. Additionally, a systematic review was performed, with emphasis on Brazilian studies, to produce an average non-adherence rate estimative. This study is part of ATAR project, a prospective study among patients beginning antiretroviral therapy in two public referral health services in Belo Horizonte, Brazil. Recruitment and baseline assessment occurred at the moment of first prescription and follow-up during the first year of treatment. Gain in TCD4+ lymphocytes and loss in HIV viral load were compared between adherent and non-adherent patients by independent sample t-tests and analysis of variance after at least four months and up to twelve months of treatment. Among 176 studies included on systematic review, 42.6% were done in United States and 6.8% in Brazil. Self-report was the major adherence measure used (71.0%), followed by pharmacy refill records (17.1%). Meta-analyses among Brazilian studies (N=13) produced an average non-adherence rate of 34.4% (95% CI 27.5%-42.1%). Among 288 participants of ATAR project that filled criterion for this analysis, 22.9%, 31.9% and 74.3% were considered non-adherent, according to medical charts, self-report and pharmacy records, respectively. Using self-report measure, the average gain in TCD4+ lymphocytes was 144.6 cells/mm³ and the average loss in viral load was 4.52 log for adherent patients, comparing with an average gain of 86.3 TCD4+ lymphocytes/mm³ (p=0.023) and an average loss of 2.73 log in viral load (p<0.001) for those non-adherent. According to pharmacy records, patients with regular prescription pickups achieved average gain of 195.4 TCD4+ lymphocytes/ mm³ and average loss of 4.62 log of viral load. On the other hand, among those with irregular pickups and permanent drop-out, the average gain was 99.8 and 90.3 TCD4+ lymphocytes/ mm³ (p<0.001), with mean reduction of 4.07 and 2.41 in viral load (p<0.001), respectively. Analyzing medical records, there was a mean increase of 142.4 for adherent patients and 58.5 TCD4+ lymphocytes/ mm³

for those non-adherent ($p < 0.001$), with a mean viral load reduction of 4.25 for adherent and 1.99 for non-adherent patients ($p < 0.001$). Adherent patients clearly achieved greater average gain in lymphocytes TCD4+ and loss in viral load than those non-adherents. Besides this difference varied according to the type of drug adherence measure used, the potential impact of antiretroviral non-adherence is evident on those referral health services, as much in immunologic recuperation as in virologic response. Continuously and effectively monitoring of antiretroviral adherence should be considered a priority in these public AIDS referral centers in order to identify patients at high risk of developing virologic failure. Early interventions are necessary in order to maintain the initial therapeutic regimens for longer periods.

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	18
1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS	22
2 OBJETIVOS	31
2.1 OBJETIVO GERAL	32
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
3 CAPÍTULO DE LIVRO: REVISÃO SISTEMÁTICA	33
3.1 INTRODUÇÃO	34
3.2 MÉTODOS	37
3.2.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA	37
3.2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	37
3.3 RESULTADOS	40
3.3.1 LOCAL, PERÍODO, DESENHO E AMOSTRA DOS ESTUDOS	40
3.3.2 DEFINIÇÃO DA ADESÃO	41
3.3.3 MEDIDA DA ADESÃO	42
3.3.4 CARACTERÍSTICAS DA NÃO-ADESÃO	42
3.4 DISCUSSÃO	43
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
4 ARTIGO	55
4.1 INTRODUÇÃO	59
4.2 MÉTODOS	62
4.2.1 SUJEITOS E DELINEAMENTO	62
4.2.2 DEFINIÇÃO DO EVENTO E VARIÁVEIS DE EXPOSIÇÃO	63
4.2.2.1 Medidas de Adesão	63
4.2.2.1.1 Auto-relato	63
4.2.2.1.2 Registro de dispensação nas farmácias	64
4.2.2.1.3 Registro nos prontuários médicos	64
4.2.2.2 Variáveis marcadoras de desfecho	65
4.2.3 ANÁLISE DOS DADOS	65
4.3 RESULTADOS	67
4.4 DISCUSSÃO	70

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	85
APÊNDICE	91
APÊNDICE A – PROJETO DE PESQUISA	92
ANEXOS	104
ANEXO A – FOLHA DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELO DEPARTAMENTO	105
ANEXO B – FOLHA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	107
ANEXO C – CERTIFICADO DE QUALIFICAÇÃO	109
ANEXO D – ATA DO EXAME DE QUALIFICAÇÃO	111

APRESENTAÇÃO

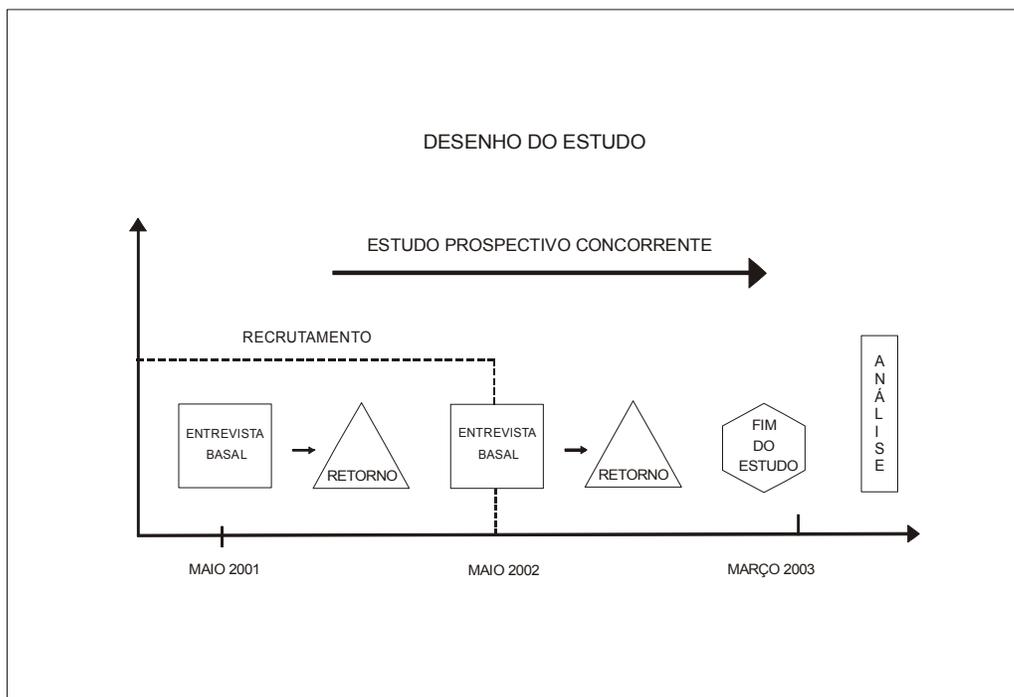
APRESENTAÇÃO

Esta dissertação insere-se na linha de pesquisa “Avaliação em saúde e serviços de saúde” do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais (PPGSP-UFMG) e é parte integrante do Projeto ATAR – *Fatores associados à adesão ao tratamento anti-retroviral em indivíduos infectados pelo HIV/aids: uma abordagem quantitativa e qualitativa, Belo Horizonte (MG), 2001-2003*¹. O projeto ATAR foi um estudo prospectivo concorrente cujo principal objetivo foi estimar a incidência da não-adesão ao tratamento antirretroviral (ARV) entre pessoas que vivem com o HIV em início de terapia, atendidas em dois serviços públicos de referência em Belo Horizonte, o Centro de Treinamento e Referência de Doenças Infecto-parasitárias Ambulatório Orestes Diniz (Prefeitura de Belo Horizonte e Universidade Federal de Minas Gerais) e o ambulatório do Hospital Eduardo de Menezes (Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais). O recrutamento ocorreu de maio de 2001 a maio de 2002, com acompanhamento até maio de 2003 (Figura 1). Os participantes foram entrevistados no momento da primeira dispensação de ARV (entrevista basal) e no primeiro, quarto e sétimo meses após o início do tratamento (entrevistas de acompanhamento). Além das entrevistas, foram coletados dados de prontuários médicos, registros de dispensação nas farmácias e registro diário de medicamentos. Participaram do estudo pacientes com idade superior a 18 anos (gestantes acima de 16 anos), diagnóstico confirmado da infecção pelo HIV, sem história de uso prévio de ARV, com indicação de início de tratamento de acordo com as recomendações preconizadas pelo Ministério da Saúde no período² e que retiraram a medicação nos serviços participantes.

¹ Guimarães MDC, Acurcio FA, Freitas MIF, Bonolo PF, Ceccato MGB, Campos LN, et al. Fatores associados à adesão ao tratamento anti-retroviral (ARV) em indivíduos infectados pelo HIV/AIDS: uma abordagem quantitativa e qualitativa, Belo Horizonte (MG), 2001-2003 (Projeto ATAR). Belo Horizonte: Programa Nacional de DST/AIDS; 2003. 77p.

² Programa Nacional de DST e AIDS, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV. Brasília: Ministério da Saúde; 2002-2003.

Figura 1 – Diagrama do Projeto ATAR. Belo Horizonte, 2001-2003.



Esta dissertação preenche um requisito parcial para obtenção do título de mestre em Saúde Pública pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, área de concentração em Epidemiologia, defendida em sessão pública no dia 15 de abril de 2010. Apresenta-se na forma de artigo científico, de acordo com o regulamento do PPGSP-UFGM³, aprovado para publicação no periódico *Cadernos de Saúde Pública* e encontra-se em fase de revisão editorial.

O presente trabalho procura explorar o tema adesão ao tratamento antirretroviral e avalia sua influência nos principais desfechos laboratoriais utilizados no acompanhamento clínico dos pacientes – contagem de Linfócitos TCD4+ e Carga Viral do HIV – de acordo com diferentes maneiras de medir a adesão, discutindo a necessidade de se implementar estratégias de monitoramento da adesão na rotina dos serviços de saúde que prestam assistência ambulatorial a pessoas que vivem com o HIV/aids.

³ Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Universidade Federal de Minas Gerais. Manual de Orientação. Belo Horizonte, 2007.

Este volume está composto por:

1. Considerações iniciais, onde serão abordados aspectos históricos, conceitos e recomendações para início da terapia antiretroviral, resposta clínico-laboratorial esperada com o tratamento e o impacto da adesão nesses desfechos;
2. Objetivos da dissertação, respondidos no capítulo de revisão e no artigo original;
3. Apresentação de revisão sistemática da literatura envolvendo o tema não-adesão ao tratamento antirretroviral e meta-análise de estudos nacionais, no formato de capítulo de livro;
4. Apresentação do artigo original, segundo regulamento do PPGSP-UFMG, título IV, capítulo V, artigo 55;
5. Considerações finais, onde se discutem os aspectos relevantes do estudo, recomendações e perspectivas futuras;
6. Apêndice, com apresentação do projeto de pesquisa;
7. Anexos, incluindo Aprovação pela Câmara Departamental e Comitê de Ética da UFMG, Certificado de Qualificação e Ata do Exame de Qualificação.

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A epidemia mundial do vírus da imunodeficiência humana (HIV) se iniciou na década de 80, após a detecção de casos de pneumocistose e Sarcoma de Kaposi em pacientes jovens nos Estados Unidos. A partir desse período, ocorreu um grande aumento no número de casos até o ano 2000, com posterior redução na intensidade deste crescimento. Segundo relatório do programa das Nações Unidas para o HIV/aids (UNAIDS) de novembro de 2009⁴, a estimativa é que existiam cerca de 33,4 milhões (31,1-35,8 milhões) de indivíduos vivendo com o HIV ao final de 2008 no mundo todo (prevalência estimada de 0,8%), sendo cerca de dois terços na África sub-sahariana. Globalmente, aproximadamente 2,0 milhões de pessoas morreram pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (aids) e ocorreram 2,7 milhões de novas infecções em 2008.

No Brasil, a estimativa da UNAIDS é que a prevalência da infecção pelo HIV entre adultos seja de 0,6%. Dados do Ministério da Saúde de casos de aids⁵ (notificados no SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação, registrados no SISCEL – Sistema de Controle de Exames Laboratoriais e no SIM – Sistema de Informação de Mortalidade) indicam que existiam 544.846 casos registrados no país de 1980 a junho de 2009, com um total de 217.091 óbitos acumulados por aids até o ano de 2008.

O contínuo aumento no número de pessoas que vivem com HIV/aids, embora menos intenso, é reflexo da ocorrência de novas infecções e do benefício do tratamento antirretroviral, na medida em que este reduziu a mortalidade e aumentou a sobrevida destes indivíduos. No entanto, a evolução da epidemia e a obtenção de sucesso terapêutico continuam sendo um grande desafio para gestores, pesquisadores, profissionais de saúde e pacientes envolvidos, conforme demonstrado a seguir.

⁴ World Health Organization. Joint United Nations Programme on HIV/aids (UNAIDS). AIDS Epidemic Update. Geneva, 2009. 100p.

⁵ Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde. www.aids.gov.br/data/Pages/LUMIS3AEF23BBPTBRIE.htm. (Acessado em 23 de fevereiro de 2010).

TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL

Após a criação do Programa Nacional de DST/aids no Brasil, em 1986, o país iniciou uma política de tratamento e acompanhamento de pessoas que vivem com HIV/aids⁶. A zidovudina (AZT) foi o primeiro medicamento antirretroviral utilizado no tratamento⁷, introduzido em 1987. No entanto, apenas após 1991 o país iniciou processo de aquisição e distribuição dos medicamentos, sendo que o primeiro consenso terapêutico nacional foi publicado em 1996⁸. Neste mesmo ano, foi introduzida a terapia antirretroviral (ARV) combinada, acarretando grande influência na morbimortalidade das pessoas que vivem com o HIV/aids. Estudos iniciais que avaliaram o impacto da terapia antirretroviral mostraram uma redução de cerca de 70% na mortalidade e de 80% na incidência de infecções oportunistas⁹. Segundo os dados do Ministério da Saúde⁵, ocorreram 15.156 óbitos por AIDS no Brasil em 1995 e 11.523 em 2008, representando uma redução de quase 25% no número total de óbitos no país. Neste novo cenário, a aids deixou de ser um agravo com alta letalidade e passou a ser considerada uma doença crônica potencialmente controlável.

Atualmente, existem disponibilizados no Brasil, pelo Ministério da Saúde, dezenove medicamentos de cinco classes terapêuticas diferentes, cada uma atuando em determinada enzima viral (Quadro 1). Os medicamentos são disponibilizados pelo Ministério da Saúde de forma universal e distribuídos por meio do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) nas Unidades Dispensadoras de Medicamentos

⁶ Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde. <http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMIS232EC481PTBRIE.htm>. (Acessado em 06 de fevereiro de 2010).

⁷ Barnes DM. Promising results halt trial of anti-AIDS drug. *Science* 1986 Oct; 234(4772):15-6.

⁸ Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde. <http://www.aids.gov.br/udtv/combo1.htm>. (Acessado em 08 de fevereiro de 2010).

⁹ Palella FJ, Delaney MS, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. Declining Morbidity and Mortality among patients with advanced immunodeficiency virus infection. *NEJM* 1998 Mar; 338(13): 853-860.

Antirretrovirais (UDM). Existem atualmente 675 UDMs cadastradas no Ministério da Saúde¹⁰, com cerca de 181.000 pacientes em uso de terapia antirretroviral no Brasil.

Quadro 1 – Medicamentos antirretrovirais disponíveis no Brasil

<i>Classe</i>	<i>Medicamentos</i>
ITRN	Abacavir, Didanosina, Estavudina, Lamivudina, Tenofovir, Zidovudina, Zidovudina + Lamivudina
ITRNN	Efavirenz, Nevirapina
IP	Atazanavir, Amprenavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir + Ritonavir, Ritonavir, Saquinavir
II	Raltegravir
IF	Enfuvirtida

ITRN: Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ou nucleotídeos)

ITRNN: Inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos

IP: Inibidores da Protease

II: Inibidor da Integrase

IF: Inibidor de Fusão

O Ministério da Saúde publica periodicamente, com o apoio do Comitê Assessor para Terapia Antirretroviral em Adultos e Adolescentes, atualizações de recomendações para tratamento ARV entre pessoas que vivem com HIV/aids, incorporando novas diretrizes, novos medicamentos e novas perspectivas, como manejo de toxicidade em longo prazo, da resistência viral e da adesão ao tratamento.

O início do tratamento antirretroviral constitui um marco na história da infecção e é uma das mais importantes decisões no acompanhamento de uma pessoa que vive com HIV. Os principais objetivos do tratamento¹¹ são a supressão sustentada da replicação viral, a preservação e reconstituição imunológica, redução da morbimortalidade e melhoria da qualidade de vida. Entretanto, o sucesso da terapia ARV depende de diversos fatores,

¹⁰ Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde. <http://sistemas.aids.gov.br/gerencial/> (Acessado em 08 de fevereiro de 2010).

¹¹ Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV: 2008 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. 7a Ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

como características virais e da resposta imune, questões relacionadas ao acesso ao tratamento e aos serviços de saúde, além de fatores comportamentais relacionados ao indivíduo, principalmente a adesão ao tratamento¹².

De acordo com as recomendações atuais do Ministério da Saúde¹¹, pacientes que apresentam doença sintomática avançada e/ou imunodeficiência moderada a acentuada, expressa na contagem de linfócitos TCD4+ inferior a 350 células/mm³, devem iniciar o tratamento ARV combinado. Para indivíduos com menor grau de imunodeficiência, ou seja, com contagem de linfócitos TCD4+ entre 350 e 500 células/mm³, o início da terapia ARV está recomendado pelo Ministério da Saúde apenas para determinados grupos, ao contrário de recomendações internacionais¹³, que recomendam o início universal dentro dessa faixa de linfócitos TCD4+. Pacientes sem indicação de início de terapia devem ser acompanhados clinicamente e com realização de contagem de linfócitos TCD4+ (células/mm³ de plasma) e carga viral (cópias de RNA do HIV/mL) a cada 3-6 meses. Na ausência do tratamento, o índice médio de queda de linfócitos TCD4+ é de 4% ao ano para cada 1 log de cópias/mL de RNA viral.

RESPOSTA IMUNO-VIROLÓGICA

O primeiro ano de tratamento ARV constitui período crítico para obtenção do sucesso terapêutico, quando a ocorrência de reações adversas¹⁴ e dificuldades relacionadas ao tratamento¹⁵ são mais frequentes. Dessa forma, o paciente deve ser bem orientado e

¹² Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, Wagener MM, Singh N. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000 Jul 4;133(1):21–30.

¹³ Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. December 1, 2009; 1-161.

¹⁴ Menezes CA, Cesar CC, Bonolo PF, Acurcio FA, Guimarães MDC. High incidence of adverse reactions to initial antiretroviral therapy in Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2006;39(4):495-505.

¹⁵ Guimarães MDC, Rocha GM, Campos LN, Freitas FMT, Gualberto FAZ, Teixeira RAR, et al. Difficulties Reported by HIV-Infected Patients Using Antiretroviral Therapy in Brazil. *Clinics*. 2008;63(2):165-72.

reavaliado a cada duas ou três semanas inicialmente e, posteriormente, em intervalos mais longos de acordo com a tolerância e adaptação ao esquema ARV em uso¹¹.

De uma maneira geral, os exames marcadores imunoviológicos devem ser realizados a cada três ou quatro meses após o início do tratamento. Segundo os parâmetros adotados pelos consensos terapêuticos brasileiro¹¹ e americano¹³, em média, esperam-se aumento de linfócitos TCD4+ de 50-150 células/mm³/ano e níveis de carga viral inferior a 400 cópias/mL após 24 semanas e inferior a 50 cópias/mL após 48 semanas de tratamento. A não obtenção ou não manutenção de carga viral abaixo desses limites constitui falência virológica, já a falência imunológica é a redução progressiva da contagem de linfócitos TCD4+ (queda superior a 25% dos valores absolutos). As causas mais comuns de falência imunoviológica são má adesão, intolerância, uso prévio de esquemas inadequados e resistência primária do HIV aos antirretrovirais. A ocorrência de falência virológica geralmente está associada a resistência viral, que pode ser detectada por meio de testes de genotipagem e fenotipagem. Estes testes auxiliam na definição dos medicamentos a comporem a terapia de resgate nessas situações¹⁶.

Cabe ressaltar que até um quarto dos pacientes pode não apresentar resposta imunológica adequada mesmo atingindo máxima supressão viral¹⁷, especialmente aqueles que iniciam o tratamento com contagem muito baixa de linfócitos TCD4+. Indivíduos que mantêm níveis de linfócitos TCD4+ inferior a 100-200 células/mm³ ou que não apresentam ganho expressivo após os primeiros 6-12 meses de tratamento apresentam maior chance de desenvolverem doenças oportunistas e morte¹⁸.

¹⁶ Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *Aids*. 2000 Jun;14(9):F83-93.

¹⁷ Gilson RJ, Man SL, Copas A, Rider A, Forsyth S, Hill T, et al. Discordant responses on starting highly active antiretroviral therapy: suboptimal CD4 increases despite early viral suppression in the UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. *HIV Med*. 2010 Feb;11(2):152-60.

¹⁸ Chi BH, Giganti M, Mulenga PL, Limbada M, Reid SE, Mutale W, et al. CD4+ response and subsequent risk of death among patients on antiretroviral therapy in Lusaka, Zambia. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Sep 1;52(1):125-31.

ADESÃO AO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL

Como regra geral, altos níveis de adesão são necessários para se obter concentrações plasmáticas indetectáveis de carga viral do HIV e se alcançar os objetivos em longo prazo do tratamento. Estudos iniciais¹¹ apontam para a necessidade do uso de pelo menos 95% das doses recomendadas para obter sucesso terapêutico. A adesão elevada, além de propiciar menor replicação viral, também acarreta menor incidência de doenças oportunistas, menor número de internações¹⁹, melhor sobrevida e qualidade de vida²⁰, além de redução na transmissão do HIV e menor emergência de resistência viral²¹.

No entanto, a adesão ao tratamento antirretroviral é um processo complexo, abrangente, dinâmico e multifatorial²², de responsabilidade não apenas do indivíduo em tratamento, mas também da equipe de saúde e da rede social na qual ele está inserido. Os determinantes da adesão^{23 24} podem ser agrupados em categorias, que incluem: o paciente; a rede social; o profissional de saúde; a relação profissional-paciente; a doença; o serviço de saúde; e o regime terapêutico²⁵. Em estudo de revisão publicado

¹⁹ Fielden SJ, Rusch ML, Yip B, Wood E, Shannon K, Levy AR, et al. Nonadherence increases the risk of hospitalization among HIV-infected antiretroviral naive patients started on HAART. *J Int Assoc Physicians AIDS Care*. 2008 Set-Out;7(5):238-44.

²⁰ Karon JM, Fleming PL, Steketee RW, De Cock KM. HIV in the United States at the turn of the century: an epidemic in transition. *American Journal of Public Health*. 2001 Jul;91(7):1060-8.

²¹ Perno CF, Ceccherini-Silberstein F, De Luca A, Cozzi-Lepri A, Gori C, Cingolani A, et al. Virologic correlates of adherence to antiretroviral medications and therapeutic failure. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002 Dez;31 Supl 3:S118-22.

²² Programa Nacional de DST e AIDS, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Diretrizes para o fortalecimento das ações de adesão ao tratamento para pessoas que vivem com HIV e aids. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.

²³ Bonolo PF, César CC, Acúrcio FA, Ceccato MGB, Pádua CM, Álvares J, Campos LN, Carmo RA, Guimarães MDC. Non-adherence among patients initiating antiretroviral therapy: a challenge for health professionals in Brazil. *AIDS*. 2005 Oct;19 Suppl 4:S5-13.

²⁴ Carrieri MP, Leport C, Protopopescu C, Cassuto JP, Bouvet E, Peyramond D, Raffi F, Moatti JP, Chene G, Spire B. Factors associated with nonadherence to highly active antiretroviral therapy: a 5-year follow-up analysis with correction for the bias induced by missing data in the treatment maintenance phase. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Apr 1;41(4):477-85.

²⁵ Wainberg MA, Friedland G. Public health implications of antiretroviral therapy and HIV drug resistance. *JAMA* 1998; 279(24):1977-1983.

por Bonolo e cols²⁶, os principais fatores associados à não-adesão aos ARV encontrados foram: sociodemográficos (e.g. idade, raça, sexo, escolaridade, renda), relacionados com a vulnerabilidade ao HIV/aids (e.g. estresse psicológico, expectativa de auto-eficácia, utilização de drogas ilícitas e lícitas, depressão, disfunção neurocognitiva), relacionados ao acesso aos serviços de saúde (e.g. não ser aderente às consultas de acompanhamento, número de serviços de saúde em contato) e relacionados ao acompanhamento clínico e laboratorial (e.g. percepção ou presença de efeitos colaterais e percepção da severidade dos sintomas, complexidade do regime terapêutico, compreensão inadequada do tratamento, dúvidas quanto à efetividade da TARV, relato prévio de não-adesão, maior tempo entre o resultado de sorologia positiva para o HIV e a primeira prescrição de ARV). Conforme apresentado neste trabalho, o tema adesão ao tratamento antirretroviral tem sido amplamente estudado no mundo inteiro e os resultados apontam que a não-adesão é um problema atual de saúde pública e ainda há taxas consideradas elevadas e preocupantes em todo o mundo.

Existe uma grande variabilidade nas medidas de adesão disponíveis, com diferentes utilidades e aplicações clínicas e de pesquisa. Auto-relato, contagem de pílulas, registros de farmácia e de prontuários, dispositivos eletrônicos, monitorização de nível terapêutico, métodos pictóricos (e.g. registros diários de medicamentos, entrevista auto-aplicável²⁷) e métodos combinados são exemplos de medidas de adesão descritas e validadas²⁸. Cada um desses métodos tem suas particularidades, vantagens e desvantagens de acordo com os objetivos a que são propostos. Analogamente, há uma grande diversidade nos pontos de corte do nível de adesão adotados nos estudos, variando de 80-100%, assim como no período de tratamento avaliado, desde um dia até doze meses. Essa grande heterogeneidade torna muito difícil a comparação dos resultados entre os diversos estudos. De qualquer forma, o problema da não-adesão é

²⁶ Bonolo PF, Gomes RRFM, Guimarães MDC. Adesão à terapia anti-retroviral (HIV/aids): fatores associados e medidas de adesão. *Epidemiol Serv saúde*, 2007; 16(4):261-278.

²⁷ Santa Helena ET, Nemes MIB, Eluf-Neto J. Desenvolvimento e validação de questionário multidimensional para medir não-adesão ao tratamento com medicamentos. *Rev Saúde Pública*. 2008 Ago;42(4):764-7.

²⁸ Berg KM, Arnsten JH. Practical and Conceptual Challenges in Measuring Antiretroviral Adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:S79-S87.

uma realidade e estratégias têm sido discutidas e propostas na tentativa de melhorar esses níveis.

Dessa forma, percebe-se a necessidade do monitoramento constante dos pacientes, não somente do ponto de vista clínico e laboratorial, mas também voltado para a possibilidade de ocorrência da não-adesão e de seus fatores de risco. O foco das intervenções deve considerar, além de fatores ligados ao paciente ou ao tratamento, possíveis barreiras psicossociais e características da assistência. As fases iniciais do acompanhamento clínico pelo HIV e do tratamento antirretroviral são críticas, havendo necessidade de se considerar um monitoramento individual, suporte social e esforços de orientação sobre as abrangentes e complexas questões que envolvem o HIV/aids.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito da não-adesão em desfechos laboratoriais utilizados para monitoramento do tratamento antirretroviral de acordo com diferentes formas de medir adesão entre pacientes iniciando terapia em serviços públicos de referência em Belo Horizonte, 2001-2003 (Projeto ATAR).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Realizar revisão sistemática de artigos publicados envolvendo o tema adesão ao tratamento antirretroviral e estimar taxa média de não-adesão por meio de meta-análise envolvendo estudos brasileiros.

2.2.2 Descrever três diferentes formas de medir adesão (auto-relato, registro de dispensação em farmácia e registro de prontuários médicos) e comparar entre pacientes aderentes e não-aderentes a evolução dos principais desfechos laboratoriais i.e., aumento na contagem de linfócitos TCD4+ e redução na carga viral do HIV, no primeiro ano de terapia antirretroviral (Projeto ATAR).

3 *CAPÍTULO DE LIVRO*

**Rocha GM, Bonolo PF, Ceccato MGB, Campos LN,
Gomes RRFM, Acúrcio FA, Guimarães MDC.**

Adesão ao tratamento antirretroviral: Uma revisão sistemática, 2004-2009.

In: Guimarães MDC, Acúrcio FA, Machado JM (Organizadores).

Adesão ao Tratamento Antirretroviral no Brasil: Coletânea de Estudos do Projeto ATAR.
Departamento de DST, Aids e Hepatites virais. Série B. Textos Básicos de Saúde. Série
Pesquisas, Estudos e Avaliação nº XX. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. XXX p.

(In press)

***Adesão ao tratamento antirretroviral: uma revisão sistemática,
2004-2009***

Gustavo Machado Rocha, Palmira de Fátima Bonolo, Maria das Graças Braga Ceccato, Lorenza Nogueira Campos, Raquel Regina de Freitas Magalhães Gomes, Francisco de Assis Acurcio, Mark Drew Crosland Guimarães

3.1 INTRODUÇÃO

A terapia antirretroviral altamente potente para indivíduos infectados pelo HIV reduziu consideravelmente a morbi-mortalidade destes pacientes (Pallela et al, 1998). No Brasil, a distribuição universal de antirretrovirais pelo Sistema Único de Saúde foi garantida por lei sancionada em 1996 (Brasil, 1996). Neste cenário, a aids deixou de ser um agravo com alta letalidade e passou a ser considerada uma doença crônica potencialmente controlável. Contudo, o sucesso da terapia depende de vários fatores, como questões relacionadas ao acesso ao tratamento e aos serviços de saúde, características virais e da resposta imune, além de fatores comportamentais relacionados ao indivíduo, principalmente a adesão ao tratamento (Berg et al, 2006; Paterson et al 2000). Regra geral, altos níveis de adesão são necessários para se obter níveis plasmáticos indetectáveis de carga viral do HIV e se alcançar os objetivos em longo prazo do tratamento. Estudos iniciais (Paterson et al, 2000) apontam para a necessidade do uso de pelo menos 95% das doses recomendadas para obter sucesso terapêutico. Em anos recentes, a possibilidade de se alcançar esses benefícios é ainda maior, haja vista o amplo arsenal terapêutico disponível, com a inclusão de novas drogas mais potentes, seguras e de posologia mais conveniente (Brasil, 2007).

A adesão ao tratamento antirretroviral tem sido amplamente estudada em todo o mundo. No entanto, trata-se de um processo dinâmico e complexo, multifatorial e abrangente, sendo, portanto, de difícil mensuração. Existem diversas formas descritas e validadas para mensurar a adesão ao tratamento antirretroviral (ARV) (Berg et al, 2006; Helena et

al 2008; Simoni et al, 2006), com distintas aplicações. Entre os exemplos mais comuns, pode-se citar o auto-relato (entrevistas estruturadas), informações de registros de farmácia, dispositivos eletrônicos de monitorização, dosagem de nível sérico terapêutico, os métodos pictóricos (registro diário de medicamentos, entrevistas auto-aplicáveis), entre outros. Cada um desses métodos tem suas particularidades, vantagens e desvantagens de acordo com os objetivos a que são propostos.

Neste capítulo documenta-se a produção científica nacional e internacional que está sendo divulgada envolvendo a temática *aids e adesão à terapia antirretroviral*. Em artigo já publicado (Bonolo et al 2007), o grupo de pesquisadores do Projeto ATAR elaborou revisão da literatura sobre o tema abrangendo o período de 1999 a 2004. Foram apresentados resultados de 56 trabalhos de análise quantitativa e com cobertura de contextos diversos que discutiram questões essenciais sobre: pontos de corte para medir a adesão; métodos unificados ou combinados de medida da adesão; barreiras que impedem a adesão perfeita e intervenções propostas pelos autores para incremento e manutenção de níveis ideais de adesão.

Em termos gerais, a adesão foi quantificada estabelecendo-se, explicitamente, um ponto de corte que variou de 80,0 a 100,0% das doses prescritas. Em relação ao tempo de avaliação, houve diferenças e os tempos variaram de um dia até um ano. Os períodos mais longos foram para as avaliações do registro da farmácia; e os períodos mais curtos (um a três dias), para o auto-relato (entrevista). Os principais métodos utilizados para a mensuração da adesão foram: medidas subjetivas, baseadas em auto-relato por entrevista (61,5%), medidas objetivas, baseadas em registros de dispensação em farmácia (7,7%) e dispositivos eletrônicos colocados nas embalagens dos ARV (5,8%); e combinação de métodos (23,1%). Entre 43 artigos que apresentaram a incidência ou prevalência da não-adesão, a taxa média foi de 30,4% (5,0%-67,0%), variando de acordo com o tipo de medida, o desenho do estudo e o ponto de corte utilizado. Em 25 estudos, verificou-se correlação da adesão com parâmetros clínicos e/ou laboratoriais.

Com relação aos fatores associados à não-adesão à terapia antirretroviral, foram identificadas variáveis sociodemográficas (e.g. idade, raça, sexo, escolaridade, renda), relacionadas com a vulnerabilidade ao HIV/aids (e.g. estresse psicológico, expectativa de auto-eficácia, utilização de drogas ilícitas e lícitas, depressão, disfunção neuro-

cognitiva), relacionadas ao acesso aos serviços de saúde (e.g. não ser aderente às consultas de acompanhamento, número de serviços de saúde em contato) e relacionadas ao acompanhamento clínico e laboratorial (e.g. percepção ou presença de efeitos colaterais e percepção da severidade dos sintomas, complexidade do regime terapêutico, compreensão inadequada do tratamento, dúvidas quanto à efetividade da TARV, relato prévio de não-adesão, maior tempo entre o resultado de sorologia positiva para o HIV e a primeira prescrição de ARV).

A importância da qualidade da atenção ao paciente para a adesão terapêutica fica evidente também no estudo de Nemes e colaboradores (Nemes et al, 2009). Entre os fatores preditivos da não-adesão ligados aos serviços de saúde, os autores encontraram: ser um serviço com até 100 pacientes; e falta de regularidade às consultas de acompanhamento. Esses resultados demonstram os benefícios que podem advir do acesso a uma equipe multidisciplinar e a serviços de referência para o HIV/aids, para o incremento e manutenção de níveis ótimos de adesão.

Para o desenvolvimento desta nova revisão sistemática, realizou-se busca ampliando as bases de dados consultadas e incluindo artigos publicados no período de janeiro de 2004 a junho de 2009. O principal objetivo desta revisão foi explorar sistematicamente o tema adesão à terapia antirretroviral, considerando o perfil dos estudos e as diversas maneiras de medir adesão, assim como suas definições e pontos de corte utilizados. A metodologia e resultados da revisão sistemática são apresentados detalhadamente a seguir.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foi realizada uma busca dos artigos relacionados à temática de interesse publicados em revistas indexadas entre janeiro de 2004 e junho de 2009 nas bases de dados MEDLINE [National Library of Medicine, Estados Unidos da América (EUA)] – interface Pubmed, Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde – LILACS, Cochrane e Scientific Electronic Library Online – SCIELO.

Para a busca no Pubmed, utilizou-se o software *Reference Manager 11* (The Nordic Cochrane Centre; <http://www.cc-ims.net/RevMan>). A busca no LILACS, Cochrane e SCIELO foram realizadas diretamente no portal BIREME (BVS) (<http://www.bireme.br>). Na estratégia de busca para a captura de publicações na base de dados LILACS, SCIELO e Cochrane utilizaram-se as seguintes palavras-chave: ((antiretroviral or anti-retroviral or antirretroviral) AND (adherence or adhesion or adesao or compliance or non-adherence or nonadherence or no-adhesion or nao-adesao)). No processo de busca para a captura de publicações na base de dados MEDLINE (PUBMED), utilizou-se as palavras-chave: {antiretroviral} OR {anti-retroviral} OR {antirretroviral} AND {adherence} OR {adhesion} OR {adesao} OR {compliance} OR {non-adherence} OR {nonadherence} OR {no-adhesion} OR {nao-adesao}.

Os critérios de busca foram aplicados para os títulos e resumos. Durante a busca, estabeleceram-se os seguintes limites para a inclusão de títulos e resumos: idioma inglês, português ou espanhol, estudos em seres humanos e publicados entre janeiro de 2004 e junho de 2009.

3.2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os títulos e resumos foram analisados de acordo com os seguintes critérios de inclusão: estudos quantitativos relacionados à adesão a terapia antirretroviral entre indivíduos vivendo com o HIV/aids; que avaliaram a proporção, prevalência ou incidência de

adesão ou não-adesão; incluindo estudos realizados em populações específicas (e.g. crianças, gestantes, usuários de drogas injetáveis, pacientes com co-morbidades, etc).

Os critérios adotados para a exclusão dos estudos foram: estudos qualitativos, estudos quantitativos não relacionados à adesão à terapia antirretroviral, estudos *in vitro*, relacionados com farmacocinética e farmacodinâmica, relatos de casos, consensos e guias terapêuticos.

Após esta análise (Fase I), os artigos selecionados foram avaliados na íntegra e foram excluídos aqueles que não explicavam o critério, a definição ou a medida de adesão utilizada, estudos de meta-análise e artigos de revisão, além daqueles que se enquadravam nos critérios de exclusão já utilizados para análise dos títulos e resumos.

Para verificar se os artigos atendiam aos critérios de inclusão, realizou-se uma avaliação por dois revisores independentes na seguinte ordem: i. Títulos de todos os estudos identificados; ii. Resumos dos estudos selecionados na fase anterior; e iii. Leitura completa dos textos selecionados. Para os casos em que houve discordância entre os revisores quanto à inclusão do estudo na revisão, houve avaliação por um terceiro revisor.

Após leitura dos artigos selecionados, as informações foram coletadas e digitadas em banco de dados de acordo com as seguintes variáveis: 1. Descritores dos artigos: autor principal, base de dados pesquisada, periódico, ano de publicação, país onde foi realizado o estudo, estado e cidade onde foi realizado o estudo (para estudos no Brasil), instituição de vínculo e país do primeiro e últimos autores; 2. Metodologia: delineamento do estudo, indicação de estudo em início de terapia ARV, número de serviços de saúde estudados em cada artigo, estudo selecionado ou de base populacional, população elegível (crianças, adultos), critério populacional específico (UDI, gestantes, co-infectados, etc.), indicação de medida de adesão ou não-adesão, tipo de medidas de adesão adotadas (auto-relato, registros de farmácia ou prontuário, contagem de pílulas, dispositivos eletrônicos, nível sérico, etc.), fonte de informação e definição de adesão/não-adesão; 3. Características da amostra estudada: tamanho (efetivo) da amostra analisada, média de idade dos participantes, proporção de homens, proporção do evento medido (adesão/não-adesão).

A última etapa (Fase II) consistiu em selecionar apenas os estudos observacionais entre adultos, que mediram a adesão de forma quantitativa e estabeleceram e descreveram objetivamente o ponto de corte utilizado, sendo excluídos aqueles que utilizaram mais de uma medida diferente de adesão. Isso ocorreu devido à metodologia de extração e transcrição das informações em banco de dados, que previa a referência de uma única medida para cada artigo incluído. Haveria dificuldade e possibilidade de ocorrência de viés caso se selecionasse de forma arbitrária uma das medidas produzidas nesses artigos. De forma complementar, procedeu-se uma meta-análise entre os estudos realizados em território nacional a fim de se obter uma medida síntese da taxa de não-adesão. Os dados foram agrupados e digitados em banco de dados para análise. Utilizou-se os programas Paradox® (versão 11.0), SAS® (Windows 9.0) e CMA – Comprehensive Meta-analysis® (versão 2).

3.3 RESULTADOS

Para o período de 2004 a 2009, a estratégia de busca identificou inicialmente 1910 títulos e resumos (Figura 2.1). Após a análise independente dos dois revisores quanto aos critérios de elegibilidade, foram excluídos 835 (46,0%) estudos segundo o título. Os principais motivos de exclusão pelo título foram: estudos que não abordavam a adesão à terapia ARV (44,7%), estudos fora de escopo (44,2%) e estudos qualitativos (5,2%).

Dentre os resumos avaliados, 300 (16,5%) estudos adicionais foram excluídos. Os principais motivos de exclusão pelo resumo foram novamente: estudos que não abordavam a adesão à terapia ARV (apesar de explorarem temas referentes ao tratamento ARV) (50,3%), estudos fora do escopo (aqueles que abordavam temas sem qualquer relação com o tratamento ARV) (22,3%), artigos sem resumos (13,3%) e estudos qualitativos (6,0%). Dos 775 artigos selecionados, 652 (84,1%) foram obtidos na íntegra para avaliação do texto completo. Destes, 331 foram excluídos após análise dos artigos na íntegra, sendo as principais razões: estudos sem taxas ou definição de adesão (46,8%), estudos qualitativos ou conceituais (17,5%), artigos repetidos (10,6%) e artigos de revisão ou meta-análise (10,0%). Após a finalização do levantamento sistematizado para o período, foram selecionados e digitados 321 artigos (Fase I). Destes, 145 (45,2%) estudos adicionais foram excluídos (Figura 2.2) pelos seguintes motivos: ensaios clínicos (36), estudo caso-controle (1), estudos em crianças (22), estudos sem ponto de corte definido (49) e estudos com múltiplas medidas de adesão (37). A amostra efetiva objeto desta análise (Fase II) resultou finalmente em 176 artigos (Quadro 1), sendo 13 estudos realizados em território nacional (Hofer et al, 2004; Nemes et al, 2004; Bonolo et al, 2005; Colombrini et al, 2008; Brito et al, 2006; Garcia et al, 2006; Carvalho et al 2007; Remien et al, 2007; Bonolo et al, 2008; Campos et al, 2008; Blatt et al, 2009; Gomes et al, 2009; Silva et al, 2009).

3.3.1 LOCAL, PERÍODO, DESENHO E AMOSTRA DOS ESTUDOS

Conforme a Tabela 2.1, houve uma diversificação de cenários em todo o mundo no que tange aos estudos selecionados de adesão à terapia antirretroviral. No continente africano, os países envolvidos foram África do Sul (2), Costa do Marfim (3), Etiópia

(1), Malawi (1), Mali (1), Moçambique (1), Nigéria (2), Quênia (1), Tanzânia (3), Uganda (5) e Zâmbia (3). A América Latina contribuiu com 16 (9,1%) estudos nos seguintes países: Brasil (13), Costa Rica (2) e Porto Rico (1). Cerca de metade dos estudos foi realizada na América do Norte (51,1%), sendo a maioria destes nos Estados Unidos (n=75; 83,3%). O continente Europeu contou com trabalhos da Alemanha (1), Dinamarca (2), Espanha (12), França (6), Itália (5), Reino Unido (4), Suécia (3) e Suíça (2). Já o continente asiático contribuiu com 11 (6,3%) estudos realizados na China (3), Índia (6) e Tailândia (2).

A maioria dos estudos (58,5 %) avaliou pacientes oriundos de um a quatro serviços de saúde, sendo que 25 (14,2%) artigos realizaram estudos multicêntricos sem explicitar o número de serviços de saúde participantes. O número máximo de serviços de saúde avaliados foi 86 (um artigo). Dentre os estudos observacionais selecionados, 57,4% foram do tipo coorte prospectivo ou retrospectivo e 42,6% foram do tipo corte transversal.

Com relação aos tamanhos amostrais, a média e mediana foram, respectivamente, 1152,7 e 267,5 participantes. Houve três estudos com amostra superior a 20.000 pessoas. A média global de idade dos participantes foi 38,7 anos (entre 159 estudos com essa informação disponível).

3.3.2 DEFINIÇÃO DA ADESÃO

A maioria dos estudos mediu adesão como uma variável quantitativa (e.g. proporção de doses tomadas em relação a doses prescritas) e definiu um ponto de corte para a adesão. Esse ponto de corte variou de 75,0% a 100,0%, sendo que aproximadamente um terço dos estudos definiu este ponto de corte em 100%, e outro terço em 95%. Houve grande variação no tempo de tratamento avaliado, desde um dia até 12 meses. Alguns estudos adotaram outras definições de adesão, como por exemplo, abandono de tratamento, dias de atraso na dispensação, deixar de ingerir a medicação por dias, auto-eficácia, entre outros.

3.3.3 MEDIDA DA ADESÃO

Quanto aos tipos de medidas de adesão adotadas, a maior parte dos estudos utilizou, como medidas isoladas, o auto-relato (71,0%), seguido pelos registros de dispensação em farmácia (17,1%). Ainda foram utilizados contagem de pílulas (6,8%), dispositivos eletrônicos [*Medication Event Monitoring Systems (MEMS)*] colocados na embalagem dos ARV (4,0%), registros em prontuários médicos (0,6%) e nível sérico terapêutico (0,6%). (Tabela 2.1).

3.3.4 CARACTERÍSTICAS DA NÃO-ADESÃO

Dentre os 176 trabalhos analisados, a taxa média geral (incidência e prevalência) de não-adesão foi de 34,5% (IC 95% 31,7%–37,2%), com mediana de 32,3%. Nota-se grande variabilidade de valores encontrados (desde 0,8% até 85,2% de não-adesão), dependendo principalmente do tipo de medida, da definição de adesão e do ponto de corte adotados. A taxa média entre os estudos que mediram a incidência de não-adesão (coorte prospectivo e retrospectivo, n=101) foi 35,7% (IC 95% 32,0%–39,5%). Já para os estudos que mediram a prevalência da não-adesão (n=75), a taxa média foi 32,8% (IC95% 28,7%–36,8%) (Tabela 2.2). A meta-análise envolvendo apenas os estudos realizados em território nacional e publicados entre 2004 e junho de 2009, assumindo modelo randômico, gerou uma taxa síntese de não-adesão de 34,4% (IC 95% 27,5%-42,1%) (Tabela 2.3; Figura 2.3).

3.4 DISCUSSÃO

À medida que a revisão avançou por ordem cronológica, observou-se maior rigor na avaliação da adesão pela literatura. Passou-se a adotar, cada vez mais, o critério de uso de pelo menos 95% das doses prescritas de ARV em tempos maiores ou combinados. A revisão de literatura indicou que a não-adesão ocorre universalmente e suas taxas são comparáveis entre os países desenvolvidos e em desenvolvimento. De acordo com os dados apresentados, as taxas de não-adesão variaram entre 0,8% a 85,0% e os pontos de corte adotados de 75,0% a 100,0%, segundo a definição de tomada de antirretrovirais prescritos.

É importante salientar que as taxas de não-adesão variam com o percentual de adesão estabelecido, a definição da medida da adesão aplicada (auto-relato por entrevista; registro diário; contagem de pílulas; registro de prontuário; dispensação da farmácia; dispositivo eletrônico) e o desenho do estudo. Sobre o momento estabelecido para mensurar a adesão, houve uma preocupação em se mesclar diferentes períodos, considerando, por exemplo, o dia anterior à visita e o final de semana. Essa questão é importante para se evitar o viés de memória. Considere-se ainda o fato da adesão ser um processo complexo e dinâmico, em constante mutação ao longo do tempo.

Apesar dos avanços, ainda houve predominância de medidas com tendência mais subjetivas e únicas, principalmente o auto-relato (71,0%). O dispositivo eletrônico – MEMS – foi pouco empregado nos estudos e não há registro de sua utilização nos trabalhos publicados no Brasil. Isso pode ser explicado, em parte, por seu custo elevado, não permitindo seu uso disseminado.

Os trabalhos apontam que as estratégias desenvolvidas para incrementar a adesão devem ser estimuladas considerando as condições socioeconômicas da população. Os profissionais de saúde devem possibilitar aos pacientes o acesso a um cuidado integral, um canal aberto não somente para a abordagem de questões relacionadas ao tratamento como também de apoio àqueles com baixa expectativa para adesão. Intervenções psico-educativas devem ser contínuas, ao longo do tratamento, com o objetivo de contribuir para a melhoria do bem-estar social e emocional dos indivíduos, com aumento da expectativa de auto-eficácia do paciente ao seguir a prescrição.

Em relação ao tratamento antirretroviral, é necessária orientação minuciosa do paciente sobre este processo, para seu maior conhecimento da doença e melhor compreensão do tratamento. Os serviços de saúde são vistos como espaços estratégicos de informação e execução de intervenções no campo da adesão, entre as quais se inclui a disponibilidade de informação sobre a importância da adesão e a adequação do tratamento à rotina de vida do paciente, além de atendimento clínico voltado para a toxicidade do tratamento e para o manejo de dependência química.

Os profissionais de saúde, articulados em equipes multidisciplinares, devem ter em mente que, para alcançar um tratamento com efetividade, deve-se buscar estabelecer uma aliança com o paciente. Nesse processo de corresponsabilização, existe, ainda, uma rede familiar e social que, direta ou indiretamente, contribuirá para o sucesso ou possível falha no tratamento.

A respeito dos regimes terapêuticos, os estudos evidenciam a necessidade de investir em prescrições simplificadas, de dosagens fáceis de serem lembradas e com menores efeitos colaterais possíveis. Antes de iniciar a medicação ARV, recomendam-se tratamento de apoio a usuários de bebida alcoólica e/ou drogas ilícitas.

Em resumo, os estudos apontam para a necessidade do monitoramento constante dos pacientes, não somente do ponto de vista clínico e laboratorial, mas também voltados para a possibilidade de ocorrência da não-adesão e de seus fatores de risco. O foco das intervenções deve considerar as possíveis barreiras psicossociais e não apenas os fatores ligados ao paciente ou ao tratamento. A fase inicial do acompanhamento clínico pelo HIV é crítica e, para criar vínculo com o paciente, é preciso considerar um monitoramento individual, suporte social e esforços de orientação sobre a aids.

Ademais, os serviços de referência para o acompanhamento do HIV/aids, em que pese o reconhecimento de seus contínuos esforços para atingir níveis de excelência, devem trabalhar na perspectiva da equidade, para diminuir as distâncias entre a divulgação da informação e aqueles a que esta informação se destina, estabelecendo a qualidade de vida como prioridade na atenção prestada às pessoas que vivem com HIV/aids pelos serviços públicos no Brasil. Em termos operacionais e buscando incrementar a efetividade do cuidado, ressalta-se a importância do monitoramento na dispensação dos

ARV, que possibilita a identificação dos pacientes com retirada irregular desses medicamentos na farmácia e o desenvolvimento de ações que enfrentem adequadamente este problema. Dessa avaliação podem-se encarregar todos os serviços de referência para tratamento do HIV/aids distribuídos pelo território brasileiro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Berg KM, Arnsten JH. Practical and Conceptual Challenges in Measuring Antiretroviral Adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:S79–S87.

Blatt CR, Citadin CB, de Souza FG, de Mello RS, Galato D. [Assessment of adherence to antiretroviral drugs in a municipality in southern Brazil]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2009 Mar; 42(2):131-6.

Bonolo PF, Machado CJ, Cesar CC, Ceccato MG, Guimaraes MD. Vulnerability and non-adherence to antiretroviral therapy among HIV patients, Minas Gerais State, Brazil. *Cad Saude Publica* 2008 Nov;24(11):2603-13.

Bonolo PF, Gomes RRFM, Guimarães MDC. Adesão à terapia anti-retroviral (HIV/Aids): fatores associados e medidas de adesão. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2007 out-dez; 16(4): 261-278.

Bonolo PF, Cesar CC, Acurcio FA, Ceccato MG, de Padua CA, Alvares J, et al. Non-adherence among patients initiating antiretroviral therapy: a challenge for health professionals in Brazil. *AIDS* 2005 Oct;19 Suppl 4:S5-13.

Brasil. Programa Nacional de DST e AIDS, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV. Brasília: Ministério da Saúde; 2007-2008.

Brasil. Lei nº. 9.313, de 13 de novembro de 1996. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores de HIV e doentes de AIDS. <http://www.aids.gov.br/assistencia/lei9313.htm>. (Acessado em 06 de agosto de 2009)

Brito AM, Szwarcwald CL et Castilho EA. Fatores associados à interrupção de tratamento anti-retroviral em adultos com Aids. Rio Grande do Norte, 1999-2002. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52: 86-92.

Campos LN, Guimaraes MD, Remien RH. Anxiety and Depression Symptoms as Risk Factors for Non-adherence to Antiretroviral Therapy in Brazil. *AIDS Behav* 2008; Jul 22. [Epub ahead of print]

Carvalho CV, Merchan-Hamann E, Matsushita R. [Determinants of antiretroviral treatment adherence in Brasilia, Federal District: a case-control study]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007 Sep;40(5):555-65.

Colombrini MR, Coleta MF, Lopes MH. Risk factors for non-compliance to treatment with highly effective antiretroviral therapy. *Rev Esc Enferm USP* 2008 Sep;42(3):490-5.

Garcia R, Badaro R, Netto EM, Silva M, Amorin FS, Ramos A, et al. Crosssectional study to evaluate factors associated with adherence to antiretroviral therapy by Brazilian HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006 Dec;22(12):1248-52.

Gomes RRF, Machado CJ, Acurcio FA, Guimaraes MD. [Pharmacy records as an indicator of non-adherence to antiretroviral therapy by HIV-infected patients]. *Cad Saude Publica* 2009 Mar; 25(3):495-506.

Helena ETS, Nemes MIB, Eluf-Neto J. Desenvolvimento e validação de questionário multidimensional para medir não-adesão ao tratamento com medicamentos. *Rev Saúde Pública* 2008; 42:764-7.

Hofer CB, Schechter M, Harrison LH. Effectiveness of antiretroviral therapy among patients who attend public HIV clinics in Rio de Janeiro, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Aug 1;36(4):967-71.

Nemes MIB, Castanheira ERL, Helena ETS et al. Adesão ao tratamento, acesso e qualidade da assistência em aids no Brasil. *Rev Assoc Med Bras*. 2009; 55(2): 207-212.

Nemes MIB, Carvalho HB, Souza MFM. Antiretroviral therapy adherence in Brazil. *AIDS*. 2004; 18 (Supl.3):S15-S20.

Palella FJ, Delaney MS, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining Morbidity and Mortality among patients with advanced immunodeficiency virus infection. *NEJM* 1998 Mar 26; 338: 853-860.

Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, Wagener MM, Singh N. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000 Jul 4;133(1):21–30.

Remien RH, Bastos FI, Terto Jnr T et al. Adherence to antiretroviral therapy in a context of universal access, in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS Care* 2007 Jul; 19(6):740-748.

Silva MC, Ximenes RA, Miranda Filho DB, Arraes LW, Mendes M, Melo AC, et al. Risk-factors for non-adherence to antiretroviral therapy. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2009 May; 51(3):135-9.

Simoni JM, Kurth AE, Pearson CR, Pantalone DW, Merrill JO, Frick PA. Self-Report Measures of Antiretroviral Therapy Adherence: A Review with Recommendations for HIV Research and Clinical Management. *AIDS Behav* 2006; 10: 227–245.

Figura 2.1. Apresentação esquemática dos artigos incluídos e excluídos na revisão sistemática, Fase I, 2004-2009.

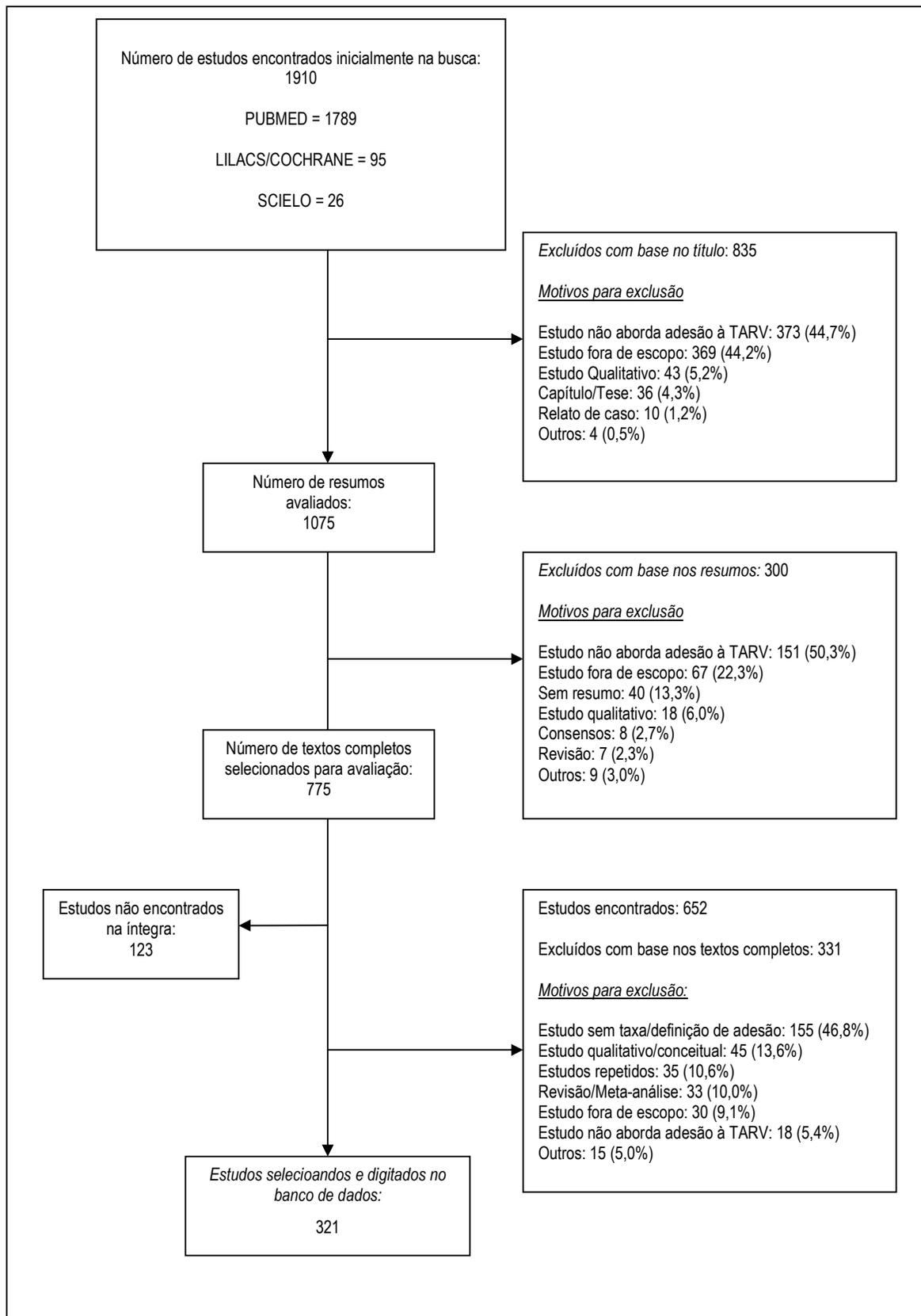
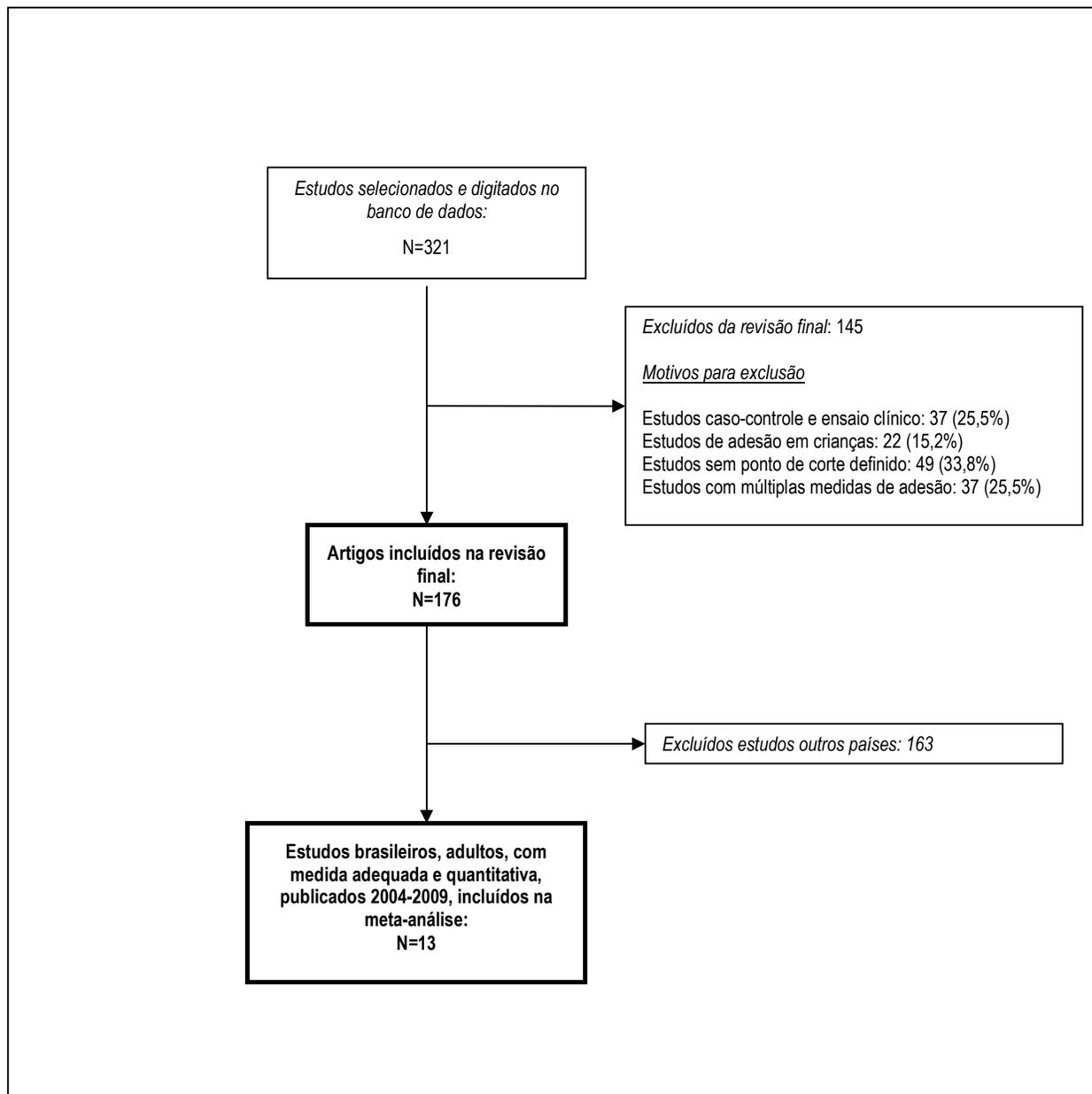


Figura 2.2. Apresentação esquemática dos artigos incluídos e excluídos na revisão sistemática, Fase II (n=176). 2004-2009.



Quadro 2.1. Artigos selecionados na revisão sistemática, Fase II, de acordo com autor, ano de publicação e país onde foi realizado, 2004-2009 (N=176).

<i>Autor</i>	<i>Ano</i>	<i>País do Estudo</i>	<i>Autor</i>	<i>Ano</i>	<i>País do Estudo</i>
AHOVA	2009	UGANDA	LIMA	2007	CANADA
AMBERBIR	2008	ETIOPIA	LIU	2006	EUA
AMICO	2005	PORTO RICO	LUCAS	2007	EUA
AMICO	2007	EUA	LUSZCZYNSKA	2007	INDIA
AMMASSARI	2004	ITALIA	MAGAFU	2009	TANZANIA
APPLEBAUM	2009	EUA	MAGGLIOLO	2005	ITALIA
BAJUNIRWE	2009	UGANDA	MAITLAND	2008	REINO UNIDO
BANGSNERG	2006	EUA	MALEE	2009	EUA
BARCLAY	2007	EUA	MANEESRIWONGUL	2006	TAILANDIA
BARFOD	2006	DINAMARCA	MANNHEIMER	2005	EUA
BARFOD	2005	DINAMARCA	MARHEFKA	2006	EUA
BEACH	2006	EUA	MEADE	2009	EUA
BEALS	2006	EUA	MELLINS	2008	EUA
BISSON	2008	EUA	MERENSTEIN	2009	EUA
BLATT	2009	BRASIL	MERENSTEIN	2008	EUA
BOARTS	2008	EUA	MILAM	2005	EUA
BONOLO	2008	BRASIL	MOHAMMED	2004	EUA
BONOLO	2005	BRASIL	MOORE	2006	CANADA
BOTTONARI	2005	EUA	MOORE	2005	EUA
BRETON	2007	FRANCA	MUGAVERO	2006	EUA
BRITO	2006	BRASIL	MURPHY	2004	EUA
BYAKIKA-TUSIIME	2009	UGANDA	NACHEGA	2009	AFRICA DO SUL
CAMPOS	2008	BRASIL	NACHEGA	2007	EUA
CARBALLO	2004	ESPANHA	NACHEGA	2004	AFRICA DO SUL
CARLUCCI	2008	ZAMBIA	NEMES	2004	BRASIL
CARRICO	2006	EUA	PAASCHE-ORLOW	2006	EUA
CARVALHO	2007	BRASIL	PALEPU	2006	CANADA
CASTILLO	2004	EUA	PALEPU	2004	EUA
CAULDBECK	2009	INDIA	PALEPU	2004	CANADA
CHANG	2009	UGANDA	PARRUTI	2006	ITALIA
CHI	2009	ZAMBIA	PERETTI-WATEL	2006	FRANCA
CHI	2009	ZAMBIA	PERETTI-WATEL	2005	FRANCA
COHN	2008	EUA	PIRKLE	2009	MALI
COLLINS	2006	CANADA	PLANKEY	2009	EUA
COLOMBRINI	2007	BRASIL	RAMADHANI	2007	TANZANIA
CRISP	2004	EUA	REMIEN	2007	BRASIL
DIABATE	2007	COSTA DO MARFIM	RINTAMAKI	2006	EUA
DIAMOND	2005	EUA	ROCA	2005	ESPANHA
DUVAL	2005	FRANCA	ROCKSTROH	2008	ALEMANHA
EHOLIE	2007	COSTA DO MARFIM	ROUX	2008	FRANCA
FIELDEN	2008	CANADA	RUIZ-PÉREZ	2006	ESPANHA
FIELDING	2008	REINO UNIDO	RUIZ-PÉREZ	2005	ESPANHA
FLYNN	2007	EUA	SAMET	2004	EUA
FRENCH	2005	EUA	SAN LIO	2008	MOCAMBIQUE
FUMAZ	2009	ESPANHA	SANTOS	2005	ESPANHA
FUMAZ	2008	ESPANHA	SARNA	2008	INDIA
FUMAZ	2005	ESPANHA	SCHNEIDER	2004	EUA
GANDHI	2009	EUA	SCHONNESSON	2006	SUECIA
GARCIA	2006	BRASIL	SCHÖNNESSON	2007	SUECIA
GARDNER	2008	EUA	SERVELLEN	2005	EUA
GILL	2009	CHINA	SERVELLEN	2005	EUA
GLASS	2008	SUICA	SHAH	2007	INDIA
GLASS	2006	SUICA	SHARMA	2007	INDIA

Quadro 2.1. Artigos seleccionados na revisão sistemática, Fase II, de acordo com autor, ano de publicação e país onde foi realizado, 2004-2009 (N=178) (continuação).

<i>Autor</i>	<i>Ano</i>	<i>País do Estudo</i>	<i>Autor</i>	<i>Ano</i>	<i>País do Estudo</i>
GOMES	2009	BRASIL	SHARPE	2004	EUA
GONZALEZ	2004	EUA	SHERR	2008	REINO UNIDO
GRAHAM	2007	EUA	SHIN	2008	PERU
GROSS	2005	EUA	SHUTER	2008	EUA
GROSS	2006	CANADA	SILVA	2009	BRASIL
HANSON	2009	COSTA DO MARFIM	SLEDJESKI	2005	EUA
HARRIGAN	2005	CANADA	SODERGARD	2006	SUECIA
HEDT	2008	MALAWI	SPACEK	2006	UGANDA
HERRAIZ	2008	ESPANHA	STOUT	2004	COSTA RICA
HICKS	2007	EUA	TAYLOR-CASTILLO	2005	COSTA RICA
HINKIN	2004	EUA	THEALL	2007	EUA
HIRSCH	2009	EUA	THRASHER	2008	EUA
HOFER	2004	BRASIL	TUCKER	2004	EUA
HOLMES	2007	EUA	UBBIALI	2008	ITALIA
HORBERG	2008	EUA	UNGE	2009	QUENIA
HORNE	2007	REINO UNIDO	UZOCHUKWU	2009	NIGERIA
IDIGBE	2005	NIGERIA	VERDUGO	2005	ESPANHA
JOHNSON	2006	EUA	VILLES	2007	FRANCA
KALICHMAN	2008	EUA	VYAVAHARKAR	2007	EUA
KALICHMAN	2007	EUA	WAITE	2008	EUA
KAPADIA	2008	EUA	WALDROP-VALVERDE	2006	EUA
KIDDER	2007	EUA	WALDROP-VALVERDE	2005	EUA
KITKUNGVAN	2008	TAILANDIA	WALKUP	2009	EUA
NOBEL	2009	ESPANHA	WANCHU	2007	INDIA
NOBEL	2004	ESPANHA	WANG	2007	CHINA
KUYPER	2004	CANADA	WANG	2008	CHINA
LAZO	2007	EUA	WATT	2009	TANZANIA
LEE OH	2009	EUA	WEISER	2008	EUA
LEOMBRUNI	2009	ITALIA	WIENER	2004	EUA
LESERMAN	2008	EUA	WILLARD	2006	EUA
LEVINE	2005	EUA	WILLIAMS	2006	EUA
LIMA	2009	CANADA	WOLF	2007	EUA
LIMA	2009	CANADA	WOOD	2004	CANADA
LIMA	2008	CANADA	WOOD	2006	CANADA
LIMA	2008	CANADA	WOODS	2009	EUA

Tabela 2.1. Distribuição dos trabalhos analisados, segundo as variáveis selecionadas, Fase II (N=176).

Características dos estudos	n	%
Local onde foram desenvolvidos:		
<i>África</i>	23	13,1
<i>América Latina</i>	16	9,1
<i>América do Norte</i>	90	51,1
<i>Europa</i>	35	19,9
<i>Ásia</i>	11	6,3
Número de serviços de saúde estudados:		
<i>1 – 4</i>	103	58,5
<i>5 – 10</i>	12	6,8
<i>11 ou mais</i>	14	8,0
<i>Multicêntrico não especificado</i>	25	14,2
<i>Sem informação</i>	22	12,5
Tamanho amostral (participantes):		
<i>≤ 100</i>	34	19,3
<i>101 – 1000</i>	108	61,4
<i>1001 – 8000</i>	31	17,6
<i>> 20.000</i>	3	1,7
Delineamento:		
<i>Coorte Prospectivo</i>	93	52,8
<i>Coorte Retrospectivo</i>	8	4,6
<i>Corte transversal</i>	75	42,6
Medidas de adesão:		
<i>Entrevistas (auto-relato)</i>	125	71,0
<i>Registro da dispensação na farmácia</i>	30	17,1
<i>Contagem de pilulas</i>	12	6,8
<i>Dispositivo eletrônico – MEMS</i>	7	4,0
<i>Registro de prontuários</i>	1	0,6
<i>Nível sérico</i>	1	0,6
Ponto de Corte da medida de adesão:		
<i>100%</i>	70	39,8
<i>95%</i>	73	41,5
<i>90%</i>	23	13,1
<i>< 90%</i>	10	5,7

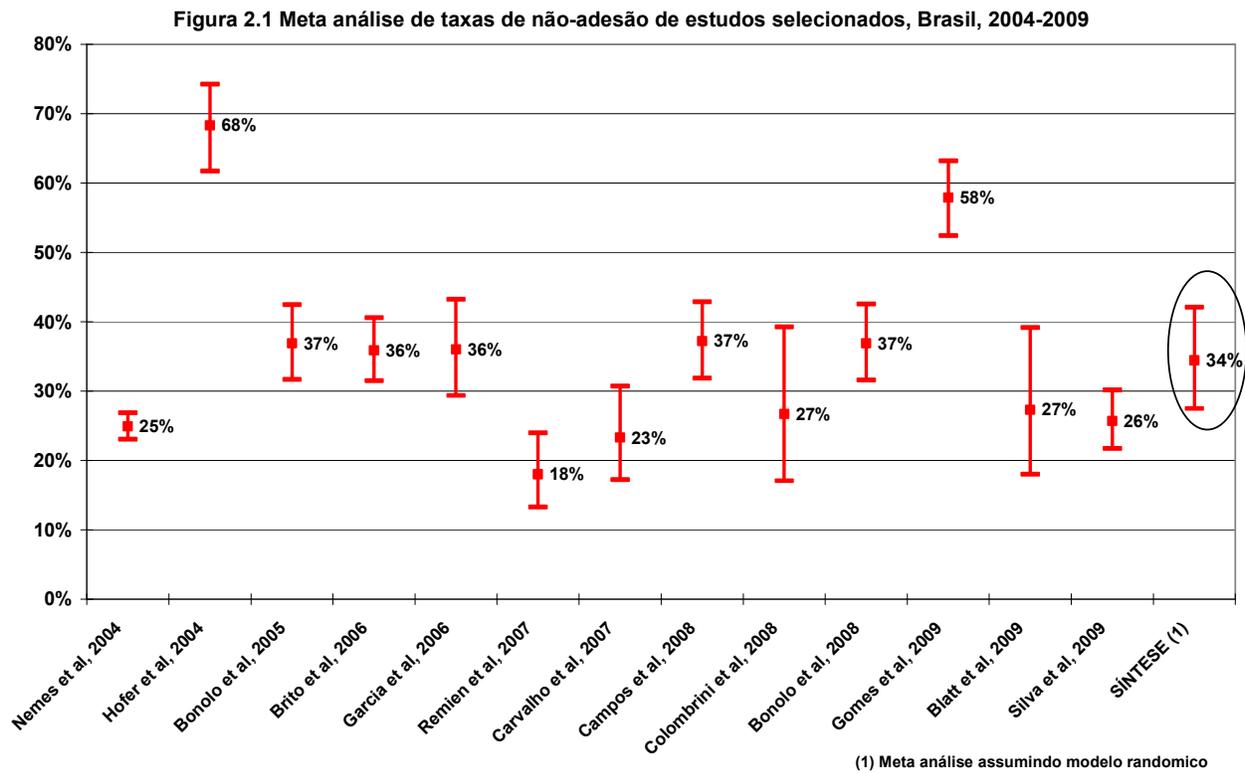
Tabela 2.2. Taxas médias de **não adesão** global e de acordo com tipo de estudo, Fase II (n=176), 2004-2009.

	<i>Taxa Média</i>	<i>IC 95%</i>
Revisão Sistemática		
Taxa média geral (n=176)	34,5	31,7 – 37,2
Estudos de incidência (n=101)	35,7	32,0 – 39,5
Estudos de prevalência (n=75)	32,8	28,7 – 36,8

Tabela 2.3. Meta-análise de taxas de não-adesão de estudos brasileiros selecionados e publicados (n=13), 2004-2009.

Estudos Brasileiros publicados 2004-2009	Taxa de não- adesão	Intervalo de 95% de confiança		Z-Value	p-Value
Nemes et al, 2004	24,9%	23,0%	26,9%	-21,199	0,000
Hofer et al, 2004	68,3%	61,7%	74,2%	5,188	0,000
Bonolo et al, 2005	36,9%	31,7%	42,5%	-4,529	0,000
Brito et al, 2006	35,9%	31,5%	40,6%	-5,740	0,000
Garcia et al, 2006	36,0%	29,4%	43,2%	-3,726	0,000
Remien et al, 2007	18,0%	13,3%	23,9%	-8,239	0,000
Carvalho et al, 2007	23,3%	17,2%	30,7%	-6,169	0,000
Campos et al, 2008	37,2%	31,9%	42,9%	-4,332	0,000
Colombrini et al, 2008	26,7%	17,1%	39,2%	-3,461	0,001
Bonolo et al, 2008	36,9%	31,6%	42,6%	-4,446	0,000
Gomes et al, 2009	57,9%	52,4%	63,2%	2,828	0,005
Blatt et al, 2009	27,3%	18,0%	39,1%	-3,572	0,000
Silva et al, 2009	25,7%	21,7%	30,1%	-9,416	0,000
SÍNTESE ¹	34,4%	27,5%	42,1%	-3,879	0,000

¹ Meta-análise assumindo modelo randômico



4 ARTIGO

Rocha GM, Machado CJ, Acúrcio FA, Guimarães MDC.

Monitoramento da adesão ao tratamento antirretroviral no Brasil:

um urgente desafio.

(Submetido para publicação em *Cadernos de Saúde Pública*)

***Monitoramento da adesão ao tratamento antirretroviral no Brasil:
um urgente desafio***

Monitoring adherence to antiretroviral treatment in Brazil: an urgent challenge

Título corrido: Monitoramento da adesão ao tratamento antirretroviral no Brasil

**Gustavo Machado Rocha^{1,2}, Carla Jorge Machado³, Francisco de Assis Acurcio⁴,
Mark Drew Crosland Guimarães²**

¹ Universidade Federal de São João Del-Rei, Divinópolis, Brasil.

² Departamento de Medicina Preventiva e Social, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

³ Departamento de Demografia, Centro de Desenvolvimento e Planejamento Regional, Faculdade de Ciências Econômicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

⁴ Departamento de Farmácia Social, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

Endereço para correspondência:

Gustavo Machado Rocha

Universidade Federal de São João Del-Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu

Av. Sebastião Gonçalves Coelho, 400 – Chanadour

CEP 35501-296 – Divinópolis, MG

gusrocha.mg@gmail.com

RESUMO

O objetivo deste estudo foi descrever o efeito da não-adesão nos principais desfechos laboratoriais, contagem de linfócitos TCD4⁺ e carga viral, rotineiramente utilizados para monitoramento de pacientes iniciando tratamento segundo três diferentes formas de medir adesão à terapia antirretroviral. Entre 288 participantes, 22,9%, 31,9% e 74,3% foram considerados não-aderentes, respectivamente, pelos registros em prontuários médicos, auto-relato e registros de dispensação nas farmácias. Dependendo da medida de adesão utilizada, o ganho médio de linfócitos TCD4⁺ variou de 142,4 a 195,4 células/mm³ para participantes aderentes, comparado com 58,5 a 99,8 para não-aderentes. A redução média na carga viral variou de 4,25 a 4,62 log cópias/mL entre aderentes, comparado com 1,99 a 4,07 para não-aderentes. O monitoramento da adesão à terapia ARV deve ser uma prioridade nos serviços de referência de AIDS, sendo capaz de identificar pacientes com alto risco de desenvolver falência virológica e permitindo intervenções precoces com possibilidade de preservação de esquemas terapêuticos iniciais.

Palavras-chave: Antirretrovirais, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, Carga Viral, Contagem de Linfócito CD4⁺, adesão ao medicamento.

ABSTRACT

The aim of this study was to describe the effect of non-adherence on the main laboratory outcomes, TCD4+ lymphocyte count and viral load, routinely used to monitor patients initiating treatment according to three different approaches to measure adherence to antiretroviral therapy. Among 288 participants, 22.9%, 31.9% and 74.3% were considered non-adherent, according to medical charts, self-report and pharmacy records, respectively. Depending on the adherence measures used, the average gain in TCD4+ lymphocyte count ranged from 142.4 to 195.4 cells/mm³ among adherent patients, and from 58.5 to 99.8 lymphocytes TCD4+/mm³ among those non-adherent. The average reduction on viral load ranged from 4.25 to 4.62 log copies/mL among the adherent patients, and from 1.99 to 4.07 log among those non-adherent. Monitoring antiretroviral adherence should be considered a priority in these public AIDS referral centers in order to identify patients at high risk of developing virologic failure. Early interventions are necessary in order to maintain the initial therapeutic regimens for longer periods.

Key-words: Antiretroviral agents, Acquired Immunodeficiency Syndrome, Viral Load, CD4 Lymphocyte Count, medication adherence.

4.1 INTRODUÇÃO

A terapia antirretroviral (ARV) combinada, introduzida a partir de 1996, teve grande impacto na redução da morbimortalidade dos indivíduos que vivem com HIV/AIDS. No Brasil, a distribuição universal de antirretrovirais pelo Sistema Único de Saúde foi garantida por lei sancionada no mesmo ano¹. Neste cenário, a AIDS deixou de ser um agravo com alta letalidade e passou a ser considerada uma doença crônica potencialmente controlável. Estudos iniciais que avaliaram o impacto da terapia antirretroviral mostraram uma redução de cerca de 70% na mortalidade e de 80% na incidência de infecções oportunistas². Segundo dados do Ministério da Saúde³, ocorreram 15.156 óbitos por AIDS no Brasil em 1995 e 11.060 em 2007, representando uma redução de cerca de 27% no número total de óbitos no país. Em anos recentes, com o grande arsenal terapêutico disponível, incluindo novas drogas mais potentes, seguras e de posologia mais conveniente⁴, a possibilidade de alcançar esses benefícios e melhorar a qualidade de vida desses pacientes está ainda maior.

Entretanto, o sucesso da terapia antirretroviral depende de diversos fatores, como questões relacionadas ao acesso ao tratamento e aos serviços de saúde, características virais e da resposta imune, além de fatores comportamentais relacionados ao indivíduo, principalmente a adesão ao tratamento. Segundo diretrizes do Ministério da Saúde⁵, a adesão deve ser entendida como um processo complexo, amplo e abrangente, dinâmico e multifatorial, determinada por fatores relacionados ao indivíduo, à equipe de saúde e à rede social.

Com base nesta complexidade, a mensuração da adesão aos medicamentos antirretrovirais torna-se difícil de ser realizada com acurácia, não existindo um padrão ouro estabelecido para a sua aferição. Existe grande variabilidade nas medidas de adesão disponíveis, com distintas implicações para a prática clínica e de pesquisa. Entre estas, auto-relato aferido por entrevistas estruturadas, contagem de pílulas, registros em prontuários e de dispensação em farmácias, dispositivos eletrônicos, monitoramento de nível sérico terapêutico, métodos pictóricos (e.g. registros diários de medicamentos, entrevista auto-aplicável^{6,7}) e, finalmente, métodos combinados são exemplos de medidas de adesão utilizadas nos diversos estudos^{8,9}. Todas essas medidas apresentam limitações e problemas, de ordem prática ou metodológica, e acabam por sobre ou

subestimar a adesão. Esta ampla variabilidade dificulta a interpretação dos resultados e a sua comparação. A mensuração da adesão por meio do auto-relato é a mais frequentemente usada, tem a vantagem de custo mais acessível, praticidade e conveniência de aplicação, além de razoável correlação com desfechos virológicos. Por outro lado, há desvantagens, como a falta de questões padronizadas, baixa sensibilidade e tendência a sobreestimar a adesão¹⁰.

Para a obtenção do sucesso terapêutico e níveis plasmáticos indetectáveis de carga viral do HIV, altos níveis de adesão são necessários e estudos apontam para uma taxa de 95% ou mais de adesão¹¹. A adesão elevada, além de propiciar menor replicação viral, também propicia uma melhor sobrevida, menor incidência de doenças relacionadas à AIDS, menor número de internações¹², melhor qualidade de vida¹³, redução na transmissão do HIV e menor emergência de cepas virais resistentes aos antirretrovirais¹⁴. Entretanto, a grande variabilidade na definição de não-adesão adotada nos estudos, tanto nos pontos de corte (variando de 80 a 100% das doses prescritas), quanto no período de tratamento avaliado (desde um dia até doze meses), dificulta comparações nacionais ou internacionais. Estudos mais recentes tendem ser mais conservadores, com pontos de corte mais elevados e períodos recordatórios mais amplos.

A adesão plena ao tratamento antirretroviral deve ser entendida como objetivo primordial dos serviços de saúde de referência ao atendimento a pessoas que vivem com HIV/AIDS. Apesar disto, estudos brasileiros indicam taxas médias de não-adesão variando entre 5,7% e 67,0%, sendo que 43,2% dos estudos relatam valores entre 17,5% e 30,0%⁸, apontando para uma preocupante situação no acompanhamento clínico dos pacientes. Em estudo mais recente, Wachholz et al¹⁵, avaliando crianças com até 12 anos de idade residentes em Porto Alegre, RS, encontraram alta taxa de não-adesão (cerca de 50% dos participantes). Outro estudo¹⁶, realizado em Tubarão, SC, encontrou taxa de não-adesão variando de 19,5% a 52,5%, dependendo da definição de adesão e do período analisado. Já em outros estudos multicêntricos recentes realizados no Distrito Federal¹⁷ e em Pernambuco¹⁸, 23,3% e 25,7% dos participantes foram considerados não-aderentes, respectivamente.

Dessa forma, torna-se necessário implementar rotinas para monitorar a adesão entre os usuários dos serviços, possibilitando a detecção precoce da não-adesão e a implementação de estratégias de intervenção oportunas, idealmente antes do surgimento de resistência viral e da ocorrência de complicações relacionadas à AIDS. Além do benefício individual, essas ações têm o potencial de reduzir o custo com medicamentos na medida em que esquemas de tratamento mais simples permanecem plenamente ativos por tempo prolongado.

O principal objetivo deste estudo foi descrever o efeito da não-adesão nos principais desfechos laboratoriais, i.e., aumento na contagem de Linfócitos TCD4+ e redução na carga viral do HIV, segundo três diferentes formas de medir adesão (auto-relato, registro de dispensação em farmácia e de prontuários médicos), entre pacientes iniciando tratamento antirretroviral em dois serviços públicos de referência em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 SUJEITOS E DELINEAMENTO

Este estudo faz parte do projeto ATAR¹⁹, estudo prospectivo concorrente cujo principal objetivo foi avaliar a adesão ao tratamento antirretroviral entre indivíduos em início de terapia. Detalhes metodológicos foram previamente publicados²⁰. O projeto foi realizado em dois serviços públicos de referência para a assistência ao HIV/AIDS em Belo Horizonte, Minas Gerais, o Centro de Treinamento e Referência de Doenças Infectoparasitárias/Ambulatório Orestes Diniz (CTR-DIP – Prefeitura de Belo Horizonte e Universidade Federal de Minas Gerais) e o ambulatório do Hospital Eduardo de Menezes (HEM – Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais). Após a primeira prescrição de ARV, os pacientes virgens de tratamento foram acompanhados por um período de até 12 meses para avaliar a ocorrência de não-adesão ao tratamento.

Os pacientes foram recrutados entre maio de 2001 e maio de 2002, e acompanhados até maio de 2003. Os critérios de inclusão foram pacientes confirmadamente infectados pelo HIV e com indicação de uso de terapia antirretroviral de acordo com as recomendações brasileiras no período²¹, sem história de uso prévio de ARV, com idade igual ou superior a 18 anos, que consentiram em participar e tiveram sua medicação dispensada em um dos centros participantes. Para esta análise, foram excluídas as gestantes, pela peculiaridade do tratamento antirretroviral, cuja interrupção precoce pode ser devida à indicação médica. O projeto ATAR foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de ambos os serviços participantes e da Universidade Federal de Minas Gerais – COEP (Parecer ETIC 106/99).

Entrevistas semi-estruturadas foram aplicadas no momento da dispensação de ARV (entrevista basal), quando foram coletados dados socioeconômicos e demográficos (e.g. idade, cor da pele, estado civil, escolaridade), características de vulnerabilidade ao HIV/AIDS (e.g. uso de drogas, comportamento sexual) e variáveis marcadoras de utilização dos serviços de saúde (e.g. data de realização de anti-HIV, tempo de acompanhamento médico, conhecimento sobre HIV/AIDS). Entrevistas subsequentes foram realizadas no primeiro, quarto e sétimo meses após o início do tratamento (entrevistas de acompanhamento), com coleta de informações comportamentais e

relacionadas ao tratamento ARV (e.g. ocorrência de reações adversas e troca de medicamentos, dificuldades e facilidades relacionadas ao tratamento, adesão ao esquema ARV). O período máximo de acompanhamento estabelecido foi de 12 meses. Os registros mensais das dispensações dos ARV foram pesquisados nas farmácias dos centros participantes após o período de acompanhamento. Dados clínicos e laboratoriais foram obtidos de prontuários médicos (e.g. categoria de transmissão, período de acompanhamento, registros de internações e diagnósticos relacionados à AIDS, resultados de linfócitos TCD4+ e carga viral do HIV). Os questionários de coleta utilizados foram previamente testados em estudo piloto.

Variáveis contínuas obtidas durante a entrevista basal, i.e., idade, escolaridade, renda, tempo entre diagnóstico HIV+ e primeira prescrição de ARV e tempo entre primeira consulta e primeira prescrição de ARV, foram categorizadas levando-se em consideração a mediana como ponto de corte.

4.2.2 DEFINIÇÃO DO EVENTO E VARIÁVEIS DE EXPOSIÇÃO

4.2.2.1 Medidas de Adesão

Para esta análise utilizamos três medidas de adesão ao tratamento antirretroviral segundo o protocolo do Projeto ATAR: o auto-relato²⁰, os registros de dispensação dos ARV²², e a pesquisa de prontuários médicos¹⁹. Para todas foi considerado somente o primeiro episódio de não-adesão.

4.2.2.1.1 Auto-relato

A adesão medida pelo auto-relato foi obtida durante as entrevistas de acompanhamento e definida como ter tomado pelo menos 95% das doses prescritas nos três dias anteriores às entrevistas. Para os pacientes que tiveram seus esquemas de tratamento trocados, foram considerados aqueles que estavam em uso no momento da entrevista. Para esta análise, foram incluídos todos os indivíduos que tiveram pelo menos uma entrevista de acompanhamento e a análise de ocorrência de não-adesão foi realizada em

todas as visitas disponíveis para cada participante. Foi considerado como evento o primeiro episódio de não adesão relatado na primeira, segunda ou terceira entrevista de acompanhamento.

4.2.2.1.2 Registro de dispensação nas farmácias

A adesão medida pelos registros de farmácia foi obtida por meio da transcrição de todas as dispensações mensais dos ARV nos serviços participantes até o 12º mês de seguimento, incluindo esquemas, doses e posologia prescritos e dispensados. Para esta análise foi calculado o tempo, em dias, entre as retiradas de ARV, tendo sido considerado como dispensação irregular uma diferença superior a 34 dias²². Além do tempo, o número de comprimidos dispensados foi avaliado considerando-se dose e esquema prescritos. Em casos excepcionais - quando o serviço autorizava retiradas antecipadas de maiores quantidades de ARV - tanto o tempo quanto a contagem de comprimidos foram ajustados para o período mensal. Dessa forma, as retiradas de ARV, para esta análise, foram categorizadas em três grupos: (1) Regular (quando não houve qualquer irregularidade nem no tempo nem na quantidade dispensada); (2) Irregular (quando o tempo entre as dispensações foi superior a 34 dias ou quando o número de comprimidos dispensados foi inferior a 95% do total de comprimidos esperado para cada esquema de ARV prescrito); e, (3) Abandono (quando o paciente ficou mais de 60 dias sem retirar os ARV e não mais retornou até o 12º mês de seguimento), excluindo-se os óbitos e transferências para outros serviços.

4.2.2.1.3 Registro nos prontuários médicos

A adesão medida pela pesquisa em prontuários médicos foi feita por meio de transcrição padronizada, após o encerramento do período de acompanhamento. Foram avaliadas todas as consultas médicas a partir da primeira prescrição até o 12º mês de seguimento. Todos os registros indicativos de não-adesão ao esquema antirretroviral foram anotados (e.g. deixar de tomar uma dose, saltar um dia). Foram considerados aderentes indivíduos cujos prontuários não continham qualquer registro de não-adesão no período pesquisado.

4.2.2.2 Variáveis marcadoras de desfecho

Foram utilizados os exames laboratoriais contagem de linfócitos TCD4+ e carga viral do HIV como marcadores de desfecho para comparar pacientes aderentes com aqueles não aderentes. Foram obtidos, por meio da pesquisa de prontuários médicos, todos os exames realizados entre o início do acompanhamento do paciente no serviço e a última consulta registrada no período.

Foram analisados os primeiros exames de linfócitos TCD4+ e carga viral realizados imediatamente antes do início da terapia ARV ou até um mês após a primeira dispensação (linfócitos TCD4+ e carga viral iniciais) e os últimos exames registrados no prontuário no período do estudo (linfócitos TCD4+ e carga viral finais). Para permitir avaliação adequada da resposta ao tratamento, foram considerados como últimos exames registrados somente aqueles realizados pelo menos três meses após a primeira prescrição de ARV⁴. Para os pacientes com ambas as medidas disponíveis (inicial e final), a resposta imunológica ao tratamento foi verificada por meio do ganho médio de linfócitos TCD4+, e a resposta virológica pela redução média na carga viral do HIV. A contagem de linfócitos TCD4+ foi expressa em células por milímetro cúbico e, para a carga viral, utilizou-se o logaritmo do resultado em cópias de RNA viral por mililitro de plasma.

4.2.3 ANÁLISE DOS DADOS

Foi realizada análise descritiva de cada medida de adesão, das características basais e variáveis de desfecho, com distribuição de frequência para as variáveis categóricas e medidas de tendência central (média e mediana) para as variáveis contínuas referentes aos exames laboratoriais (linfócitos TCD4+ e carga viral). Para cada medida de adesão adotada, foi estimada a proporção de pacientes que preencheram os respectivos critérios de não-adesão.

O ganho médio de linfócitos TCD4+ e a redução média do logaritmo da medida de carga viral foram estimados comparando-se os exames iniciais e finais para os pacientes que tiveram as duas medidas. O teste t de Student para amostras independentes foi

utilizado para comparação destas médias entre os grupos aderente e não-aderente, para cada uma das medidas de adesão adotadas. Para a medida obtida pelo registro de dispensação nas farmácias, foi utilizada ANOVA. Nas situações onde o pressuposto de homocedasticidade não foi observado, foi utilizado o teste t com aproximação de Satterthwaite ou o teste de Welch²⁵. Segundo os parâmetros adotados pelos consensos terapêuticos brasileiro⁴ e americano²⁶, em média, espera-se aumento de linfócitos TCD4+ de 100-150 células/mm³/ano e carga viral indetectável após 6-12 meses de tratamento. Desta forma, para cada medida de adesão adotada, a proporção de pacientes que obteve ganho médio de linfócitos TCD4+ superior a 100 células/mm³ ou que atingiu carga viral inferior a 400 cópias/mL no período estudado foi também comparada entre os grupos não-aderente e aderente. As diferenças entre as proporções foram avaliadas pelo teste do qui-quadrado e a magnitude da associação foi estimada por meio do risco relativo com intervalo de 95% de confiança (IC95%). Para todas as análises o nível de significância considerado foi 0,05. Os dados foram armazenados em Paradox® (versão 11.0) e analisados utilizando-se o SAS® (Windows 9.0).

4.3 RESULTADOS

Entre os 407 pacientes recrutados e que preencheram os critérios para esta análise, 347 concordaram em participar do estudo (85,3%), dentre os quais 307 (88,5%) tiveram pelo menos uma visita, 280 (80,7%) pelo menos duas, enquanto 201 (57,9%) tiveram todas as três visitas de acompanhamento. O tempo médio de acompanhamento geral foi de 176 dias enquanto os tempos médios entre a entrevista basal e a primeira, a segunda e a terceira visitas de seguimento foram de 40, 142 e 248 dias, respectivamente. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre participantes e não participantes com relação à idade, ao sexo e aos centros participantes¹⁹. Os pacientes recrutados representaram mais de 90% dos casos de AIDS notificados no município para o período estudado.

Foram obtidas as medidas de adesão aferidas por meio do auto-relato, registro de dispensação da farmácia, ou registro em prontuário para, respectivamente, 307 (88,5%), 323 (93,1%), e 340 (98,0%) pacientes. A combinação dos participantes que possuíam as três primeiras medidas de adesão resultou em uma amostra final de 288 (83,0%) participantes para a presente análise.

As características basais da população estudada estão apresentadas na Tabela 1. Dos 288 participantes, 66,0% eram do sexo masculino, 53,1% tinham menos de 35 anos, a maioria era de cor não-branca (73,3%), com baixa escolaridade (63,4%) e com renda individual mensal inferior a um salário-mínimo (55,3%). As características comportamentais mostram uma baixa frequência de uso de preservativo durante toda a vida (66,1% dos pacientes informaram o uso em nenhuma ocasião ou apenas em metade das vezes). Cerca de um terço dos participantes relataram o hábito de fumar e 37,2% informaram ter ingerido bebida alcoólica no mês anterior à entrevista basal.

A maior parte dos participantes foi atendida no CTR/DIP (80,2%), sendo que 9,1% relataram dificuldade de acesso ao serviço de saúde e apenas 5,8% estavam recebendo suporte psicológico no serviço. Contudo, a maior parte dos indivíduos (75,1%) compreendeu satisfatoriamente as informações relacionadas ao tratamento antirretroviral (baseado nas orientações de nome, doses e frequência de uso, reações adversas, indicação e duração do tratamento, precauções e alimentação). As

características clínicas basais mostram que grande proporção dos pacientes iniciou o tratamento ARV tardiamente (67,7%), ou seja, com contagem de linfócitos TCD4+ inferior a 200 células/mm³ ou com classificação clínica de AIDS sintomática (CDC C). Entre os esquemas prescritos, 52,4% eram compostos por inibidores da transcriptase reversa análogos e não-análogos de nucleosídeos e 47,2% continham inibidores de protease. Os esquemas mais prescritos (dados não mostrados) foram as combinações Zidovudina + Lamivudina + Efavirenz (29,9%) e Zidovudina + Lamivudina + Nelfinavir (22,6%).

Um quarto dos pacientes iniciou o tratamento ARV sem contagem inicial de linfócitos TCD4+ e 56,9% iniciaram a medicação sem contagem de carga viral (CV) basal. Entre os exames disponíveis (Tabela 2), a contagem média de linfócitos TCD4+ inicial e final foi 202 e 311 células/mm³, respectivamente. Já a carga viral média inicial foi de 4,92 log (cerca de 83.000 cópias de RNA viral/mL de plasma) e a final de 1,03 log. O tempo médio entre os exames iniciais e a primeira prescrição de ARV foi de cerca de dois meses (para linfócitos TCD4+) e três meses (para CV), enquanto o intervalo médio entre a primeira prescrição e os exames finais foi de nove e oito meses para, respectivamente, linfócitos TCD4+ e CV. Ao final do estudo, a maior parte dos indivíduos obteve contagem de linfócitos TCD4+ superior a 200 células/mm³ (66,9%) e carga viral inferior a 400 cópias/mL (78,9%).

A análise em separado de cada medida de adesão indicou uma proporção de não-adesão variando de 23,7% (registros em prontuários) a 74,3% (registros nas farmácias) (Tabela 3). Entre os pacientes com as três medidas de adesão de interesse (N=288), essas proporções não foram consideradas estatisticamente diferentes ($p > 0,05$) (22,9% para o registro em prontuários médicos, 31,9% para o auto-relato e 74,3% para o registro de dispensação nas farmácias - retirada irregular e abandono de terapia). Dentre esses 288 pacientes, 31 (10,9%) foram classificados como não-aderentes pelas três medidas simultaneamente, enquanto 58 (20,4%) foram considerados aderentes combinando os três métodos.

De maneira clara, indivíduos considerados aderentes tiveram maior ganho médio de linfócitos TCD4+ e maior redução média de carga viral do HIV quando comparados com aqueles não aderentes (Tabela 4 e Figura 1). Segundo a medida de adesão pelo

auto-relato, o ganho médio de linfócitos TCD4+ foi de 144,6 células/mm³ e a redução média de CV foi 4,52 log para aqueles considerados aderentes, comparado com um ganho médio de 86,3 linfócitos TCD4+/mm³ (p=0,023) e redução média de 2,73 log na CV para aqueles considerados não-aderentes (p<0,001). De acordo com os registros de dispensação em farmácia, indivíduos com retirada regular de medicação obtiveram ganho médio de 195,4 linfócitos TCD4+/mm³ e redução média de 4,62 log na CV. Por outro lado, entre aqueles com retirada irregular e abandono de terapia, o ganho médio foi de 99,8 e 90,3 linfócitos TCD4+/mm³ (p<0,001), respectivamente, com redução média de 4,07 e 2,41 log na CV (p<0,001). Já pelos registros nos prontuários médicos, houve aumento médio de 142,4 para os aderentes e 58,5 linfócitos TCD4+/mm³ para os não-aderentes (p<0,001), com redução média de 4,25 log na CV entre os pacientes aderentes e de 1,99 log na CV entre aqueles com registro de não-adesão nos prontuários (p<0,001).

A proporção de indivíduos com carga viral final inferior a 400 cópias/mL também foi significativamente maior entre indivíduos aderentes do que entre não-aderentes, independente da medida de adesão adotada (Tabela 4). A carga viral final foi inferior a 400 cópias/mL em 83,3% dos aderentes pelo auto-relato, comparado com 66,0% dos não-aderentes (p=0,010). Pelos registros de dispensação em farmácia, essa proporção foi de 89,8%, 84,5% e 47,4%, respectivamente, para pacientes com retirada regular, irregular ou abandono de tratamento (p<0,001). Entre pacientes aderentes pelos registros nos prontuários, 86,6% obtiveram carga viral final inferior a 400 cópias/mL, comparados com 46,0% dos não-aderentes por esse método (p<0,001).

4.4 DISCUSSÃO

O projeto ATAR foi o primeiro estudo prospectivo a avaliar adesão entre pessoas que vivem com HIV/AIDS em início de terapia antirretroviral no Brasil. Na presente análise, o efeito da não-adesão nos marcadores de monitoramento do tratamento foi comparado segundo três diferentes maneiras de aferir adesão. Inicialmente chama atenção a alta e preocupante taxa de não-adesão já no primeiro ano de tratamento, variando de 22,9% a 74,3% de acordo com a medida e a definição de adesão utilizada. Outros estudos brasileiros mostram taxas compatíveis²⁷, dentro deste intervalo. Brito et al²⁸, analisando registros de dispensação de farmácia por um período de seis meses, encontrou um percentual de interrupção do tratamento de 35,9%. Blatt et al¹⁶ aferiu a adesão utilizando tipos diferentes de medidas, obtendo taxas de não adesão em torno de 20% a 50%, sendo menores para o auto-relato e maiores quando se utilizou os registros de dispensação de farmácia.

Igualmente preocupante é o fato de que cerca de dois terços dessa amostra iniciou o tratamento ARV tardiamente²⁹, percentual considerado alto para um país onde a política de acesso universal ao tratamento está bem consolidada. Além disto, características basais desta amostra, composta por pacientes em acompanhamento em serviços públicos de referência, mostram alta proporção de indivíduos com baixa renda e escolaridade. Isso poderia contribuir com maior ocorrência de episódios de não-adesão, na medida em que esses indivíduos podem potencialmente apresentar maior vulnerabilidade³⁰ e dificuldade de acesso aos serviços.

Embora o conceito teórico de não-adesão seja o mesmo para todas as medidas adotadas, esses métodos (auto-relato, registros de dispensação nas farmácias e registros nos prontuários médicos) podem de fato refletir diferentes contextos aferidos em tempos distintos, produzindo estimativas de magnitudes distintas. Trata-se de metodologias com custo relativamente baixo⁹ e factíveis de serem aplicadas na realidade dos serviços brasileiros, porém a interpretação e comparação dos resultados obtidos devem ser feitas com cuidado.

A não-adesão pelo auto-relato, embora seja específica, perde em sensibilidade, na medida em que reflete a capacidade do paciente recordar e seu desejo em informar

corretamente sobre o uso da medicação em períodos e intervalos específicos. Além disto, a medida pelo auto-relato é geralmente pontual e se baseia em um tempo relativamente curto. Assim, essa metodologia de aferição está sujeita a viés de memória e informação, tendendo produzir estimativas de adesão maiores do que métodos diretos³¹. Métodos pictóricos auto-aplicáveis^{6,7,9} e desfechos clínicos auto-relatados³¹ poderiam teoricamente melhorar a acurácia dessa medida. Apesar do seu baixo custo, exige treinamento específico na aplicação dos instrumentos, e, mesmo que simplificados, o tempo de aplicação pode não ser compatível com a realidade da rotina da maioria dos serviços de referência no país. Além disto, pacientes que interromperam seu tratamento podem também ter abandonado o acompanhamento médico e, portanto, sequer estavam disponíveis para serem entrevistados. Nesta análise, 19,4% dos pacientes considerados aderentes pelo auto-relato, haviam abandonado o tratamento segundo os registros da farmácia. Esse fato provavelmente ocorreu uma vez que essas medidas foram aferidas em tempos distintos, ou seja, um participante considerado aderente pelo auto-relato num primeiro momento pode ter abandonado o tratamento posteriormente.

A não-adesão pelos registros de dispensação em farmácia, por sua vez, é mais abrangente, abordando períodos mais longos e é a única medida que foi capaz de identificar pacientes que abandonaram o acompanhamento no serviço. É possível que este fato tenha causado uma sobreestimativa de não-adesão, se consideramos como tal tanto as retiradas irregulares quanto os abandonos. Considerando o contexto do período avaliado, pacientes com atraso na retirada da medicação em algum momento podem de fato ser aderentes à terapia. Por outro lado, o fato do paciente retirar a medicação na farmácia não garante seu uso correto⁹. O necessário rigor do conceito adotado, i.e., não ter tido a medicação dispensada até quatro dias além do esperado, pode gerar uma sobreestimativa da não-adesão. No entanto, chamamos atenção que foram consideradas dispensações de acordo com as doses e esquemas prescritos, bem como as transferências, autorizações extraordinárias e óbitos. De qualquer forma, a busca irregular da medicação é importante marcador de utilização dos serviços considerando a padronização do sistema brasileiro de dispensar os ARV somente nos serviços credenciados e com periodicidade mensal. Apesar dos registros de farmácia medirem primariamente a adesão do paciente ao serviço, mais do que ao tratamento em si, este mecanismo de monitoramento deve ser aprimorado e padronizado.

A determinação da adesão pelos registros nos prontuários médicos também é pouco sensível, na medida em que os profissionais tendem a anotar episódios de não-adesão principalmente quando verificam falência imunoviológica e necessidade de troca do esquema ARV³¹. A pesquisa de ocorrência de não-adesão durante a consulta médica, conforme recomendada pelo Ministério da Saúde⁵, ainda não está plenamente implantada na rotina da assistência aos pacientes em tratamento ARV. Muitos pacientes não aderentes acabam sendo identificados somente após a detecção de falência do tratamento. É natural que o registro em prontuário dependa do comparecimento do paciente à consulta de acompanhamento, deixando de ocorrer quando este abandona ou permanece longos períodos ausente. Pacientes que abandonam o acompanhamento não terão registros em seus prontuários, a não ser que haja um sistema de busca ativa dos faltosos, podendo ser classificados como aderentes por falta desta informação. Neste estudo, 56,3% dos pacientes que deixaram de retirar medicamento nas farmácias não tiveram qualquer indicação de não-adesão em seus prontuários, portanto, são erroneamente classificados como aderentes. Estudo anterior nestes mesmos serviços apontou uma taxa de interrupção do acompanhamento clínico por mais de sete meses de 54,3%³². Além disso, no caso específico dos prontuários, existem limitações metodológicas em estudos primariamente baseados em dados secundários, tais como subnotificação e baixa confiabilidade das informações que dificultam as interpretações.

O que merece ser ressaltado nestas comparações é que, independente do método utilizado para se medir adesão, os desfechos laboratoriais avaliados (ganho de linfócitos TCD4+ e redução da carga viral do HIV) foram melhores entre os pacientes aderentes do que entre os não-aderentes, o que indica a robustez do resultado à medida utilizada. Embora essa diferença tenha variado de acordo com a medida de adesão, fica evidente o potencial impacto que a não-adesão aos ARV nestes serviços públicos de referência possui, tanto na recuperação imunológica quanto no controle virológico. Esses achados são consistentes com outros estudos publicados^{33,34}. Bisson et al³⁵, medindo adesão pelos registros de dispensação em farmácia, demonstraram que a não-adesão nos primeiros meses de tratamento pode prever falência virológica aos seis e aos doze meses. Segundo esses autores, o intervalo entre exames poderia ser ajustado de acordo com os níveis de adesão à medicação, principalmente em localidades com pouca disponibilidade de recursos financeiros. Indivíduos aderentes, considerados de baixo

risco para o desenvolvimento de falência virológica, poderiam realizar exames de carga viral em intervalos maiores. Não-adesão aumenta a chance de trocas precoces de medicamentos com uso de esquemas mais potentes e com maior custo, que resulta também em um impacto negativo de custo-efetividade. Cabe mencionar ainda a alta proporção de pacientes que iniciou o tratamento ARV sem sequer realizar exames basais de contagem de linfócitos TCD4+ (25,0%) ou carga viral do HIV (56,6%), a maior parte por indicação clínica, apontando para uma alta proporção de acesso tardio ao tratamento, como já demonstrado^{29,36}. Apesar de ser possível o início do tratamento sem estes exames, o monitoramento da efetividade do tratamento fica fortemente prejudicado.

Além dos problemas específicos a cada uma das medidas, os resultados deste estudo devem ser avaliados com cautela, podendo não ser representativos ou generalizáveis para outras populações. Trata-se de uma amostra selecionada de dois centros de referência de grande porte localizados em um grande centro urbano. Limitamos nossa análise àqueles com marcadores imunológico e virológico antes e após o início do tratamento o que potencialmente reduz o poder estatístico da amostra. É necessário que estudos com abrangência e representatividade nacionais sejam desenvolvidos para avaliar adesão à terapia ARV utilizando provavelmente uma combinação de métodos e incluindo serviços mais simples e com menor disponibilidade de recursos.

Apesar das limitações, fica evidente a necessidade dos serviços públicos de referência em HIV/AIDS estabelecerem mecanismos para monitorar a adesão ao tratamento antirretroviral de forma contínua e eficaz, principalmente entre aqueles indivíduos em início de terapia, período no qual as dificuldades relacionadas ao tratamento são mais frequentes³⁷. A identificação precoce de pacientes com alto risco de desenvolver falência virológica pode permitir intervenções efetivas, que aumentem a possibilidade de preservação de esquemas terapêuticos iniciais. É também necessário que desfechos marcadores de efetividade do tratamento, i.e., contagem de linfócitos TCD4+ e carga viral, sejam garantidos aos pacientes e padronizados em sua periodicidade desde o início.

É possível que uma única forma de mensurar adesão não seja adequada para todas as realidades. Com maior disponibilidade de recursos tecnológicos, torna-se possível uma

abordagem mais complexa da adesão nos serviços de saúde brasileiros. Uma sistematização e padronização de informações de dispensação nas farmácias, registradas no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM), de informações de registros de profissionais de saúde em prontuários eletrônicos, associada a mecanismos de auto-avaliação assistida por computador⁶ poderiam compor uma medida mais apurada de adesão a um baixo custo e de fácil operacionalização nos serviços de referência. Além disto, é necessário maior investimento em recursos humanos, com treinamento continuado, disponibilização de profissionais específicos e reorganização da assistência para um adequado monitoramento da adesão ao tratamento antirretroviral no Brasil.

Colaboradores

G.M. Rocha participou da elaboração de todas as seções do artigo, realizando a revisão de literatura, análise dos dados, interpretação, discussão e redação.

M.D.C. Guimarães, Coordenador do Projeto ATAR, participou da análise, interpretação, orientação e revisão do artigo.

C.J. Machado participou da análise estatística e da revisão do artigo.

F.A. Acurcio participou do Projeto ATAR e da revisão do artigo.

Agradecimentos

Este estudo foi conduzido pelo Grupo de Pesquisas em Epidemiologia e Avaliação em Saúde (GPEAS), do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, em colaboração com a Faculdade de Farmácia e a Escola de Enfermagem e com o apoio financeiro do Programa Nacional de DST e AIDS, Ministério da Saúde (UNESCO 914 BRA 3014).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Lei nº. 9.313, de 13 de novembro de 1996. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores de HIV e doentes de AIDS. <http://www.aids.gov.br/assistencia/lei9313.htm>. (Acessado em 06 de agosto de 2009)
2. Palella FJ, Delaney MS, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining Morbidity and Mortality among patients with advanced immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1998 Mar;338(13):853-60.
3. Programa Nacional de DST e AIDS, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico AIDS e DST. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
4. Programa Nacional de DST e AIDS, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV. Brasília: Ministério da Saúde; 2007-2008.
5. Programa Nacional de DST e AIDS, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Diretrizes para o fortalecimento das ações de adesão ao tratamento para pessoas que vivem com HIV e aids. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.
6. Santa Helena ET, Nemes MIB, Eluf-Neto J. Desenvolvimento e validação de questionário multidimensional para medir não-adesão ao tratamento com medicamentos. *Rev Saúde Pública*. 2008 Ago;42(4):764-7.
7. Bangsberg DR, Bronstone A, Hofmann R. A computer-based assessment detects regimen misunderstandings and nonadherence for patients on HIV antiretroviral therapy. *AIDS Care*. 2002 Fev;14(1):3-15.
8. Bonolo PF, Gomes RRFM, Guimarães MDC. Adesão à terapia anti-retroviral (HIV/aids): fatores associados e medidas de adesão. *Epidemiol Serv saúde*. 2007 Out-Dez;16(4):261-78.
9. Berg KM, Arnsten JH. Practical and Conceptual Challenges in Measuring Antiretroviral Adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Dez;43 Supl 1:S79-87.
10. Simoni JM, Kurth AE, Pearson CR, Pantalone DW, Merrill JO, Frick PA. Self-Report Measures of Antiretroviral Therapy Adherence: A Review with Recommendations for HIV Research and Clinical Management. *AIDS Behav*. 2006 Mai;10(3):227-45.
11. 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 Jul;133(21):21-30.
12. Fielden SJ, Rusch ML, Yip B, Wood E, Shannon K, Levy AR, et al. Nonadherence increases the risk of hospitalization among HIV-infected antiretroviral naive patients started on HAART. *J Int Assoc Physicians AIDS Care*. 2008 Set-Out;7(5):238-44.

13. Karon JM, Fleming PL, Steketee RW, De Cock KM. HIV in the United States at the turn of the century: an epidemic in transition. *American Journal of Public Health*. 2001 Jul;91(7):1060-8.
14. Perno CF, Ceccherini-Silberstein F, De Luca A, Cozzi-Lepri A, Gori C, Cingolani A, et al. Virologic correlates of adherence to antiretroviral medications and therapeutic failure. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002 Dez;31 Supl 3:S118-22.
15. Wachholz NIR, Ferreira J. Adherence to antiretroviral therapy in children: a study of prevalence and associated factors. *Cad. Saúde Pública*. 2007;23 Supl 3:S424-34.
16. Blatt CR, Citadin CB, Souza FG, Mello RS, Galato D. Avaliação da adesão aos anti-retrovirais em um município no Sul do Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2009 Mar-Abr;42(2):131-6.
17. Carvalho CV, Merchan-Hamann E, Matsushita R. Determinantes da adesão ao tratamento anti-retroviral em Brasília, DF: um estudo de caso-controle. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2007 Set-Out;40(5):555-65.
18. Silva MCF, Ximenes RAA, Miranda Filho DB, Arraes LWMS, Mendes M, Melo ACS, et al. Risk-factors for non-adherence to antiretroviral therapy. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 2009 Mai-Jun;51(3):135-9.
19. Guimarães MDC, Acurcio FA, Freitas MIF, Bonolo PF, Ceccato MGB, Campos LN, et al. Fatores associados à adesão ao tratamento anti-retroviral (ARV) em indivíduos infectados pelo HIV/AIDS: uma abordagem quantitativa e qualitativa, Belo Horizonte (MG), 2001-2003 (Projeto ATAR). Belo Horizonte: Programa Nacional de DST/AIDS; 2003.
20. Bonolo PF, César CC, Acurcio FA, Ceccato MGB, Menezes-de-Pádua CA, Alvares J, et al. Non-adherence among patients initiating antiretroviral therapy: a challenge for health professionals in Brazil. *AIDS*. 2005 Out;19 Supl 4:5-13.
21. Programa Nacional de DST e AIDS, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV. Brasília: Ministério da Saúde; 2002-2003.
22. Gomes RRFM, Machado CJ, Acurcio FA, Guimarães MDC. Utilização dos registros de dispensação da farmácia como indicador da não-adesão à terapia anti-retroviral em indivíduos infectados pelo HIV. *Cad Saúde Publica*. 2009 Mar;25(3):495-506.
23. Álvares J. Avaliação do registro diário de medicamentos como instrumento de medida de adesão, Belo Horizonte, 2001-2003 [Dissertação]. [Belo Horizonte (MG)]: Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais; 2004.
24. Álvares J, Acurcio FA, Bonolo PF, Guimarães MDC. Registro diário de medicamentos: adequado para medir adesão em estudos epidemiológicos?. *Rev Med Minas Gerais*. 2007;17 Supl 4:S265-71.

25. Ruxton GD. The unequal variance t-test is an underused alternative to Student's t-test and the Mann-Whitney U test. *Behavioral Ecology*. 2006 Mai;17(4):687-690.
26. Department of Health and Human Services. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 2008; 1-128.
27. Hacker MA, Kaida A, Hogg RS, Bastos FI. The first ten years: achievements and challenges of the Brazilian program of universal access to HIV/AIDS comprehensive management and care, 1996-2006. *Cad. Saúde Pública*. 2007;23 Sup 3:S345-59.
28. Brito AM, Szwarcwald CL, Castilho EA. Fatores associados com interrupção de tratamento anti-retroviral em adultos com Aids. Rio Grande do Norte, Brasil, 1999-2002. *Rev Assoc Med Bras*. 2006 Mar-Abr;52(2):86-92.
29. Fernandes JRM, Acurcio FA, Campos LN, Guimarães MDC. Início da terapia anti-retroviral em estágio avançado de imunodeficiência entre indivíduos portadores de HIV/AIDS em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2009 Jun; 25(6):1369-1380.
30. Bonolo PF, Machado CJ, César CC, Ceccato MGB, Guimarães MDC. Vulnerability and non-adherence to antiretroviral therapy among HIV patients, Minas Gerais State, Brazil. *Cad. Saúde Pública*. 2008 Nov;24(11):2603-13.
31. Nemes MIB, Helena ETS, Caraciolo JNM, Basso CR. Assessing patient adherence to chronic diseases treatment: differentiating between epidemiological and clinical approaches. *Cad. Saúde Pública*. 2009; 25 Supl 3:S392-400.
32. Rodrigues CS, Guimarães MDC, Acurcio FA, Comini CC. Interrupção do acompanhamento clínico ambulatorial de pacientes infectados pelo HIV. *Rev Saúde Pública*. 2003 Abr;37(2):183-90.
33. Nieuwkerk PT, Oort FJ. Self-reported adherence to antiretroviral therapy for HIV-1 infection and virologic treatment response: A meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Abr;38(4):445-8.
34. Chi BH, Cantrell RA, Zulu I, Mulenga LB, Levy JW, Tambatamba BC, et al. Adherence to first-line antiretroviral therapy affects non-virologic outcomes among patients on treatment for more than 12 months in Lusaka, Zambia. *International Journal of Epidemiology*. 2009 Jun;38(3):746-56.
35. Bisson GP, Gross R, Bellamy S, Chittams J, Hislop M, Regensberg L, et al. Pharmacy Refill Adherence Compared with CD4 Count Changes for Monitoring HIV-Infected Adults on Antiretroviral Therapy. *Plos Medicine*. 2008 Mai;5(5):777-89.
36. Souza Jr PRB, Szwarcwald CL, Castilho EA. Delay in introducing antiretroviral therapy in patients infected by HIV. Brazil, 2003-2006. *Clinics*. 2007 Out;62(5):579-84.

37. Guimarães MDC, Rocha GM, Campos LN, Freitas FMT, Gualberto FAZ, Teixeira RAR, et al. Difficulties Reported by HIV-Infected Patients Using Antiretroviral Therapy in Brazil. *Clinics*. 2008 Abr;63(2):165-72.

Tabela 1 – Características descritivas basais selecionadas da amostra (N=288), Projeto ATAR, Belo Horizonte (MG), 2001-2003.

<i>Características</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
<i>Sociodemográficas</i>		
Idade (≤ 35 anos)	153	53,1
Sexo (masculino)	190	66,0
Cor da pele (não-branca)	203	73,3
Escolaridade (≤ 8 anos)	182	63,4
Estado civil (solteiro)	137	47,6
Renda individual mensal (≤ 1 salário mínimo)	257	55,3
Plano de saúde (não)	218	75,7
<i>Comportamentais</i>		
Uso de álcool no mês anterior (sim)	103	37,2
Tabagismo ativo (sim)	95	34,3
Uso de droga ilícita alguma vez na vida (sim)	78	28,2
Uso de preservativo na vida (nunca ou $<50\%$ das vezes)	181	66,1
<i>Serviço de Saúde</i>		
Local de recrutamento (CTR/DIP)	231	80,2
Dificuldade de procurar serviço de saúde (sim)	25	9,1
Receber suporte psicológico no serviço (sim)	16	5,8
Compreensão do tratamento ARV (suficiente)	190	75,1
<i>Clínicas e relacionadas ao tratamento</i>		
Contagem inicial de linfócitos TCD4+ (células/mm ³)		
≥ 500	10	3,5
350 — 500	21	7,3
200 — 350	65	22,6
< 200	120	41,7
Pacientes que iniciaram ARV sem contagem de LTCD4+	72	25,0
Carga Viral inicial (Log de cópias/mL)		
< 3	5	1,7
3 — 5	54	18,8
≥ 5	66	22,9
Pacientes que iniciaram ARV sem dosagem de carga viral	163	56,6
Classificação clínica no início do tratamento (sintomático)	160	56,9
Início tardio do tratamento ARV ¹	172	67,7
Esquema ARV inicial		
ITRN	1	0,4
ITRN + ITRNN	151	52,4
Com Inibidor de Protease	136	47,2
Tempo entre diagnóstico HIV+ e primeira prescrição ARV (≤ 113 meses)	146	50,7
Tempo entre primeira consulta e primeira prescrição ARV (≤ 42 meses)	135	46,9

¹ Início do tratamento com LTCD4+ < 200 células/mm³ ou com classificação clínica C (CDC)

² ITRN: Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos

³ ITRNN: Inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos

Tabela 2 – Análise descritiva dos resultados dos exames imuno-virológicos – contagem de linfócitos TCD4+ (LTCD4+) e carga viral (CV). Projeto ATAR, Belo Horizonte (MG), 2001-2003.

	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>Mediana</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
<i>Exames Laboratoriais</i>					
LTCD4+ Inicial	216	202,2	185,0	4	752
LTCD4+ Final	223	310,7	270,0	13	984
Diferença CD4 Final-Inicial	175	126,6	108,0	-418	970
Log CV Inicial	125	4,92	5,09	2,77	6,68
Log CV Final	194	1,03	0	0	5,83
Diferença Log CV Final-Inicial	92	-4,02	-4,68	-6,68	0,20
<i>Intervalos (em meses)</i>					
Tempo entre LTCD4+ Inicial e 1ª prescrição	216	1,82	0,87	-0,8	67,2
Tempo entre 1ª prescrição e LTCD4+ Final	223	8,68	9,10	3,2	19,0
Tempo entre LTCD4+ Inicial e Final	175	10,5	10,0	3,9	71,3
Tempo entre CV Inicial e 1ª prescrição	125	2,70	1,27	-0,8	38,0
Tempo entre 1ª prescrição e CV Final	194	8,32	8,55	3,1	19,0
Tempo entre CV Inicial e Final	92	11,2	10,8	4,4	43,5

Tabela 3 – Adesão ao tratamento antirretroviral de acordo com medida de adesão, Projeto ATAR, Belo Horizonte (MG), 2001-2003.

<i>Medida de adesão</i>	<i>Análises Separadas¹</i>			<i>Pacientes com as três medidas (N=288)</i>		
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>IC95%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>IC95%</i>
Auto-relato						
Aderente	205	66,8	(61,2-72,0)	196	68,1	(62,3-73,4)
Não aderente	102	33,2	(28,0-38,8)	92	31,9	(26,6-37,7)
Registro de Farmácia						
Retirada regular	83	25,7	(21,1-30,9)	74	25,7	(20,7-31,1)
Retirada irregular	142	44,0	(38,5-49,6)	134	46,5	(40,7-52,5)
Abandono de terapia	98	30,3	(25,4-35,7)	80	27,8	(22,7-33,3)
Registro de Prontuário ²						
Aderente	254	76,3	(71,3-80,7)	219	77,1	(71,8-81,9)
Não aderente	79	23,7	(19,3-28,7)	65	22,9	(18,1-28,2)

¹ Auto-relato: N=307; Farmácia: N=323; Prontuário: N=340.

² Excluindo informações ignoradas

Tabela 4 – Diferença média entre exames (Linfócitos TCD4+ e Carga Viral) iniciais e finais de acordo com medida de adesão, Projeto ATAR, Belo Horizonte (MG), 2001-2003.

	<i>N</i>	<i>Diferença Média</i> <i>(IC95%)</i>	<i>p-valor</i>	<i>N Total</i>	<i>N(%)</i>	<i>Risco Relativo</i> <i>(IC95%)</i>	<i>p-valor</i>
	<i>Ganho médio, LTCD4+ (N=175)</i>			<i>Ganho de LTCD4+ > 100 células/mm3 (N=175)</i>			
Auto-Relato							
Aderente	121	144,6 (115,9-173,3)	0,023 ¹	121	68 (56,2)	1,00	0,034
Não aderente	54	86,3 (46,4-126,3)		54	21 (38,9)	0,72 (0,53-0,96)	
Registros de Farmácia							
Retirada regular	53	195,4 (151,8-239,0)		53	37 (69,8)	1,00	
Retirada irregular	82	99,8 (68,9-130,7)	< 0,001 ²	82	34 (41,5)	0,52 (0,33-0,81)	0,004
Abandono de terapia	40	90,3 (37,8-142,9)		40	18 (45,0)	0,55 (0,33-0,90)	
Registro de Prontuário							
Aderente	142	142,4 (115,5-169,4)	< 0,001 ³	142	80 (56,3)	1,00	0,003
Não aderente	33	58,5 (18,5- 98,6)		33	9 (27,3)	0,60 (0,45-0,79)	
	<i>Redução média, log carga viral (N=92)</i>			<i>Carga viral final < 400 cópias/mL (N=194)</i>			
Auto-Relato							
Aderente	66	4,52 (4,17-4,87)	<0,001 ¹	144	120 (83,3)	1,00	0,010
Não aderente	26	2,73 (1,87-3,60)		50	33 (66,0)	0,49 (0,29-0,83)	
Registros de Farmácia							
Retirada regular	33	4,62 (4,19-5,06)		59	53 (89,8)	1,00	
Retirada irregular	45	4,07 (3,53-4,61)	0,006 ²	97	82 (84,5)	0,66 (0,27-1,60)	<0,001
Abandono de terapia	14	2,41 (1,09-3,73)		38	18 (47,4)	0,19 (0,09-0,44)	
Registro de Prontuário							
Aderente	81	4,25 (3,89-4,62)	< 0,001 ³	157	136 (86,6)	1,00	<0,001
Não aderente	11	1,99 (0,89-3,09)		37	17 (46,0)	0,25 (0,15-0,41)	

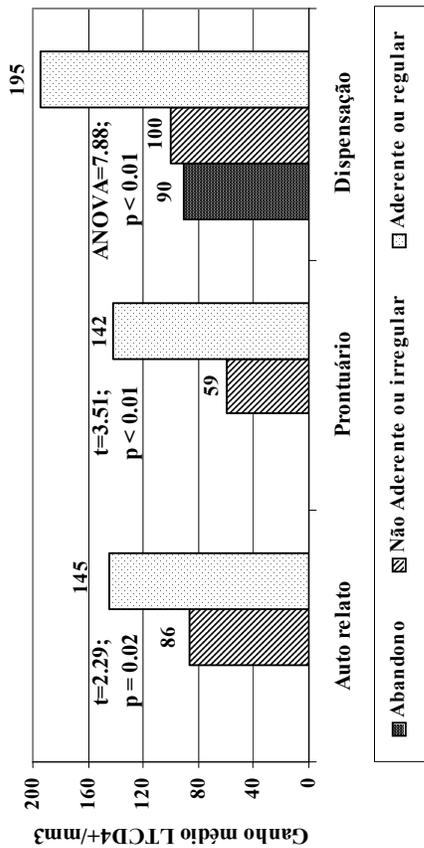
1 Teste t de Student, T = 2,29 (LTCD4+) e T = 3,92 (Satterthwaite; Log CV)

2 ANOVA, F = 7,88 (LTCD4+) e F = 6,13 (Welch; Log CV)

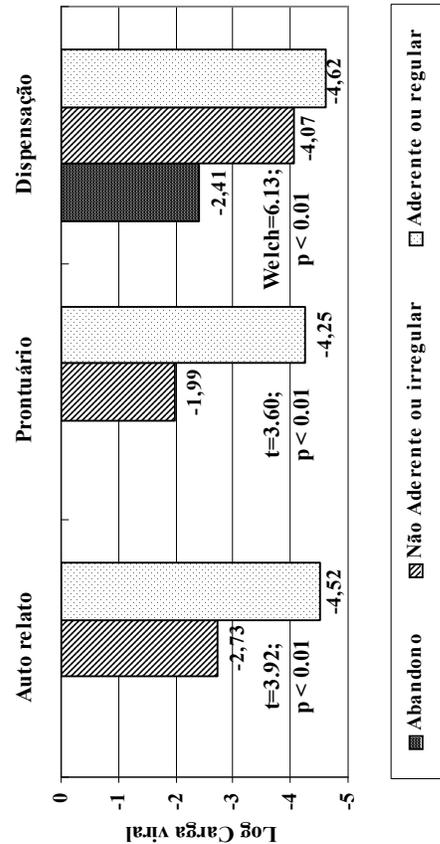
3 Teste t de Student, T = 3,51 (Satterthwaite; LTCD4+) e T = 3,60 (Log CV)

Figura 1 - Ganho médio de Linfócitos TCD4+ (A) e redução média de Log carga viral (B) até 12 meses após o início do tratamento, de acordo com diferentes medidas de adesão, Projeto ATAR, 2001-2003

1A - Ganho médio de linfócitos TCD4+



1B - Redução média de Log Carga Viral



5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O projeto ATAR¹ foi o primeiro estudo prospectivo nacional a avaliar a adesão entre pessoas que vivem com HIV/aids em início de terapia antirretroviral. Ampla produção científica foi gerada pelo projeto até o momento, com artigos originais, teses e dissertações, além de trabalhos apresentados em congressos científicos. Entre os temas estudados, além da adesão propriamente dita^{23 29 30}, pode-se citar a compreensão ao tratamento ARV³¹, reações adversas¹⁴, depressão, ansiedade³² e qualidade de vida³³, dificuldades¹⁵ e início tardio da terapia³⁴, análise de custo-efetividade³⁵, entre outros. Como encerramento do projeto, está em processo de publicação em formato de livro a coletânea com toda produção científica³⁶, inclusive a revisão sistemática e meta-análise nacional, apresentados neste trabalho.

Este trabalho procura explorar o tema adesão à terapia antirretroviral e suas conseqüências em relação aos principais desfechos imunoviológicos utilizados no acompanhamento de pessoas que vivem com HIV/aids. Conforme visto, os resultados apontam para uma preocupante realidade. Embora exista uma grande variabilidade nos resultados dependendo da metodologia e definições utilizadas, em média, cerca de um terço dos pacientes são considerados não-

²⁹ Gomes RRFM, Machado CJ, Acúrcio FA, Guimarães MDC. Utilização dos registros de dispensação da farmácia como indicador da não-adesão à terapia anti-retroviral em indivíduos infectados pelo HIV. *Cad Saúde Publica*. 2009 Mar;25(3):495-506.

³⁰ Álvares J, Acúrcio FA, Bonolo PF, Guimarães MDC. Registro diário de medicamentos: adequado para medir adesão em estudos epidemiológicos?. *Rev Med Minas Gerais*. 2007;17 Supl 4:S265-71.

³¹ Ceccato MGB, Acúrcio FA, Bonolo PF, Rocha GM, Guimarães MDC. Compreensão de informações relativas ao tratamento anti-retroviral entre indivíduos infectados pelo HIV. *Cadernos de Saúde Pública*, 2004 Set-Out;20(5):1388-97.

³² Campos LN, Guimarães MDC, Remien RH. Anxiety and depression symptoms as risk factors to non-adherence to antiretroviral therapy in Brazil. *AIDS Behav*, 2010 Apr; 14(2):289-99.

³³ Campos LN, César CC, Guimarães MDC. Qualidade de vida entre indivíduos portadores do HIV/AIDS após início da terapia anti-retroviral. *Clinics*, 2009;64(9):867-75.

³⁴ Fernandes JRM, Acúrcio FA, Campos LN, Guimarães MDC. Início da terapia anti-retroviral em estágio avançado de imunodeficiência entre indivíduos portadores de HIV/AIDS em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2009 Jun; 25(6):1369-1380.

³⁵ Acúrcio FA, Junog JP, Bonolo PF, Ceccato MGB, Guimarães MDC. Analisis coste-efetividade de la adhesion inicial a la terapia antiretroviral entre individuos infectados por el VIH en Belo Horizonte, Brasil. *Revista Espanola de Salud Publica*, 2006; 80(1):41-54.

³⁶ Guimarães MDC, Acúrcio FA, Machado CJ (Organizadores). Adesão ao Tratamento Antirretroviral no Brasil: Coletânea de Estudos do Projeto ATAR. Departamento de DST, Aids e Hepatites virais. Série B. Textos Básicos de Saúde. Série Pesquisas, Estudos e Avaliação n° XX. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. XXXp. (In press).

aderentes ao tratamento antirretroviral, dentre os diversos estudos avaliados na revisão sistemática e na meta-análise nacional. Isso significa que, no Brasil, aproximadamente 60.000 pacientes podem de fato estar fazendo uso irregular dos antirretrovirais e vir a desenvolver falência imunoviológica. Além de níveis globalmente elevados de não-adesão, ainda há uma carência de estudos nacionais abrangentes e representativos, com utilização de métodos combinados e inclusão de serviços mais simples e com menor disponibilidade de recursos.

Embora as diferentes medidas de adesão reflitam diferentes contextos aferidos em momentos distintos, as comparações apresentadas mostram claramente que os desfechos laboratoriais avaliados (ganho de linfócitos TCD4+ e redução da carga viral do HIV) foram melhores entre os pacientes aderentes do que entre os não-aderentes. O impacto da não-adesão, tanto na recuperação imunológica quanto no controle virológico, encontra-se evidente neste estudo. Dessa forma, a adesão deve ser encarada como tema fundamental no acompanhamento clínico destes indivíduos nos serviços de assistência especializada.

O monitoramento da adesão, embora recomendado, ainda não está implementado na rotina dos serviços que prestam assistência às pessoas que vivem com HIV/aids. A detecção precoce da não-adesão é capaz de prever a ocorrência de falência virológica³⁷, permitindo intervenções oportunas com preservação de esquemas terapêuticos mais simples e com menor custo, antes mesmo do surgimento de resistência viral e, conseqüentemente, falência clínica e imunológica. A fim de identificar pacientes sob risco de se tornarem não aderentes, alguns aspectos importantes devem ser levantados na história clínica inicial do paciente, como uso prévio de ARV, grau de instrução, aspectos culturais e comportamentais, presença de comorbidades (especialmente psiquiátricas), uso de drogas, características do esquema ARV em uso e fatores relacionados ao contexto social e acesso aos serviços de saúde. Durante o acompanhamento clínico, além desses fatores, os profissionais devem criar maneiras de monitorar as taxas de adesão entre os pacientes em tratamento. Nesse contexto, algumas estratégias têm sido sugeridas, como o uso de métodos pictóricos, escalas visuais³⁸, informações objetivas auto relatadas pelos pacientes e contagem de pílulas. Existe atualmente

³⁷ Bisson GP, Gross R, Bellamy S, Chittams J, Hislop M, Regensberg L, et al. Pharmacy Refill Adherence Compared with CD4 Count Changes for Monitoring HIV-Infected Adults on Antiretroviral Therapy. *Plos Medicine*. 2008 Mai;5(5):777-89.

³⁸ Giordano TP, Guzman D, Clark R, Charlebois ED, Bangsberg DR. Measuring adherence to antiretroviral therapy in a diverse population using a visual analogue scale. *HIV Clin Trials*. 2004 Mar-Abr;5(2):74-9.

em andamento um projeto nacional³⁹ cujo objetivo principal é estimar uma taxa nacional de não adesão e, secundariamente, implantar nos serviços especializados um instrumento pictórico auto-aplicável para avaliação e monitoramento da adesão entre os pacientes em tratamento antirretroviral.

Desde 2007 o Ministério da Saúde recomenda o monitoramento do comparecimento dos pacientes às consultas agendadas nos serviços de saúde especializados, por meio de busca ativa consentida de pacientes faltosos e em abandono de acompanhamento⁴⁰. No entanto, trata-se de procedimento ainda não praticado de forma sistematizada no país, especialmente em serviços de pequeno porte e menos complexos⁴¹, em virtude de dificuldades técnicas, ausência de recursos humanos e planejamento e organização inadequados, dificultando o acesso e piorando os níveis de adesão. Além disso, esse tipo de procedimento mede apenas a regularidade de comparecimento do paciente às consultas médicas agendadas e não ao tratamento antirretroviral em si.

Na presente análise, a adesão medida pelos registros das farmácias indicou alta proporção de abandono (27,8%) e de retirada irregular da terapia ARV (46,5%). O ponto de corte entre retirada regular e irregular (34 dias) foi definido com base na distribuição dos tempos entre todas as dispensações, considerando trinta dias como intervalo ideal, conforme previamente discutido^{29 42}. No entanto, nas unidades dispensadoras avaliadas, há uma tolerância de cinco dias para a retirada da medicação. Isso significa que, teoricamente, um indivíduo poderia ter retirado, num primeiro momento, com intervalo de 25 dias e, posteriormente, com intervalo de 35 dias, sem prejuízo no tratamento. Neste caso, ele seria classificado nesta análise como participante com retirada irregular, mesmo sendo completamente aderente à terapia. Além

³⁹ Nemes MIB, Guimarães MDC, Santa Helena ET, et al. Adesão ao tratamento antirretroviral do HIV/aids em pessoas em acompanhamento nos serviços públicos de saúde do Brasil. Projeto de Pesquisa. Brasília: Ministério da Saúde. 2009-2010. http://sistemas.aids.gov.br/ct/projetos/redes_pesquisa4.asp?ano=2009&numero=124. (Acessado em 22 de fevereiro de 2010).

⁴⁰ Brasil. Ministério da Saúde. Instrução Normativa n. 1626, de 10 de julho de 2007. Dispõe sobre os procedimentos e condutas para a abordagem consentida a usuários que procuram os serviços de saúde com vistas a realizar testes de HIV e outras DST, bem como aos que não comparecem ao tratamento já em curso. <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2007/GM/GM-1626.htm>. (Acessado em 11 de fevereiro de 2010).

⁴¹ Nemes MIB, Castanheira ERL, Santa Helena ET, Melchior R, Caraciolo JM, Basso CR, et al. Adesão ao tratamento, acesso e qualidade da assistência em aids no Brasil. *Rer Assoc Med Bras* 2009;55(2):207-12.

⁴² Gomes RRFM. Avaliação dos registros de dispensação dos anti-retrovirais em indivíduos infectados pelo HIV em serviços de referência [Dissertação]. [Belo Horizonte (MG)]: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais; 2008.

disso, considerando o contexto do período quando o estudo ocorreu, alguns pacientes podem ter atrasado alguns dias o início do tratamento, eventualmente até por orientação médica, para armazenamento de reserva de medicamentos, com receio dos mesmos faltarem em algumas circunstâncias. Dessa forma, atraso em dispensações posteriores não necessariamente significaria ausência de medicação e a definição utilizada para os registros de dispensação em farmácia pode de fato ter sobreestimado a não-adesão ao tratamento antirretroviral. De qualquer forma, os resultados mostram que, mesmo utilizando critérios que podem ter sido rigorosos, os desfechos laboratoriais avaliados foram significativamente piores entre os participantes com retirada irregular da medicação. Deve-se lembrar ainda que, além do tempo entre as dispensações, foram consideradas as doses e esquemas prescritos, bem como as transferências, autorizações extraordinárias e óbitos.

Cabe ressaltar a alta proporção de pacientes que iniciou tardiamente o tratamento antirretroviral nesta amostra, conforme já discutido previamente³⁴. Esses indivíduos, além de maior risco de evolução desfavorável e morte devido à intensa imunossupressão, têm teoricamente menor capacidade de recuperação imunológica, expressa no ganho de linfócitos TCD4+. Contudo, nesta amostra, o ganho médio de linfócitos TCD4+ foi maior entre pacientes com contagem basal menor (152,9, 118,4 e 111,8 células/mm³ para os pacientes com contagem basal de linfócitos TCD4+ inferior a 200, entre 200 e 350 e entre 350 e 500 células/mm³, respectivamente), embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa (p=0,30). Isso reforça o benefício do tratamento ARV para essa população e a necessidade de garantir diagnóstico precoce da infecção e acesso aos serviços e tratamentos disponíveis.

Embora não seja tema deste trabalho discutir as estratégias sugeridas para melhorar os níveis de adesão, o principal objetivo do monitoramento é exatamente detectar precocemente pacientes não aderentes para, simultaneamente, se indicar intervenções específicas. Nesse sentido, estudos mostram que o uso apenas de estratégias de educação não é suficiente para promover adesão satisfatória e sustentada^{43 44}. Além disso, existe uma ênfase maior em estratégias focadas em fatores individuais, com uma atenção insuficiente a possíveis fatores

⁴³ Reynolds NR. Adherence to antiretroviral therapies: state of the science. *Curr HIV Res.* 2004 Jul;2(3):207-14.

⁴⁴ Simoni JM, Amico KR, Pearson CR, Malow R. Strategies for promoting adherence to antiretroviral therapy: a review of the literature. *Curr Infect Dis Rep.* 2008 Nov;10(6):515-21.

sociais e estruturais que influenciam o acesso aos serviços de saúde e à medicação⁴⁵. Técnicas de aconselhamento psicoeducacional, como terapias comportamentais, seleção individualizada do esquema ARV e adequado manejo das reações adversas, interface positiva com a equipe de saúde, participação da rede social e uso de terapia diretamente observada são exemplos de intervenções que têm sido utilizadas com sucesso em determinadas situações⁴⁶. Dessa forma, torna-se necessário investimento em recursos humanos, capacitação e reorganização assistencial nos serviços de referência em HIV/aids, criando condições para monitorar adequadamente a adesão e praticar rotineiramente estratégias de intervenção.

⁴⁵ Krüsi A, Wood E, Montaner J, Kerr T. Social and structural determinants of HAART access and adherence among injection drug users. *Int J Drug Policy*. 2010 Jan;21(1):4-9.

⁴⁶ Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Abr;26(2):CD000011.

APÊNDICE A

Projeto de Pesquisa

GUSTAVO MACHADO ROCHA

**PROJETO DE PESQUISA APRESENTADO AO PROGRAMA
DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA - NÍVEL MESTRADO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA E SOCIAL
FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG**

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: EPIDEMIOLOGIA

Linha de Pesquisa de inserção: Avaliação em saúde e serviços de saúde

Orientador: Prof. Mark Drew Crosland Guimarães

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
BELO HORIZONTE**

2009

***Monitoramento da adesão ao tratamento antirretroviral no Brasil:
um urgente desafio***

JUSTIFICATIVA

A terapia antirretroviral altamente potente para indivíduos infectados pelo HIV reduziu consideravelmente a morbimortalidade destes pacientes¹. No Brasil, a distribuição universal de antirretrovirais pelo Sistema Único de Saúde foi garantida por lei sancionada em 1996². Neste cenário, a Aids deixou de ser um agravo com alta letalidade e passou a ser considerada uma doença crônica potencialmente controlável. No entanto, o sucesso da terapia depende de diversos fatores, como questões relacionadas ao acesso ao tratamento e aos serviços de saúde, características virais e da resposta imune, além de fatores comportamentais relacionados ao indivíduo, principalmente a adesão ao tratamento^{3 4}. De uma maneira geral, altos níveis de adesão são necessários para se obter níveis plasmáticos indetectáveis de carga viral do HIV e se alcançar os objetivos do tratamento em longo prazo. Estudos iniciais³ apontam para a necessidade do uso de pelo menos 95% das doses recomendadas para obter sucesso terapêutico. Em anos recentes, a possibilidade de se alcançar esses benefícios é ainda maior, haja vista o amplo arsenal terapêutico disponível, com a inclusão de novas drogas mais potentes, seguras e de posologia mais conveniente⁵.

A adesão é um processo dinâmico e complexo, multifatorial e abrangente, sendo, portanto, de difícil mensuração. Existem diversas formas descritas e validadas para mensurar a adesão ao tratamento antirretroviral (ARV)^{3 6 7 8}, com distintas aplicações. Entre os exemplos mais comuns, pode-se citar o auto-relato (entrevistas estruturadas), informações de registros de farmácia, dispositivos eletrônicos de monitorização, dosagem de nível sérico terapêutico, os métodos pictóricos (registro diário de medicamentos, entrevistas auto-aplicáveis), entre outros. Cada um desses métodos tem suas particularidades, vantagens e desvantagens de acordo com os objetivos a que são propostos.

O tema adesão ao tratamento antirretroviral tem sido amplamente estudado no mundo inteiro. Os resultados apontam para uma ampla variabilidade nas definições de adesão adotadas nos diversos estudos, tanto no que se refere aos métodos de aferição, quanto aos pontos de corte e

ao período de tratamento avaliado. Essa grande heterogeneidade torna difícil a comparação dos resultados entre os diversos estudos. De qualquer forma, o problema da não-adesão é uma realidade e estratégias têm sido discutidas e propostas na tentativa de melhorar esses níveis.

A adesão ao tratamento ARV deve ser entendida como objetivo primordial dos serviços de assistência às pessoas que vivem com HIV e Aids. Torna-se necessário implementar rotinas para o monitoramento da adesão entre os usuários, de forma a permitir, antes do surgimento de resistência viral e de falência terapêutica, intervenções precoces e preservação de esquemas terapêuticos iniciais.

Este projeto de pesquisa foi desenvolvido para elaboração da dissertação, no formato de artigos científicos, a ser apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais (de acordo com o Título IV, Capítulo V, Artigo 55, Parágrafo 1 do regulamento do Programa), como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública (área de concentração em Epidemiologia).

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Avaliar o efeito da não-adesão em desfechos laboratoriais utilizados para monitoramento do tratamento antirretroviral de acordo com diferentes formas de medir adesão entre pacientes iniciando terapia em serviços públicos de referência em Belo Horizonte, 2001-2003 (Projeto ATAR).

Objetivos Específicos

1. Realizar revisão sistemática da literatura envolvendo o tema adesão ao tratamento antirretroviral, com enfoque em estudos nacionais publicados a partir de 2004.
2. Descrever três diferentes formas de medir adesão (auto-relato, registro de dispensação em farmácia e de prontuários médicos), e comparar o efeito da não-adesão nos principais desfechos laboratoriais (aumento na contagem de Linfócitos TCD4+ e redução na carga viral do HIV) em amostra de pacientes iniciando o tratamento antirretroviral (Projeto ATAR).

PROPOSTA METODOLÓGICA

Objetivo 1

Para se atingir o objetivo 1 (revisão sistemática da literatura), foi realizada uma busca dos artigos relevantes publicados em revistas indexadas entre janeiro de 2004 e junho de 2009 nas bases de dados MEDLINE [National Library of Medicine, Estados Unidos da América (EUA)] – interface Pubmed, Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde – LILACS, Cochrane e Scientific Electronic Library Online – SCIELO, utilizando os termos [(não-)adesão] e [antirretroviral], nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola.

Os títulos e resumos foram analisados por dois revisores independentes de acordo com os seguintes critérios de inclusão: estudos quantitativos relacionados à adesão a terapia antirretroviral entre indivíduos vivendo com o HIV/Aids; que avaliaram a proporção, prevalência ou incidência de adesão ou não-adesão; incluindo estudos realizados em populações específicas (e.g. crianças, gestantes, usuários de drogas injetáveis, pacientes com co-morbidades).

Os critérios adotados para a exclusão dos estudos foram: estudos qualitativos; estudos quantitativos não relacionados à adesão à terapia antirretroviral; estudos *in vitro*; relacionados com farmacocinética e farmacodinâmica; relatos de casos; consensos e guias terapêuticos.

Após esta análise, os artigos selecionados foram avaliados na íntegra e foram excluídos aqueles que não explicavam o critério, a definição ou a medida de adesão utilizada e os estudos de revisão, além dos critérios utilizados para análise dos títulos e resumos.

As informações dos trabalhos selecionados foram digitadas em banco de dados (Paradox®, versão 11.0) de acordo com as seguintes variáveis: 1. Descritores dos artigos: autor principal, base de dados pesquisada, periódico, ano de publicação, país onde foi realizado o estudo, estado e cidade onde foi realizado o estudo (para estudos no Brasil), instituição de vínculo e país do primeiro e últimos autores; 2. Metodologia: delineamento do estudo, indicação de estudo em início de terapia ARV, número de serviços de saúde estudados em cada artigo, estudo selecionado ou de base populacional, população elegível (crianças, adultos), critério populacional específico (UDI, gestantes, co-infectados, entre outros), indicação de medida de

adesão ou não-adesão, tipo de medidas de (não) adesão adotadas (auto-relato, registros de farmácia ou prontuário, nível sérico, entre outras), fonte de informação e definição de adesão/não-adesão; 3. Características da amostra estudada: tamanho (efetivo) da amostra analisada, média de idade dos participantes, proporção de homens, proporção do evento medido (Adesão/não-adesão).

Objetivo 2

Serão analisados dados do projeto de pesquisa intitulado “Fatores determinantes da adesão ao tratamento anti-retroviral em indivíduos infectados pelo HIV/Aids em Belo Horizonte (MG), 2001-2003: uma abordagem quantitativa e qualitativa” – Projeto ATAR⁹, estudo prospectivo concorrente cujo principal objetivo foi avaliar a adesão ao tratamento antirretroviral (ARV) entre indivíduos em início de terapia em dois serviços públicos de referência para a assistência ao HIV/AIDS em Belo Horizonte, Minas Gerais, o Centro de Treinamento e Referência de Doenças Infecto-Parasitárias/Ambulatório Orestes Diniz (CTR-DIP – Prefeitura de Belo Horizonte e Universidade Federal de Minas Gerais) e o ambulatório do Hospital Eduardo de Menezes (HEM – Fundação Hospitalar do estado de Minas Gerais).

Os pacientes foram recrutados entre maio de 2001 e maio de 2002, e acompanhados até maio de 2003. Os critérios de inclusão foram pacientes confirmadamente infectados pelo HIV e com indicação de uso de terapia antirretroviral de acordo com as recomendações brasileiras no período¹⁰, sem história de uso prévio de ARV, com idade igual ou superior a 18 anos e gestantes a partir de 16 anos, que consentiram em participar e tiveram sua medicação dispensada em um dos centros participantes.

Entrevistas semi-estruturadas foram aplicadas no momento da primeira dispensação de ARV (entrevista basal), quando foram coletados dados socioeconômicos e demográficos, características de vulnerabilidade ao HIV/AIDS e variáveis marcadoras de utilização dos serviços de saúde. Entrevistas de acompanhamento foram realizadas no primeiro, quarto e sétimo meses após o início do tratamento, com coleta de informações comportamentais e relacionadas ao tratamento ARV. Os registros mensais das dispensações dos ARV foram pesquisados nas farmácias dos centros participantes após o período de acompanhamento.

Dados clínicos e laboratoriais (contagem de linfócitos TCD4+ e carga viral do HIV) foram obtidos de prontuários médicos.

Variáveis marcadoras de desfecho laboratorial

Foram analisados os primeiros exames de linfócitos TCD4+ e carga viral do HIV realizados imediatamente antes do início da terapia ARV ou até um mês após a primeira dispensação (linfócitos TCD4+ e carga viral iniciais) e os últimos exames registrados no prontuário no período do estudo (linfócitos TCD4+ e carga viral finais). Para permitir avaliação adequada da resposta ao tratamento, foram considerados como últimos exames registrados somente aqueles realizados pelo menos três meses após a primeira prescrição de ARV⁵. Para os pacientes com ambas as medidas disponíveis (inicial e final), a resposta imunológica ao tratamento foi verificada por meio do ganho médio de linfócitos TCD4+, e a resposta virológica pela redução média na carga viral do HIV. A contagem de linfócitos TCD4+ foi expressa em células por milímetro cúbico e, para a carga viral, utilizou-se o logaritmo do resultado em cópias de RNA viral por mililitro de plasma.

Medidas de Adesão

Para esta análise utilizamos três medidas de adesão ao tratamento antirretroviral segundo o protocolo do Projeto ATAR: o auto-relato¹¹, os registros de dispensação dos ARV¹² e a pesquisa de prontuários médicos⁹. Para todas foi considerado apenas o primeiro episódio de não adesão.

Auto-relato

A adesão medida pelo auto-relato foi obtida durante as entrevistas de acompanhamento e definida como ter tomado pelo menos 95% das doses prescritas nos três dias anteriores às entrevistas. Para esta análise, foram incluídos todos os indivíduos que tiveram pelo menos uma entrevista de acompanhamento e a análise de ocorrência de não-adesão foi realizada em todas as visitas disponíveis para cada participante. Foi considerado como evento o primeiro episódio de não adesão ocorrido durante o acompanhamento.

Registro de dispensação nas farmácias

A adesão medida pelos registros de farmácia foi obtida por meio da transcrição de todas as dispensações mensais dos ARV nos serviços participantes até o 12º mês de seguimento, incluindo esquemas, doses e posologia prescritos e dispensados. Para esta análise foi calculado o tempo, em dias, entre as retiradas de ARV, tendo sido considerado como dispensação irregular uma diferença superior a 34 dias. Além do tempo, o número de comprimidos dispensados foi avaliado considerando-se dose e esquema prescritos. As retiradas de ARV foram categorizadas em três grupos: (1) Regular (quando não houve qualquer irregularidade nem no tempo nem na quantidade dispensada); (2) Irregular (quando o tempo entre as dispensações foi superior a 34 dias ou quando o número de comprimidos dispensados foi inferior a 95% do total de comprimidos esperado para cada esquema de ARV prescrito); e, (3) Abandono (quando o paciente ficou mais de 60 dias sem retirar os ARV e não mais retornou até o 12º mês de seguimento), excluindo-se os óbitos e transferências para outros serviços.

Registro nos prontuários médicos

A adesão medida pela pesquisa em prontuários médicos foi feita por meio de transcrição padronizada, após o encerramento do período de acompanhamento. Foram avaliadas todas as consultas médicas a partir da primeira prescrição até o 12º mês de seguimento. Todos os registros indicativos de não-adesão ao esquema antirretroviral foram anotados. Foram considerados aderentes indivíduos cujos prontuários não continham qualquer registro de não-adesão no período pesquisado.

Análise Estatística

Objetivo 1

Na revisão sistemática, será realizada análise descritiva dos principais motivos de exclusão dos estudos nas diversas etapas. As características dos trabalhos selecionados serão analisadas de forma descritiva, com distribuição de frequência para as variáveis categóricas e medidas de tendência central (média e mediana) para as variáveis contínuas.

Objetivo 2

Será realizada análise descritiva de cada medida de adesão, das características basais e variáveis de desfecho, com distribuição de frequência para as variáveis categóricas e medidas de tendência central (média e mediana) para as variáveis contínuas referentes aos exames laboratoriais (linfócitos TCD4+ e carga viral). Para cada medida de adesão adotada, será estimada a proporção de pacientes que preenchem os respectivos critérios de não-adesão. O ganho médio de linfócitos TCD4+ e a redução média do logaritmo da medida de carga viral serão estimados comparando-se os exames iniciais e finais para os pacientes com as duas medidas. O teste t de Student para amostras pareadas será utilizado para comparação destas médias entre os grupos aderente e não-aderente, para cada uma das medidas de adesão adotadas. Para a medida obtida pelo registro de dispensação nas farmácias, será utilizada ANOVA. Além disto, para cada medida de adesão adotada, a proporção de pacientes com ganho médio de linfócitos TCD4+ superior a 100 células/mm³ ou que atingiu carga viral inferior a 400 cópias de RNA viral/mL de plasma no período estudado será também comparada entre os grupos não-aderente e aderente. As diferenças entre as proporções serão avaliadas pelo teste do qui-quadrado e a magnitude da associação será estimada por meio do risco relativo com intervalo de 95% de confiança (IC95%). Para todas as análises o nível de significância considerado foi 0,05.

LIMITAÇÕES

Apesar da complexidade do tema proposto, existem limitações no presente estudo. Os dados do projeto ATAR foram coletados entre 2001 e 2003, ocasião em que a realidade do tratamento antirretroviral era outra, com menor disponibilidade de medicamentos e exames e esquemas terapêuticos mais complexos. Além disso, os dados referem-se a uma amostra selecionada de dois centros de referência localizados em um grande centro urbano, podendo não ser representativos de outras localidades. Uma alta proporção de participantes não foi incluída na análise comparativa de medidas de adesão por não ter resultados de marcadores imuno-virológicos anteriores e posteriores ao início do tratamento, prejudicando o poder estatístico da análise.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palella FJ, Delaney MS, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining Morbidity and Mortality among patients with advanced immunodeficiency virus infection. *NEJM* 1998 Mar 26; 338: 853-860.
2. Brasil. Lei nº. 9.313, de 13 de novembro de 1996. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores de HIV e doentes de AIDS.
<http://www.aids.gov.br/assistencia/lei9313.htm>. (Acessado em 06 de agosto de 2009)
3. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, Wagener MM, Singh N. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000 Jul 4;133(1):21–30.
4. Berg KM, Arnsten JH. Practical and Conceptual Challenges in Measuring Antiretroviral Adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:S79–S87.
5. Programa Nacional de DST e AIDS, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV. Brasília: Ministério da Saúde; 2007-2008.
6. Bonolo PF, Gomes RRFM, Guimarães MDC. Adesão à terapia anti-retroviral (HIV/aids): fatores associados e medidas de adesão. *Epidemiol Serv saúde*, 2007; 16: 261-278.
7. Simoni JM, Kurth AE, Pearson CR, Pantalone DW, Merrill JO, Frick PA. Self-Report Measures of Antiretroviral Therapy Adherence: A Review with Recommendations for HIV Research and Clinical Management. *AIDS Behav* 2006; 10: 227–245.
8. Helena ETS, Nemes MIB, Eluf-Neto J. Desenvolvimento e validação de questionário multidimensional para medir não-adesão ao tratamento com medicamentos. *Rev Saúde Pública* 2008; 42:764-7.
9. Guimarães MDC, Acurcio FA, Freitas MIF, Bonolo PF, Ceccato MGB, Campos LN, et al. Fatores associados à adesão ao tratamento anti-retroviral (ARV) em indivíduos infectados pelo HIV/AIDS: uma abordagem quantitativa e qualitativa, Belo Horizonte (MG), 2001-2003 (Projeto ATAR). Belo Horizonte: Programa Nacional de DST/AIDS; 2003.
10. Programa Nacional de DST e AIDS, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV. Brasília: Ministério da Saúde; 2002-2003.
11. Bonolo PF, César CC, Acurcio FA, Ceccato MGB, Menezes-de-Pádua CA, Alvares J, et al. Non-adherence among patients initiating antiretroviral therapy: a challenge for health professionals in Brazil. *AIDS* 2005; 19 Suppl 4:5-13.
12. Gomes RRFM, Machado CJ, Acurcio FA, Guimarães MDC. Utilização dos registros de dispensação da farmácia como indicador da não-adesão à terapia anti-retroviral em indivíduos infectados pelo HIV. *Cad Saúde Publica* 2009; 25: 495-506.
13. Álvares J, Acurcio FA, Bonolo PF, Guimarães MDC. Registro diário de medicamentos: adequado para medir adesão em estudos epidemiológicos?. *Rev Med Minas Gerais* 2007; 17 Supl 4: S265-S271.

ANEXO A

Folha de Aprovação do Projeto pelo Departamento

Projeto ATAR



Departamento de Medicina Preventiva e Social
Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, 26 de Maio de 1999

MPS OF. 65/99

Ilmo. Sr.

Prof. Mark Drew Crosland Guimarães

FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG

Senhor Professor,

Informamos a V.Sa. que em reunião realizada no dia 10/05/1999, A Câmara do Departamento de Medicina Preventiva e Social aprovou o Projeto de Pesquisa "Fatores determinantes da Aderência ao Tratamento Anti-retroviral em indivíduos infectados pelo HIV/AIDS, em Belo Horizonte, no período de 1999-2000: uma abordagem quantitativa e qualitativa" de Palmira de Fátima Bonolo.

Sem mais para o momento, subscrevemo-nos.

Atenciosamente,

Prof. Paulo Sérgio Carneiro Miranda
Chefe do

Departamento de Medicina Preventiva e Social

ANEXO B

Folha de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG

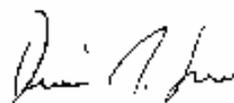
Projeto ATAR

UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de ética em pesquisa da UFMG - COEPParecer nº: ETIC 106/99
Interessada: Paimira de Fátima Bonolo

VOTO:

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP aprova definitivamente no dia 22.09.99 o projeto de pesquisa intitulado: «*Fatores Determinantes da Aderência ao Tratamento Anti-Retroviral em Indivíduos Infectados pelo HIV/AIDS, em Belo Horizonte, no Período de 1999-2000: Uma Abordagem Quantitativa e Qualitativa*» e o Termo de Consentimento, do referido projeto, de interesse de Paimira de Fátima Bonolo. O COEP recomenda acrescentar no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido o número do telefone do(a) pesquisador(a) e do COEP/UFMG. O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Prof. Dr. Dirceu Bartolomeu Greco
Presidente do COEP

Av. Alfredo Balena, 110-1º andar
Bairro Santa Efigênia - Cep: 30.130-100 - Belo Horizonte -MG
Telefone: (031)- 248 9364
FAX: (031) 248 9380 - Telex: (031) 2544

ANEXO C

Certificado de Qualificação



Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública
Seminários em Saúde Coletiva



Certificado

Certifico que **Gustavo Machado Rocha** participou do *Seminários em Saúde Coletiva* promovido pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, apresentando o projeto de dissertação, **Monitoramento da Adesão ao Tratamento Antiretroviral no Brasil: Um Urgente Desafio**, perante banca examinadora.

Belo Horizonte, 25 de Setembro de 2009.

Profª Mariângela Local Charchiglia
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública

ANEXO D

Ata do Exame de Qualificação



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (31) 3409.6641 FAX: (31) 3409.9640
pps@medicina.ufmg.br



Ata do exame de qualificação a que se submeteu o Mestrando Gustavo Machado Rocha.

Aos vinte e cinco dias do mês de setembro de dois mil e nove, convocado pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública - Área de Concentração em Epidemiologia, compareceu o mestrando **GUSTAVO MACHADO ROCHA** para submeter-se ao exame de qualificação com o projeto de dissertação intitulada: **"MONITORAMENTO DA ADESAO AO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL NO BRASIL: UM URGENTE DESAFIO"**, perante a Comissão Examinadora composta pelos professores: Mark Drew Crosland Guimarães - UFMG, Ricardo Andrade Carmo - HEMOMINAS, Carla Jorge Machado - UFMG. Participou da sessão, como ouvinte, o Prof. Mark Drew Crosland Guimarães, orientador da dissertação. A sessão iniciou-se às oito horas, na sala 526-, 5º andar da Faculdade de Medicina com a presença dos professores acima citados. Após a exposição do candidato, os professores participantes da Comissão Examinadora fizeram comentários sobre a apresentação oral, do conteúdo, relevância, metodologia e viabilidade do Projeto. Após a arguição a banca examinadora considerou o Projeto coerente e o aluno apto a prosseguir a sua investigação. Para constar, lavrou-se a presente ATA, que segue assinada pela comissão examinadora. Belo Horizonte, 25 de setembro de 2009.

Prof. Ricardo Andrade Carmo *Ricardo A. Carmo*
 Profa. Carla Jorge Machado *Carla Jorge Machado*
 Profa. Mariângela Leal Charchiglla (coordenadora) *Mariângela Leal Charchiglla*

[Handwritten Signature]
 CONFERE COM O ORIGINAL
 Centro de Pós-Graduação

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)