

Universidade Católica de Pelotas  
Programa de Pós Graduação em Saúde e Comportamento

**SANDRA AL-ALAM DE SOUZA LHULLIER**

**Fatores associados à não adesão aos antirretrovirais  
através do registro de dispensação de farmácia em um  
serviço de referência no sul do Brasil**

**Pelotas  
2015**

**SANDRA AL-ALAM DE SOUZA LHULLIER**

**Fatores associados à não adesão aos antirretrovirais  
através do registro de dispensação de farmácia em um  
serviço de referência no sul do Brasil**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde e Comportamento.

Orientador: Prof. Dr. Luciano Dias de Mattos Souza

**Pelotas**

**2015**

**Fatores associados à não adesão aos antirretrovirais  
através do registro de dispensação de farmácia em um  
serviço de referência no sul do Brasil**

Conceito final: \_\_\_\_\_

Aprovado em: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA:**

---

Profa. Dra. Karen Jansen

Universidade Católica de Pelotas, UCPEL

---

Prof. Dr. Hudson Cristiano Wander de Carvalho

Universidade Federal de Pelotas, UFPEL

---

Orientador- Prof. Dr. Luciano Dias de Mattos Souza

Universidade Católica de Pelotas, UCPEL

## **Dedicatória**

Ao meu esposo Vinícius, companheiro de todos os momentos e meu grande  
incentivador para enfrentar este desafio.

Aos meus pais Rodrigo e Therezinha, com amor e carinho sem limites sempre serão  
meu alicerce.

À querida amiga e enfermeira Denise exemplo de profissional e cuidado com os  
pacientes.

## **Agradecimentos**

Ao meu querido orientador Prof. Dr. Luciano Dias de Mattos Souza, que com sua competência e tranquilidade ajudou-me a trilhar o desconhecido caminho da pesquisa clínica. Agradeço imensamente sua compreensão e paciência quando enfrentei o momento mais dolorido da minha vida.

As funcionárias da farmácia do SAE: Marina, Cláudia, Maria das Graças e Camila pela disposição, paciência e ajuda para realizar o trabalho de campo junto aos registros de dispensação.

Aos meus colegas do SAE, pela compreensão nos momentos de ausência e pela torcida e parceria de sempre.

Por fim, aos pacientes do SAE, com eles adquirimos aprendizados de vida e por eles nossa procura por melhora profissional a fim de proporcionar-lhes um atendimento de qualidade.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a não adesão à terapia antirretroviral e seus fatores associados, em pacientes vivendo com HIV/AIDS (PVHA) atendidos em um centro de referência no sul do Brasil.

**Métodos:** O estudo ecológico de levantamento retrospectivo foi desenvolvido no Serviço de Assistência Especializada (SAE) na cidade de Pelotas-RS. A adesão foi avaliada através do registro de dispensação de antirretrovirais (ARV) pela unidade de dispensadora de medicamentos (UDM). A amostra foi de pacientes que retiraram seus ARV nos primeiros quinze dias de junho de 2013 e acompanhados por um ano. Os fatores associados foram avaliados por coleta de dados retrospectivos de prontuários médicos. Foi calculada a média de tempo entre as retiradas para categorizar os pacientes em adesão adequada e não adesão. Pacientes que apresentaram retiradas de ARV superior à média de 37 dias entre as retiradas e /ou abandonaram a retirada de ARV foram considerados não aderentes.

**Resultados:** Foram elegíveis para o estudo 473 pacientes. A prevalência de não adesão foi de 25,6%. As variáveis significativamente associadas a não adesão foram: idade < 45 anos ( $p=0,001$ ), carga viral detectável ( $p<0,001$ ), não apresentar comorbidade clínica de cardiopatia isquêmica ( $p<0,001$ ). Apresentando uma tendência para maior risco de não adesão: não apresentar dislipidemia ( $p=0,07$ ) e estar em uso atual ou inicial de esquema com IP (IC95%=0,99-1,14).

**Conclusões:** Pacientes mais jovens e aparentemente mais saudáveis apresentam maiores proporções de não adesão. Estratégias para promover a melhora da adesão nesta população devem ser priorizadas pelos serviços de atendimento a PVHA.

**Palavras chave:** adesão, terapia antirretroviral, HIV, AIDS, dispensação farmácia.

## ABSTRACT

**Objective:** Evaluate non adherence to antiretroviral therapy and its associated factors in patients living with HIV / AIDS (PLWHA) treated at a referral Center in Southern Brazil.

**Methods:** The ecological study of retrospective survey was developed in the Specialized Care Service (SAE) in the city of Pelotas. Adherence was assessed using the antiretroviral dispensing record (ARV) for the dispenser unit of drugs (UDM). The sample consisted of patients who withdrew their ARV in the first fifteen days of June 2013 and were followed for one year. The associated factors were evaluated by retrospective data collection from medical records. The mean time between removals was calculated to categorize patients into proper adherence and non-adherence. Patients who had taken ARV higher than the average of 37 days between withdrawals and / or abandoned the withdrawal of ARV were considered non-adherent.

**Results:** 473 patients were eligible for the study. The prevalence of non-adherence was 25.6 %.The variables significantly associated with non-adherence were age < 45 years ( $p = 0.001$ ), detectable viral load ( $p < 0.001$ ), absence of clinical comorbidity of ischemic heart disease ( $p < 0.001$ ). They have tended to increase risk of non-adherence: not present dyslipidemia ( $p=0.07$ ) and be in current or initial use scheme with IP (95% IC 0,99 to 1,14).

**Conclusions:** Younger and seemingly healthier patients have higher proportions of non-adherence. Strategies to promote better adherence in this population should be prioritized by PLWHA services.

**Keywords:** adherence, antiretroviral therapy, HIV, AIDS, refill measure

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Características sociodemográficas, clínicas e sua associação com retirada de medicação antirretroviral na Unidade Dispensadora de Medicamentos, junto ao Serviço de Atendimento Especializado em Pelotas – RGS, no período de junho de 2013 a maio de 2014.....	55
<b>Tabela 2</b> – Análise multivariada por Regressão de Poisson dos pacientes com retirada de medicação antirretroviral na Unidade Dispensadora de Medicamentos, junto ao Serviço de Atendimento Especializado em Pelotas – RGS, no período de junho de 2013 a maio de 2014.....	58

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AIDS	Síndrome da Imunossupressão Humana
ARV	Antirretroviral
ATAR	Adesão ao Tratamento AntiRretroviral
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CD4	Linfócitos CD4
CV	Carga Viral plasmática do vírus HIV-RNA
DST	Doenças Sexualmente Transmissíveis
EFV	Efavirenz
EUA	Estados Unidos da América do Norte
HAART	Terapia antirretroviral de alta potência
HCV	Vírus hepatite C
HDL	Lipoproteínas de alta densidade
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
Homer Study	HAART observational medical evaluation and research cohort
HSH	Homens que fazem sexo com homens
IP	Inibidores de Protease
MEMS	Medication Event monitoring system
OMS	Organização Mundial de Saúde
PSMS	Pessoas que fazem sexo com mesmo sexo
PVHA	Pessoas vivendo com HIV/AIDS
SAE	Serviço de Assistência Especializada em HIV/AIDS
SICLOM	Sistema de controle de medicamentos
TARV	Terapia antirretroviral
UDM	Unidade dispensadora de medicamentos
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
VAS	Visual analogue scale

**SUMÁRIO**

<b>APRESENTAÇÃO</b> .....	12
<b>PROJETO</b> .....	13
<b>1 IDENTIFICAÇÃO</b> .....	14
1.1 Título .....	14
1.2 Mestranda .....	14
1.3 Orientador .....	14
1.4 Instituição .....	14
1.5 Curso .....	14
1.6 Período da pesquisa .....	14
1.7 Revista ao qual o futuro artigo será submetido .....	14
<b>2 INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	17
3.1 Geral .....	17
3.2 Específicos .....	17
<b>4 HIPÓTESES</b> .....	18
<b>5 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	18
<b>6 METODOLOGIA</b> .....	25
6.1 Delineamento .....	25
6.2 População do Estudo .....	25
6.3 Procedimentos e instrumentos.....	25
6.4 Análise de dados.....	30
6.5 Aspectos éticos .....	30
6.6 Cronograma .....	31
6.6 Orçamento.....	31
<b>7 REFERÊNCIAS</b> .....	31

<b>8 ARTIGO .....</b>	<b>35</b>
-----------------------	-----------

<b>9 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>59</b>
-------------------------------------	-----------

## **ANEXOS**

Anexo A: Instrumentos .....	60
-----------------------------	----

## **Apresentação**

A infecção pelo vírus HIV tornou-se uma doença crônica após a introdução da terapia antirretroviral de alta potência (TARV) que promove a supressão viral sustentada e, com isso, a recuperação do sistema imunológico.

Para este benefício ser alcançado é importante que o portador do vírus HIV use suas medicações antirretrovirais de forma correta e diária. Portanto, verificar adesão à TARV nestas pessoas é de suma importância.

Este trabalho propõe avaliar adesão pelo método de registro de dispensação de antirretrovirais na Unidade de Dispensadora de Medicamentos junto ao Serviço de Assistência Especializada (SAE) de Pelotas.

No primeiro capítulo está mostrado o projeto a qual se baseou este trabalho.

O desenvolvimento do projeto aconteceu em duas etapas.

Em primeiro lugar foi realizado um banco com os dados referentes a todas retiradas de antirretrovirais de todos os pacientes que realizaram dispensação nos primeiros quinze dias de junho de 2013 e acompanhados pelo período de um ano. Com estes dados foi calculada a prevalência de não adesão à TARV.

Em segundo lugar, através dos registros médicos dos referidos pacientes no SAE foram coletados características sociodemográficas e clínicas para estabelecer quais fatores se associam à não adesão a TARV.

No segundo capítulo está o artigo gerado a partir do trabalho que se desenrolou do projeto inicial.

**SANDRA AL-ALAM DE SOUZA LHULLIER**

**Fatores associados à não adesão aos antirretrovirais  
através do registro de dispensação de farmácia em um  
serviço de referência no sul do Brasil**

Projeto de Pesquisa apresentada ao Programa de Pós Graduação em Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, sob orientação do Prof. Dr. Luciano Dias de Mattos Souza.

**Pelotas-2014**

## **1 IDENTIFICAÇÃO**

### **1.1 Título**

**Fatores associados à não adesão aos antirretrovirais através do registro de dispensação de farmácia em um serviço de referência no sul do Brasil**

### **1.2 Mestranda**

Sandra Al-Alam de Souza Lhullier

### **1.3 Orientador**

Prof. Dr. Luciano Dias de Mattos Souza

### **1.4 Instituição**

Universidade Católica de Pelotas

### **1.5 Curso**

Programa de Pós – Graduação em Saúde e Comportamento

### **1.6 Período da Pesquisa**

Março de 2014 a setembro de 2015

### **1.7 Revista ao qual o futuro artigo será submetido**

Cadernos de Saúde Pública

## 2 INTRODUÇÃO

O último boletim publicado pela Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), em julho de 2014, revela as estimativas globais referentes à epidemia de vírus da imunodeficiência humana (HIV) para o ano de 2013. Estima-se que cerca de 35 milhões de pessoas estejam vivendo com HIV no mundo, sendo 2,1 milhões de novas infecções ocorridas no ano de 2013. Quanto aos óbitos, a estimativa é de 1,5 milhões de mortes em 2013 decorrentes da infecção por HIV. A prevalência total de HIV no mundo é de 0,8 % para adultos entre 15 e 49 anos. Estima-se que ocorreram 6.000 novas infecções por dia pelo vírus HIV no mundo em 2013(1).

O último boletim epidemiológico publicado pelo Ministério da Saúde do Brasil referente aos dados até final de 2012 demonstra uma prevalência estável de HIV de 0,6% desde 2004. Segundo estimativas do Departamento de DST (doenças sexualmente transmissíveis), AIDS (síndrome da imunossupressão humana) e Hepatites Virais do Ministério de Saúde aproximadamente 718 mil pessoas vivem com HIV/AIDS (PVHA) no Brasil. Desde o início da epidemia já ocorreram 267.000 mortes por HIV em nosso país. A taxa de detecção nacional foi de 20,2 casos/100.000 habitantes até o final de 2012. Este dado não é uniforme em todos os estados, com o estado do Rio Grande do Sul apresentando a maior taxa: 30,9 casos /100.000 habitantes. Nos últimos 10 anos a taxa de detecção de AIDS no Brasil sofreu um aumento de 10% (2).

Apesar dos esforços para reduzir novos casos de infecção pelo HIV , a transmissão deste vírus continua acontecendo , sendo preocupante em algumas sub populações mais vulneráveis e algumas regiões do mundo (1). Estudos realizados em 10 municípios brasileiros entre 2008 e 2009 demonstraram taxas de prevalência maiores para determinados subgrupos. Entre usuários de drogas injetáveis é de 5,9%%, entre homens que fazem sexo com homens (HSH) é de 10,5% e entre profissionais do sexo feminino de 4,9% (2).

A terapia antirretroviral de alta potência (HAART) foi introduzida em 1996 em países desenvolvidos e em 2000 em países em desenvolvimento (3). Esta terapia consiste na utilização de no mínimo, três drogas antirretrovirais ativas para a efetividade do tratamento. Desde a instituição desta terapia vários trabalhos têm

demonstrado a redução na mortalidade e o declínio na incidência de infecções oportunistas em pacientes portadores de HIV em uso de terapia antirretroviral (TARV) (4,5,6).

Com isso, a sobrevivência de pessoas vivendo com HIV aumentaram e esta infecção pode ser considerada hoje uma doença crônica e tratada desde que as pessoas portadoras do vírus tenham acesso à terapia antirretroviral (3).

Corroborando com a importância da TARV, o último boletim da UNAIDS demonstra que a terapia antirretroviral pode reduzir a transmissão sexual do vírus HIV em cerca de 92%(1).

Sendo a TARV uma medida de tamanho impacto, vem provocando mudanças nos consensos de tratamento, sendo preconizada no Brasil desde janeiro de 2014 a oferta de TARV a toda pessoa portadora de HIV independente da contagem de linfócito CD4, com a finalidade de redução da transmissibilidade (7).

Este sucesso terapêutico é dado por supressão viral satisfatória e sustentado, que é dependente de uma excelente adesão à TARV (8).

Pobre adesão à TARV é um fator de risco para vários desfechos indesejáveis nas PVHA, incluindo o risco de adoecimento e aumento da mortalidade na população não aderente (9).

Portanto, adesão à TARV é uma necessidade para o sucesso terapêutico e maneiras de avaliar adesão nestes pacientes tornam-se muito importantes (10).

Há vários métodos para avaliar adesão. Métodos comumente usados para avaliar adesão incluem: monitorização eletrônica (MEMS), níveis terapêuticos de drogas, medidas de auto relato, avaliação de retirada de fármacos em farmácia, contagem de pílulas. Todos apresentando vantagens e desvantagens em sua utilização (11).

No entanto, não há nenhum método gold standard para avaliar adesão em pacientes HIV (12).

É importante, utilizar um método eficiente, prático e barato para avaliar adesão identificando pacientes que necessitem intervenções para evitar desfechos clínicos e imunológicos desfavoráveis, consequentes de uma inadequada adesão à TARV (11).

O registro de dispensação de medicações da farmácia é um método frequentemente utilizado para medir adesão em vários trabalhos clínicos que

demonstra forte associação com desfechos virológicos e imunológicos, assim como progressão da doença e morte (13).

Este método tem como fundamento que se os pacientes não receberem suas medicações pela farmácia, não terão como realizar seu tratamento plenamente, esta premissa é inválida se os pacientes podem adquirir suas medicações por outros locais (11).

O Brasil é um país considerado referência no tratamento de HIV no mundo (14). Desde o início do tratamento para pacientes HIV o nosso país fornece gratuitamente as medicações antirretrovirais para todos os portadores (15). Não existe venda de TARV em farmácias no Brasil.

O sistema de dispensação de ARV no Brasil segue normas padronizadas pelo Programa Nacional de DST/AIDS. As medicações são fornecidas em unidades dispensadoras de medicamentos (UDM) que funcionam junto aos Serviços de Assistência Especializados em HIV/AIDS (SAE) (16).

Portanto acessando o histórico do paciente após o cadastro realizado na primeira prescrição de seu antirretroviral é possível traçar um perfil de sua dispensação de ARV na UDM a que está vinculado.

Saber o perfil dos pacientes que se associam com não adesão à TARV através do registro de dispensação da farmácia, pode servir de alerta aos serviços para montar estratégias de intervenção mais cuidadosa, nos pacientes com perfil desfavorável para adesão.

Este trabalho tem como objetivo avaliar a não adesão à TARV, através do registro de dispensações da farmácia do SAE- Pelotas e fatores associados ao perfil desta dispensação na população HIV atendida em nossa região.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral:**

Avaliar os registros de dispensação de ARV na farmácia do SAE e fatores associados.

#### **3.2 Objetivos Específicos:**

- 1) Avaliar a associação de registros de dispensação ARV e classificá-la em adesão adequada e não adesão.
- 2) Avaliar fatores associados com o registro de dispensação de ARV na farmácia do SAE.
- 3) Comparar a proporção de carga viral indetectável com a adesão à dispensação de TARV na farmácia.
- 4) Comparar as médias de CD4 entre os pacientes com adesão adequada e não adesão.

#### **4 HIPÓTESES**

- 1) Os pacientes com não adesão apresentarão maiores proporções de carga viral plasmática detectável.
- 2) Os pacientes com não adesão apresentarão menores médias de CD4.
- 3) Os pacientes que já tiveram doença definidora de AIDS ou foram sintomáticos apresentarão menores proporções de não adesão.
- 4) Pacientes com não adesão serão em maiores proporções do sexo feminino e mais jovens.
- 5) Os pacientes com não adesão terão maior tempo de exposição à TARV.
- 6) Quanto maior o nº de comprimidos no regime da TARV e maior exposição prévia a outros regimes ARV serão maiores a proporção de não adesão.
- 7) Pacientes moradores fora de Pelotas terão maior proporção de não adesão.

#### **5 REVISÃO DE LITERATURA**

A revisão bibliográfica teve início em abril de 2014 e estendeu-se até outubro de 2014. Foi realizada nas seguintes bases de dados: Pubmed, Lilacs, Scielo. Também, como estratégias de busca foram utilizadas as citações nas referências bibliográficas dos artigos pesquisados. As buscas foram realizadas nos últimos 10 anos e com exclusão de adolescentes, crianças e gestantes. Foram utilizados os seguintes descritores.

- A) Refill pharmacy and adherence and antiretroviral therapy or
- B) Measure pharmacy and adherence and antiretroviral treatment

- C) Factors associated and antiretroviral therapy or antiretroviral treatment
- D) Age or gender or race or load viral or CD4 or diagnosis AIDS or time diagnosis and antiretroviral therapy and adherence and refill pharmacy

Depois da introdução da terapia antiretroviral, a AIDS passou a ser considerada uma doença crônica, que se manejada e tratada de maneira adequada, diminui, consideravelmente a probabilidade de adoecimento e morte das pessoas vivendo com HIV (3).

Este sucesso depende de um longo tempo de adesão à TARV (17).

Não há nenhum “gold standard” método para avaliar adesão (12). Múltiplos métodos têm sido utilizados para avaliar adesão à TARV entre pacientes HIV. Os métodos mais comuns incluem The Medication Event Monitoring System (MEMS), o questionário de autorrelato de adesão e a visual analogue scale (VAS). Também podem ser métodos indiretos de avaliação de adesão, além dos citados, os relatos de retirada de medicações da farmácia e a contagem da carga viral plasmática (HIV-1 RNA). Todos estes métodos apresentam vantagens e desvantagens na sua utilização (11). O MEMS utiliza um microchip em um frasco onde será colocada uma medicação sentinela. Cada vez que o frasco é aberto tem-se o relato da data e hora de abertura. A utilização habitual é 30 dias. É considerado, por muitos o método mais objetivo e acurado para medir adesão. Este método tem um custo elevado, obtêm-se informações sobre abertura e fechamento do frasco e sem a certeza da remoção da medicação do frasco e sua conseqüente tomada. As medidas de autorrelato são as mais comumente utilizadas para medir adesão à TARV (34) (36). Estas medidas têm muitas vantagens: baixo custo, fáceis e rápidas de serem administradas, mínimas dificuldades para o participante (36). Estudos comparando autorrelato com outras medidas, encontraram que medidas de autorrelato tendem a superestimar a adesão e ter associação mais fraca com resultados virológicos que outras medidas objetivas (34). As medidas de autorrelato são suscetíveis à viés de memória, com tendência de superestimar adesão em torno de 10 a 20% em comparação com métodos objetivos com os MEMS.

O método que avalia a dispensação de ARV pela farmácia tem sido utilizado frequentemente para avaliação de adesão à TARV. É um método simples, barato,

onde não há necessidade de entrevistas com os pacientes, menos suscetível à engano e não necessita recordação precisa, podendo-se utilizar relatos eletrônicos de dispensações da farmácia para verificar adesão (18).

Em 2000, foi descrito o primeiro trabalho validando o uso de relatos de dispensação de TARV pela farmácia como forma de verificar adesão em pacientes HIV. Neste trabalho 886 pacientes foram seguidos por um ano para avaliação de falha virológica, sendo utilizado como medida para verificar adesão os relatos de dispensação de ARV feitos mensalmente. Estes pacientes foram classificados em diferentes níveis de adesão e foi demonstrada uma relação dose resposta entre aderência e supressão viral. Pacientes com adesão  $\geq 95\%$  apresentavam maior supressão viral em comparação com todos os outros níveis (19).

Desde então vários estudos tem sido publicados utilizando este método para avaliar adesão á TARV.

The British Columbia Centre for Excellence in HIV/AIDS é um serviço de atendimento á pacientes HIV/AIDS no Canadá, onde ocorre distribuição de antirretrovirais sem custo aos pacientes, semelhante a nossa realidade brasileira. Vários trabalhos têm sido publicados a partir de um estudo de coorte iniciado em 1996, chamada HAART Observational Medical Evaluation and Research cohort (HOMER study). Sendo muitos destes trabalhos retrospectivos e utilizando registros de dispensação de antirretrovirais como método para avaliar adesão (20).

Três destes trabalhos acompanharam um grande número de pacientes por períodos longos de seguimento e associaram pobre adesão á TARV, medida por registro de dispensação de antirretrovirais com desfechos desfavoráveis.

Um destes trabalhos avaliou preditores de resistência viral. Os pacientes com adesão insatisfatória apresentavam maiores taxas de mutações ás drogas antirretrovirais, conseqüentemente o aparecimento de resistência viral (21). Em outro trabalho deste grupo publicado em 2009 mostrou os dados de acompanhamento de uma coorte de 903 pacientes virgens de tratamento com o objetivo de avaliar mortalidade e adesão ao longo do tempo. Os pacientes com adesão inferior á 95% apresentaram três vezes mais chance de morrer quando comparado com os pacientes com adesão  $\geq 95\%$  (22). Também outra publicação envolvendo esta mesma população demonstrou a necessidade de altos níveis de adesão para manter a supressão viral. Vale salientar que neste trabalho a medida de

adesão por registro de dispensação de fármacos foi capaz de identificar precocemente os pacientes que apresentaram falha virológica (13).

Um grande estudo de coorte, realizado com 6288 pacientes em uso de TARV na África do Sul, avaliou adesão através de relatos de dispensação de farmácia e encontrou o seguinte resultado: os pacientes que apresentavam retiradas menores que 80% apresentaram um risco de mortalidade três vezes maior quando comparado com os que apresentavam retiradas maiores que 80%%, semelhante aos dados encontrados em The Homer Study (23).

Outro estudo retrospectivo com mais de 1000 pacientes avaliou adesão por duas maneiras: registro de dispensação e autorrelato. Verificou que ambas foram significativamente relacionadas à redução da carga viral plasmática. Quando realizado a correlação entre as duas medidas, os relatos de dispensação da farmácia conseguiram identificar duas vezes mais indivíduos como não aderentes quando comparados com os dados da medida por autor relato (24).

Em 2011, foi publicado um artigo de revisão sobre medidas de adesão por relatos de dispensação da farmácia. Os autores encontraram 36 artigos em sua revisão até abril de 2010. Destes, 27 artigos avaliaram desfechos virológicos e esta medida conseguiu prever 88% das falhas virológicas. Uma crítica realizada pelos autores é que os artigos que não associaram desfechos virológicos insatisfatórios com adesão foram de duração inferior a seis meses. Em oito estudos foi realizada a associação de CD4 com adesão por esta medida e todos apresentaram pobre resposta de CD4 quando havia pobre adesão. Em seis estudos que avaliaram mortalidade, houve associação de aumento mortalidade com diminuição de adesão vista pelo referido método. A conclusão desta revisão foi que usar o método de dispensação de ARV pela farmácia pode prever falha virológica, piora clínica e mortalidade, principalmente usando tempo de observação maior que seis meses (25).

A adesão à TARV é um alicerce importante para que o paciente portador de HIV possa usufruir dos benefícios desta terapêutica. Também é de suma importância conhecer os fatores que podem se associar com pobre adesão ao uso de TARV. Este conhecimento pode fornecer ferramentas para os serviços de saúde ficar atentos aos pacientes que apresentem perfil de adesão desfavorável.

Estudo de coorte retrospectiva publicado no ano passado comparou adesão à TARV entre moradores de zona rural e urbana nos Estados Unidos (EUA). Neste estudo, os autores avaliaram variáveis sóciodemográficas, clínicas e laboratoriais através de relatos médicos e do CID-9, a variável adesão foi medida através dos relatos de dispensação da farmácia. Os resultados mostraram que alta adesão à TARV foi associada com aumento da idade, raça branca, presença de doença definidora de AIDS, ausência do uso de álcool ou uso de drogas ilícitas e ausência de coinfeção com vírus de hepatite C(HCV) (26).

Um estudo retrospectivo que tinha como objetivo comparar adesão à TARV com experiência dos profissionais utilizou dados de pacientes atendidos em uma clínica da Califórnia nos EUA. A medida de adesão utilizada foi os relatos de cada medicação antirretroviral dispensada na farmácia por um período de um ano. Os resultados mostraram que indivíduos mais velhos aderiram melhor à TARV, enquanto raça negra, o uso de drogas injetáveis e presença de inibidores de protease no esquema antirretroviral foram associados com pobre adesão (27).

Um grande estudo para avaliar aderência à TARV e fatores de risco relacionados á adesão foi realizado na Nigéria e publicado em 2010. Neste estudo foi avaliado mais de 5000 pacientes. Foram realizadas análises retrospectivas de todos pacientes, não gestantes, que iniciaram o primeiro esquema antirretroviral entre março de 2005 e julho de 2006 em cinco hospitais nigerianos. Para avaliar adesão foram usados os relatos da farmácia contendo o intervalo entre os dias de dispensação dos antirretrovirais. Os fatores associados com menor taxa de adesão foram idade mais jovem, apresentar CD4 > 200 quando do início da TARV, longas viagens para chegar á clínica de atendimento (28).

Em relação ao sexo, há controvérsias em relação a diferenças em adesão entre os sexos.

Uma revisão de literatura publicada recentemente teve como objetivo verificar se as mulheres apresentam maior risco de apresentar pior adesão à TARV em relação aos homens. Encontrou 44 artigos que avaliaram adesão e diferença entre os sexos. Destes 13 artigos utilizaram como método para medir adesão, dados coletados nas farmácias. O restante utilizaram dados de adesão através de autorrelato. O resultado desta revisão mostrou que 68,2% dos artigos revisados

apresentavam menor adesão á TARV nas mulheres quando comparado com os homens (29).

Dois estudos brasileiros que fazem parte do projeto ATAR (Adesão ao Tratamento AntiRetroviral) encontraram resultados diferentes. Um estudo deste projeto encontrou uma incidência de 1,5 mais chances de não adesão entre mulheres quando comparado com homens. Este trabalho utilizou os dados de autorrelato, através do questionamento de adesão nos últimos três dias (30). O outro braço deste projeto avaliou dados de adesão através de relato de dispensação de TARV na farmácia e não encontrou diferenças entre os sexos (31).

Sabe-se que a contagem de linfócitos CD4 está fortemente relacionada á possibilidade de aparecimento de infecções oportunistas e doenças definidoras de AIDS. Portanto, é um objetivo importante no tratamento do paciente HIV que ele possa aumentar sua dosagem de CD4. O HOMER Study avaliou pacientes em início de TARV entre 1996 e 2000 com objetivo de verificar ganho de CD4 e adesão á TARV. Utilizou como medida para avaliar adesão os dados de dispensação da farmácia durante 12 meses. Neste estudo dicotomizaram adesão em  $\geq 75\%$  ou  $< 75\%$  e estratificaram CD4 inicial em  $< 50$ , entre 50 e 199 e  $\geq 200$ . Os resultados demonstraram que em qualquer dosagem inicial de CD4, se o paciente que era aderente apresentava um aumento de CD4 estatisticamente significativo. Esse estudo vem acrescentar a importância da adesão á TARV, pois ocorre ganho de CD4 mesmo quando á terapia antirretroviral inicia-se com importantes sinais de imunossupressão ( $CD4 < 50$ ). E, através de uma medida simples, como é o relato de dispensação de dados das farmácias foi possível verificar este benefício (32).

Outro estudo com pequeno número de pacientes, apenas 58, não apresentou correlação entre a adesão utilizando como método de avaliação os registros de dispensação de farmácia e aumento de CD4 ou replicação viral. (33). Mas, em contraponto, uma coorte realizada na África do Sul observou quase 2000 pacientes em início de TARV e acompanhou sua adesão e contagem de CD4 em 6 e 12 meses após o início da TARV , assim como a viremia plasmática. Os autores conseguiram demonstrar que esta medida de adesão é tão acurada quanto á contagem de CD4 para detectar falha virológica e com potencial de prever a falha antes de esta ocorrer, ou seja, precocemente. (34)

Um trabalho realizado em dois hospitais de atendimento à pacientes HIV no Rio de Janeiro, utilizou os relatos eletrônicos das dispensações das farmácias para identificar determinantes para atraso em retirada de medicações antirretrovirais. Um total de 689 pacientes que haviam iniciado TARV entre 1996 e 2000 foi acompanhado por um período de um ano através de relatos da farmácia e dados de prontuário. Entre um terço a um quarto dos pacientes apresentaram pelo mínimo um mês de atraso na retirada de suas medicações e nenhum dado sociodemográfico e clínicos avaliados apresentaram associação com este atraso (35).

Outro trabalho realizado em um centro de atendimento da cidade de São Paulo acompanhou 292 pacientes para avaliar adesão à TARV, sua associação com carga viral plasmática e fatores associados. Foi realizado duas medidas de adesão: auto relato dos últimos 3 dias e medida de dispensação de ARVs na farmácia nos últimos 12 meses. A retirada regular de ARVs na farmácia foi fortemente relacionada à carga viral indetectável. Quanto aos fatores associados, este trabalho demonstrou que idade mais velha, apresentar sintomas de HIV antes do início da TARV, tomar poucos comprimidos por dia e não faltar às consultas médicas foi independentemente associado a maior adesão. Neste trabalho também foi verificado diferença entre as 2 medidas de adesão. Semelhante a outros estudos a medida de autorrelato superestimou boa adesão quando comparado com as dispensações da farmácia, corroborando a idéia que a medida de dispensação de ARV pode mais precocemente detectar retiradas irregulares e futuros desfechos virológicos desfavoráveis (36).

Já está muito bem estabelecido o aumento de sobrevida das PVHA. O envelhecimento desta população tem provocado várias publicações.

Um estudo caso controle demonstrou que a presença de multimorbidades é comum em PVHA com mais de 50 anos quando comparado com pessoas nesta mesma faixa etária e sem HIV (37).

Pacientes com HIV e em uso de TARV estão envelhecendo e, com isso, aumentando o risco de apresentarem comorbidades não AIDS relacionadas que provoca adição de novos tratamentos com potenciais toxicidades e interações medicamentosas (38). Trabalhos vêm sendo publicados mais recentemente estudando este fato. Em um estudo que acompanhou a aderência à TARV e também a outras medicações para comorbidades clínicas encontrou que o uso de

polifármacos foi um preditor de não adesão á TARV nos mais de 500 pacientes acompanhados por um ano (39).

No projeto ATAR um dos estudos utilizou os registros de dispensação da farmácia como método para avaliar adesão. Foi verificado o tempo entre as retiradas pela diferença em dias das datas de dispensação. A média de dias de retiradas durante um ano de acompanhamento foi 34 dias. Com isso, dividiu as retiradas em: regular ,irregular e abandono. Encontrou uma alta proporção de retirada irregular e abandono, 57,9% e 30,3%respectivamente. Como fatores associados à não adesão, apresentar CD4 >200 cel./mm<sup>3</sup>, não fazer uso de outro medicamento, utilizar esquema sem inibidor de protease (IP) e morar fora da capital apresentaram associação estatisticamente significativa com não adesão (31).

Em relação aos fatores associados, os trabalhos mostram resultados diversos que podem ser diferentes de acordo com a população estudada. Isto demonstra a importância de cada serviço conhecer como é o comportamento da sua população.

## **6 METODOLOGIA**

### **6.1 Delineamento**

Estudo retrospectivo

### **6.2 Participantes**

Pacientes que retiraram TARV na farmácia do SAE (Serviço de Atendimento Especializado em HIV/AIDS), da cidade de Pelotas nos primeiros quinze dias do mês de junho de 2013.

### **6.3 Procedimentos e Instrumentos**

#### **6.3.1 Amostra**

A amostra será por conveniência.

Serão revisados os registros eletrônicos da farmácia e realizada revisão dos prontuários de atendimento clínico no SAE de todos pacientes que efetuaram retiradas de TARV nos quinze primeiros dias do mês de junho de 2013.

O trabalho será realizado no SAE, ambulatório de referência na zona sul do Rio Grande do Sul, para atendimento de pessoas vivendo com HIV/AIDS. Este ambulatório funciona no Ambulatório Central da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas e é uma parceria da referida Universidade com a Prefeitura Municipal de Pelotas. Este serviço encontra-se em funcionamento desde abril de 1998, com o objetivo de realizar acompanhamento e tratamento de pessoas portadoras do vírus HIV referendadas pelas Unidades Básicas de Saúde da cidade de Pelotas, pelo Centro de Testagem Anônima e Secretarias de Saúde das cidades vizinhas à Pelotas. Atualmente, este serviço conta com cerca de 3800 pacientes cadastrados, com uma média de 180 pacientes novos ingressando por ano no serviço.

### **6.3.2 Cálculo da amostra**

Os cálculos de amostras foram realizados para as variáveis independentes e dependentes para um nível de significância de 95% e poder de detecção de 80% e acrescidos de 10% de perdas.

Como base para o cálculo de amostra foi utilizado os dados de um artigo publicado em 2009 sobre o mesmo tema (31). O maior tamanho amostral necessário para avaliar os fatores de risco para não adesão foi de 380 participantes (diferenças entre homens e mulheres). Estimou-se que durante este período 580 indivíduos retirariam TARV na UDM.

### **6.3.3 Critérios de Elegibilidade**

#### **6.3.3.1 Critérios de Inclusão**

- 1) Ter mais de 18 anos de idade.
- 2) Estar em uso de TARV .

#### **6.3.3.2 Critérios de Exclusão**

- 1) Serão excluídas as gestantes, já que até o lançamento do último consenso (janeiro de 2014) havia a recomendação das gestantes com CD4 maior que 350 cel./mm<sup>3</sup> pararem TARV após gestação.

- 2) Pacientes em uso de TARV para acidentes ocupacionais ou sexuais visto ser uma terapia profilática de duração de 28 dias.
- 3) Pacientes com acompanhamento em consultório particular visto não terem acompanhamento clínico neste serviço .
- 4) Óbitos e transferências dos pacientes para outras cidades para não superestimar o abandono ao tratamento.
- 5) Pacientes que iniciaram tratamento para HIV em outras cidades e agora em acompanhamento no SAE a fim de evitar a falta de dados de história clínica prévia às consultas em nosso serviço.
- 6) Pacientes em regime prisional fechado , pois não possuem total autonomia para consultas e retirada de medicação.

### 6.3.4 Definição de Variáveis

#### 6.3.4.1 Variáveis de Desfechos (Dependentes)

Retirada TARV
---------------

#### 6.3.4.2 Variáveis de Exposição (Independentes)

Idade	Ordinal	18-24 / 25-49 / 50-59 / 60 ou mais (anos)
Sexo	Dicotômica	Feminino / Masculino
Cor da pele	Nominal	Branca/Negra/Parda/Outra
Escolaridade (anos/estudo)	Ordinal	Até 8 / 9-11 / 12 ou mais
Estado Civil	Dicotômica	Com companheiro /Sem companheiro
CD4 prévio TARV	Ordinal	≤200/ entre 201-350/ entre 351-500 e >500
Tempo sorologia positiva	Ordinal	Até 1 ano/ 2 a 3 anos/ 4 a 5 anos/ 6 a 10 anos e acima de 11 anos
Tempo uso de TARV	Ordinal	Até 1 ano/ 2 a 3 anos/ 4 a 5 anos/ 6 a 10 Acima de 11 anos
Sintomático HIV	Dicotômica	Não/Sim
Hospitalizações HIV	Dicotômica	Não/Sim

Outras doenças Crônicas(não-HIV)	Dicotômica	Não/Sim
Regime TARV	Nominal	
Quantas trocas regime	Ordinal	1 / 2 / 3 / 4 / mais de 4
Uso medicações psiquiátricas.	Dicotômica	Não/Sim
Uso medicações clínicas	Dicotômica	Não/Sim
HCV	Dicotômica	Não/Sim
TB	Dicotômica	Não/Sim
Último CD4	Discreta	
Última carga viral	Dicotômica	Indetectável/ detectável
Morar fora Pelotas	Dicotômica	Não/Sim

### 6.3.5 Instrumentos de Pesquisa

Será realizada revisão dos prontuários de todos pacientes que retiraram ARV nos primeiros quinze dias do mês de junho de 2013, para avaliação das variáveis de exposição. Será avaliado o relatório de dispensação de ARV de cada paciente de junho de 2013 a maio de 2014, para avaliar variável de desfecho.

As dispensações de ARVs serão avaliadas mensalmente até completar 12 meses, a partir de junho de 2013. As dispensações serão avaliadas pelo tempo entre as retiradas de ARVs, calculada pela diferença de dias entre as datas de dispensações até o 12<sup>o</sup> mês.

Estas dispensações serão categorizadas, conforme previamente descrito em um artigo brasileiro publicado em 2009, em três grupos: (31)

Regular: quando não houver irregularidade no tempo de dispensação de ARVs durante os 12 meses de acompanhamento.

Irregular: quando o tempo entre as dispensações ultrapassar a média de dias de retirada durante os 12 meses de acompanhamento. Será considerado irregular mesmo que várias vezes ao ano tenham apresentado períodos de regularidade.

Abandono: quando não ocorrer dispensação por mais de 60 dias e não retornar mais ao serviço até 12 meses de acompanhamento.

Todos os pacientes com registro de retirada de medicação nos quinze primeiros dias de junho de 2013 serão elegíveis para o estudo, desde que não estejam dentro dos critérios de exclusão.

Para os pacientes elegíveis serão avaliados todos os dados de prontuário médico a fim de verificar fatores sociodemográficos, clínicos e laboratoriais para avaliar as variáveis de exposição.

### 6.3.6 Modelo Hierárquico

<p><b>1° Nível</b></p> <p>Sexo</p> <p>Idade</p> <p>Estado Civil</p> <p>Cor da Pele</p> <p>Local de Residência</p> <p>Escolaridade</p>
<p><b>2° Nível</b></p> <p>Tempo de Sorologia Positiva</p> <p>Tempo de início de TARV</p> <p>Presença de sintomas de HIV</p> <p>Hospitalização por HIV</p> <p>Comorbidades Clínicas</p> <p>Uso de medicações clínicas</p> <p>Uso de medicações psiquiátricas</p> <p>Presença de HCV</p> <p>Presença de TBC</p>
<p><b>3° Nível</b></p> <p>Carga viral atual</p> <p>CD4 atual</p> <p>Esquema ARV inicial</p> <p>Esquema ARV atual</p>

### **6.3.7 Coleta de Dados**

Será realizado no SAE e sua UDM anexa. Os dados de dispensação da farmácia e a revisão dos prontuários serão realizados pela mestranda responsável pela pesquisa e também médica do serviço onde será feita esta coleta.

### **6.4 Processamento e Análise dos dados**

A digitação dos dados será realizada no programa Epi-Info 6.0. Para garantir maior fidelidade às informações coletadas, será realizada dupla entrada dos dados, checagem automática no momento da digitação e verificação das inconsistências da digitação comparando as duas entradas de dados. Para o tratamento estatístico dos dados será utilizado os programas SPSS 21 e STATA 11.0. A análise inicial terá como objetivo obter frequências das variáveis independentes, a fim de caracterizar a amostra do estudo. Será realizada uma análise de significância estatística para verificar diferenças de proporção da adesão em relação às categorias das variáveis independentes em estudo utilizando teste qui-quadrado. Para a análise multivariada será realizada regressão logística ou de Poisson dependendo das proporções dos desfechos observados.

### **6.5 Aspectos Éticos**

Este projeto de pesquisa respeita os princípios éticos estabelecidos pelo Conselho Nacional de Saúde, através da resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012 e está inserido dentro do projeto de pesquisa “Perfil de mortalidade em indivíduos infectados pelo vírus HIV na era HAART: uma análise de um centro de referência no sul do Brasil” aprovado sob protocolo de número 37592114900005359, após avaliação do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Católica de Pelotas.

## 6.6 Cronograma

2014	2015																				
Atividades	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
Revisão de Literatura	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Preparação de Questionários e instrumentos				X	X	X															
Elaboração do Projeto	X	X	X	X	X	X	X														
Qualificação do Projeto								X													
Coleta de dados									X	X	X	X									
Processamento de dados												X	X	X	X						
Análise dos dados															X	X					
Redação do Artigo																	X				
Defesa																		X			

## 6.7 Orçamento

DESCRIÇÃO	VALOR TOTAL R\$
1. Impressões e material de Xerox	1.2000
2. Material de consumo	500,00
3. 10% reserva técnica	170,00
Total geral	1.870,00

## 7 REFERÊNCIAS

1. UNAIDS – UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2014-World Health Organization.(acesso em 20 de outubro de 2014). Disponível em <http://www.unaids.gov.br/en/resources/documents2014>.
2. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de vigilância em Saúde, Departamento de DST, AIDS e hepatites virais. de Boletim Epidemiológico AIDS e DST – dezembro de 2013. (acesso em 20 de outubro de 2014). Disponível em <http://www.aids.gov.br/publicação/2013/boletim-epidemiologico>.
3. Nachega JB, Mills EJ, Schechter M. Antiretroviral therapy adherence and retention in care in middle-income and low-income countries:current status of knowledge and research priorities. Curr Opin HIV AIDS. 2010; 5 :70-77.

4. Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, Spoerri A, Furrer H, Battergay M, et al. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med.* 2013; 14(4): 195-207.
5. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet.* 2003; 362: 22-29.
6. Moore RD, Chaisson RE. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 1999; 13: 1933-1942.
7. Ministério da Saúde do Brasil. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasil, 2013. 214 pg.
8. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med.* 2000; 133:21-30.
9. Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, López-Colomé JL, Caylà JA. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002; 30(1):105-110.
10. Berg KM, Arnsten JH. Practical and conceptual challenges in measuring antiretroviral adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006; 43: S79-S87.
11. Kerr T, Walsh J, Lloyd-Smith E, Wood E. Measuring adherence to highly active antiretroviral therapy: implications for research and practice. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2005; 2(4):200-205.
12. Chesney MA. The elusive gold standard. Future perspectives for HIV adherence assessment and intervention. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006; 43: S149-S155.
13. Gross R, Yip B, Lo Re V 3rd, Wood E, Alexander CS, Harrigan PR et al. A simple, dynamic measure of antiretroviral therapy adherence predicts failure to maintain HIV-1 suppression. *J Infect Dis.* 2006; 194(8):1108-1114.
14. Okie S. Fighting HIV. Lesson from Brazil. *N Engl J Med.* 2006;354(19) : 1977-1981.
15. Lei nº 9313, de 13 novembro de 1996. Disponível em <http://www.aids.gov.br> (acesso em 20 de outubro de 2014).
16. Programa Nacional de DST, AIDS e hepatites virais, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde do Brasil. Disponível em [http://www.aids.gov.br/página/sistema de controle logístico de medicamentos-siclom](http://www.aids.gov.br/página/sistema%20de%20controle%20logístico%20de%20medicamentos-siclom) (acesso em 20 de outubro de 2014).
17. Bangsberg DR. Preventing HIV antiretroviral resistance through better monitoring of treatment adherence. *J Infect Dis.* 2008 ; 197 Suppl 3:S272-278.

18. Grossberg R, Zhang Y, Gross R. A time-to-prescription-refill measure of antiretroviral adherence predicted changes in viral load in HIV. *J Clin Epidemiol.* 2004;57(10):1107-1110.
19. Low-Beer S, Yip B, O'Shaughnessy MV, Hogg RS, Montaner JS. Adherence to triple therapy and viral load response. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;23 (4):360-361.
20. Hogg RS, Heath K, Bangsberg D, Yip B, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Intermittent use of triple-combination therapy is predictive of mortality at baseline and after 1 year of follow-up. *AIDS.* 2002;16(7):1051-1058.
21. Harrigan PR, Hogg RS, Dong WW, Yip B, Wynhoven B, Woodward J et al. Predictors of HIV drug-resistance mutations in a large antiretroviral-naive cohort initiating triple antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2005;191(3):339-347.
22. Lima VD, Harrigan R, Bangsberg DR, Hogg RS, Gross R, Yip B et al. The combined effect of modern highly active antiretroviral therapy regimes and adherence on mortality over time. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009; 50(5): 529-536.
23. Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Lo M, Omer SB, Regensberg L et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy assessed by pharmacy claims predicts survival in HIV-infected South African adults. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43(1):78-84.
24. Fairley CK, Permana A, Read TR. Long-term utility of measuring adherence by self-report compared with pharmacy record in a routine clinic setting. *HIV Med.* 2005; 6: 366-369.
25. McMahon JH, Jordan MR, Kelley K, Bertagnolio S, Hong SY, Wanke CA et al. Pharmacy adherence measures to assess adherence to antiretroviral therapy: review of the literature and implications for treatment monitoring. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4):493-506.
26. Ohi ME, Perencevich E, McInnes DK, Kim N, Rimland D, Akgun K et al. Antiretroviral adherence among rural compared to urban veterans with HIV infection in the United States. *AIDS Behav.* 2013 ;17(1) : 174-180.
27. Horberg MA, Hurley LB, Towner WJ, Allerton MW, Tang BT, Catz SL et al. Influence of provider experience on antiretroviral adherence and viral suppression. *HIV AIDS(Auckl) Research and Palliative Care.* 2012; 4: 125-133.
28. Charutat M, Oyegunle M, Benjamin R, Habib A, Eze E, Ele P et al. Patient retention and adherence to antiretroviral in a large antiretroviral therapy program in Nigeria: a longitudinal analysis for risk factors. *Plos One* 2010;vol 5 (5) :e10584.
29. Puskas CM, Forrest JI, Parashar S, Salters KA, Cescon AM, Kaida A et al. Women and vulnerability to HAART non-adherence: a literature review of treatment adherence by gender from 2000 to 2011. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2011,8(4):277-287.
30. Bonolo PF, Ceccato MG, Rocha GM, Acurcio FA, Campos LN, Guimarães MD. Gender differences in non-adherence among Brazilian patients initiating antiretroviral therapy. *Clinics.* 2013; 68(5):612-620.

31. Gomes RR, Machado CJ, Acurcio Fde A, Guimarães MD. Utilização dos registros de dispensação de farmácia como indicador de não adesão á terapia antirretroviral em indivíduos infectados pelo HIV. *Cad. Saude Publica*. 2009; 25(3): 495-506.
32. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan R, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. The impact of adherence on CD4 cell count responses among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;35(3):261-268.
33. Townsend ML, Jackson GL, Smith R, Wilson KH. Association between pharmacy medication refill-based adherence rates and cd4 count and viral load responses: A retrospective analysis in treatment-experienced adults with HIV. *Clin Ther*. 2007;29(4):711-716.
34. 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 Med*. 2008;5(5):e109.
35. Seguy N, Diaz T, Campos DP, Veloso VG, Teixeira L, Pillotto JH. Evaluation of the consistency of refills for antiretroviral medications in two hospitals in the state of Rio de Janeiro. *AIDS Care*. 2007; 19(5):617-625.
36. Gutierrez EB, Sartori AM, Schmidt AL, Piloto BM, França BB, de Oliveira AS et al. Measuring adherence to antiretroviral treatment: the role of pharmacy records of drug withdrawals. *AIDS Behav*. 2012;16(6):1482-1490.
37. Goulet JL, Fultz SL, Rimland D, Butt A, Gibert C, Rodriguez-Barradas M et al. Aging and infectious diseases: do patterns of comorbidity vary by HIV status, age, and HIV severity?. *Clin Infect Dis*. 2007;45(12):1593-1601.
38. Effros RB, Fletcher CV, Gebo K, Halter JB, Hazzard WR, Horne FM et al. Aging and infectious diseases: Workshop on HIV infection and aging: what is known and future research directions. *Clin Infect Dis*. 2008;47(4):542-553.
39. Cantudo-Cuenca MR, Jiménez-Galán R, Almeida-Gonzalez CV, Morillo-Verdugo R. Concurrent use of comedication reduces adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014; 20(8):844-850.

**ARTIGO**

## **Fatores associados à não adesão aos antirretrovirais através do registro de dispensação de farmácia em um serviço de referência no sul do Brasil**

Sandra Lhullier<sup>1,2</sup>

Luciano Dias Mattos de Souza<sup>1</sup>

### **RESUMO**

**Objetivo:** Avaliar a não adesão à terapia antirretroviral e seus fatores associados, em pacientes vivendo com HIV/AIDS (PVHA) atendidos em um centro de referência no sul do Brasil.

**Métodos:** O estudo ecológico de levantamento retrospectivo foi desenvolvido no Serviço de Assistência Especializada (SAE) na cidade de Pelotas-RS. A adesão foi avaliada através do registro de dispensação de antirretrovirais (ARV) pela unidade de dispensadora de medicamentos (UDM). A amostra foi de pacientes que retiraram seus ARV nos primeiros quinze dias de junho de 2013 e acompanhados por um ano. Os fatores associados foram avaliados por coleta de dados retrospectivos de prontuários médicos. Foi calculada a média de tempo entre as retiradas para categorizar os pacientes em adesão adequada e não adesão. Pacientes que apresentaram retiradas de ARV superior à média de 37 dias entre as retiradas e /ou abandonaram a retirada de ARV foram considerados não aderentes.

**Resultados:** Foram elegíveis para o estudo 473 pacientes. A prevalência de não adesão foi de 25,6%. As variáveis significativamente associadas a não adesão foram: idade < 45 anos ( $p=0,001$ ), carga viral detectável ( $p<0,001$ ), não apresentar comorbidade clínica de cardiopatia isquêmica ( $p<0,001$ ). Apresentando uma tendência para maior risco de não adesão: não apresentar dislipidemia ( $p=0,07$ ) e estar em uso atual ou inicial de esquema com IP (IC95%=0,99-1,14).

**Conclusões:** Pacientes mais jovens e aparentemente mais saudáveis apresentam maiores proporções de não adesão. Estratégias para promover a melhora da adesão nesta população devem ser priorizadas pelos serviços de atendimento a PVHA.

**Palavras chave:** adesão, terapia antirretroviral, HIV, AIDS, dispensação farmácia.

## ABSTRACT

**Objective:** Evaluate non adherence to antiretroviral therapy and its associated factors in patients living with HIV / AIDS (PLWHA) treated at a referral center in Southern Brazil.

**Methods:** The ecological study of retrospective survey was developed in the Specialized Care Service (SAE) in the city of Pelotas. Adherence was assessed using the antiretroviral dispensing record (ARV) for the dispenser unit of drugs (UDM). The sample consisted of patients who withdrew their ARV in the first fifteen days of June 2013 and were followed for one year. The associated factors were evaluated by retrospective data collection from medical records. The mean time between removals was calculated to categorize patients into proper adherence and non-adherence. Patients who had taken ARV higher than the average of 37 days between withdrawals and / or abandoned the withdrawal of ARV were considered non-adherent.

**Results:** 473 patients were eligible for the study. The prevalence of non-adherence was 25.6 %.The variables significantly associated with non-adherence were age < 45 years ( $p = 0.001$ ), detectable viral load ( $p < 0.001$ ), absence of clinical comorbidity of ischemic heart disease ( $p < 0.001$ ). They have tended to increase risk of non-adherence: not present dyslipidemia ( $p=0,07$ ) and be in current or initial use scheme with IP (95% IC 0,99 to 1,14).

**Conclusions:** Younger and seemingly healthier patients have higher proportions of non-adherence. Strategies to promote better adherence in this population should be prioritized by PLWHA services.

**Keywords:** adherence, antiretroviral therapy, HIV, AIDS, refill measure

## INTRODUÇÃO

A terapia antirretroviral de alta potência (TARV) foi introduzida em 1996 em países desenvolvidos e em 2000 em países em desenvolvimento. Desde a instituição desta terapia, vários trabalhos têm demonstrado a redução na mortalidade e o declínio na incidência de infecções oportunistas em pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e em uso de TARV (1,2,3). Hoje, as pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) e em uso de TARV são consideradas portadoras de uma doença crônica e com sobrevida semelhante às pessoas sem HIV, desde que tenham acesso ao tratamento (4). Este sucesso terapêutico é obtido por supressão viral satisfatória e contínua, que é dependente de uma excelente adesão ao tratamento antirretroviral recomendado (5). Pobre adesão à TARV é associada à falha virológica, levando ao desenvolvimento de cepas resistentes e o aumento do risco de adoecimento e morte nestes pacientes (6,7).

Sendo a TARV uma medida que promove tamanho impacto, mudanças estão ocorrendo nos consensos de tratamento. O atual consenso brasileiro preconiza a oferta de TARV as PVHA independente da contagem de CD4, para além da finalidade terapêutica, também, promover redução da transmissibilidade sexual (8).

Portanto, medidas que avaliem adesão nas PVHA tem suma importância (9). Há vários métodos para avaliar adesão, todos apresentando vantagens e desvantagens em sua utilização (10). No entanto, não há nenhum método gold standard para avaliar adesão em pacientes HIV (11). Múltiplos métodos têm sido utilizados para avaliar adesão à TARV entre pacientes HIV. Os métodos mais comuns incluem The Medication Event Monitoring System (MEMS), o questionário de autorrelato de adesão e a visual analogue scale (VAS). Também podem ser métodos indiretos de avaliação de adesão, além dos citados, os relatos de retirada de medicações da farmácia e a contagem da carga viral plasmática (HIV-1 RNA) (10). O MEMS utiliza um microchip em um frasco onde será colocada uma medicação sentinela. Cada vez que o frasco é aberto tem-se o relato da data e hora de abertura. A utilização habitual é 30 dias. É considerado, por muitos o método mais objetivo e acurado para medir adesão. Este método tem um custo elevado, obtêm-se informações sobre abertura e fechamento do frasco e sem a certeza da remoção da medicação do frasco e sua conseqüente tomada (10). As medidas de

autorrelato são as mais comumente utilizadas para medir adesão à TARV (10). Estas medidas têm muitas vantagens: baixo custo, fáceis e rápidas de serem realizadas, mínimas dificuldades para o participante (12). Estudos comparando autorrelato com outras medidas encontraram que medidas de autorrelato tendem a superestimar a adesão e ter associação mais fraca com resultados virológicos que outras medidas objetivas (10). As medidas de autorrelato são suscetíveis à viés de memória, com tendência de superestimar adesão em torno de 10 a 20% em comparação com métodos objetivos com os MEMS (12). A VAS é uma escala extensamente usada para avaliar vários domínios de saúde e vem sendo utilizada para medir adesão à TARV. Os participantes são apresentados a uma escala ordinal que vai de 0 a 100 e eles marcam na linha, o número que melhor representa sua adesão nos últimos 30 dias (13). O registro de dispensação de medicações da farmácia é um método simples e objetivo, que pode ser avaliado rotineiramente. Ele demonstra forte associação com desfechos virológicos e imunológicos, assim como progressão da doença e morte (10,14). É um método que representa um bom instrumento para avaliar pacientes em risco de não adesão (15). Portanto, é um método interessante de ser utilizado em locais de acesso restrito à aquisição da TARV. A contagem de carga viral é considerada por muitos especialistas como o melhor marcador de resposta terapêutica (12). Alguns estudos têm utilizado mais de uma medida de adesão para avaliar resposta ao tratamento em PVHA (16).

O projeto ATAR (Adesão à Terapia AntiRetroviral) foi um estudo de coorte, desenvolvido em dois serviços públicos de referência para atendimento à pacientes HIV, no município de Belo Horizonte, estado de Minas Gerais-Brasil, no período de 2001 a 2003. O objetivo deste projeto foi avaliar incidência de não adesão à TARV e fatores associados (17). Um dos estudos deste projeto avaliou adesão através de registros de dispensação de ARV, durante um ano e categorizou a adesão através do número de dias de retirada de ARV na farmácia. Encontrou uma prevalência alta de retirada irregular e abandono nesta população, mais de 80% (18), talvez relacionado com uma média de tempo curta entre as retiradas.

Semelhante a esta metodologia, um estudo de coorte, realizado com mais de 50000 pacientes adultos atendidos em clínicas públicas de Zâmbia verificou mortalidade associado às retiradas tardias de TARV na farmácia, durante o período de um ano de acompanhamento. Os autores consideraram retirada tardia, qualquer

retirada igual ou acima de sete dias da data prevista para liberação mensal dos ARV. O risco de mortalidade foi mais alto para pacientes com maior número de retiradas tardias durante o ano de acompanhamento. Neste estudo os autores sugerem que verificar retiradas tardias de TARV na farmácia é uma forma simples de verificar adesão e prever desfechos nesta população (19).

O Brasil é um país considerado referência no tratamento de HIV no mundo (20). Desde o início da epidemia, o Ministério da Saúde de nosso país fornece gratuitamente as medicações antirretrovirais para todos os pacientes com indicação de tratamento (21). O sistema de dispensação de ARV no Brasil segue normas padronizadas pelo Programa Nacional de DST /AIDS e hepatites virais. Estas medicações são distribuídas em unidades dispensadoras de medicamento (UDM) que funcionam junto aos Serviços de Assistência Especializada (SAE). Os pacientes quando recebem a prescrição de sua primeira TARV realizam um cadastro nacional no Sistema de Controle de Medicamentos (SICLOM), que mantém registro eletrônico de todos os pacientes cadastrados no Brasil, bem como, o registro mensal das dispensações (22). Portanto, acessando o histórico do paciente após o cadastro realizado na primeira prescrição de seu antirretroviral, é possível traçar um perfil da dispensação de sua TARV na unidade a que está vinculado. Este trabalho tem como objetivo avaliar adesão à TARV, através do registro de dispensações da farmácia do SAE- Pelotas e os fatores associados ao perfil desta dispensação, na população HIV atendida em nossa região.

## **METODOLOGIA**

O trabalho ecológico de levantamento retrospectivo foi realizado no SAE localizado na cidade de Pelotas, na região sul do estado do Rio Grande do Sul. O serviço, inaugurado em 1998, é considerado referência no atendimento aos portadores de HIV/AIDS e atualmente tem mais de 4000 pacientes cadastrados e com cerca de 1200 usuários em uso de TARV com retiradas mensais, junto a UDM que funciona anexo ao serviço.

Para avaliar a variável dependente, foram incluídos todos os pacientes que retiraram sua TARV, na referida unidade, nos primeiros quinze dias do mês de junho de 2013. Os históricos de suas dispensações foram acompanhados nos doze meses seguintes. Estimou-se que durante este período 580 indivíduos retirariam seus ARV.

O maior tamanho amostral necessário para avaliar os fatores de risco para não adesão foi de 380 participantes (diferenças entre homens e mulheres), com base em artigo anterior publicado sobre o tema (18). Para avaliar os fatores associados foi realizada revisão de todos os prontuários por uma profissional pertencente ao serviço e autora do trabalho (S.L). Foram incluídos todos pacientes em uso de TARV, independente do tempo da primeira prescrição de ARV e com idade igual ou superior a 18 anos. Foram excluídos deste trabalho: gestantes, pois os consensos anteriores preconizavam a possibilidade de parar TARV após o parto; pacientes com registro de transferências de outras cidades, consultórios particulares ou provenientes do sistema prisional a fim de evitar perda de dados que poderiam não constar em seus prontuários; óbitos ocorridos durante o período analisado para evitar superestimar o abandono, assim como, pessoas que fizeram retiradas para profilaxia de exposição ocupacional e/ou sexual, já que a duração desta é de 28 dias.

Em cada dispensação foi colhido à data da retirada e ocorrência de troca de terapia. Através das datas de dispensações calculou-se o tempo entre as retiradas, em dias, até a data final de acompanhamento. Utilizamos como retirada regular, retirar até 7 dias após a data prevista inicialmente. Este período inclui tanto a possibilidade de retirada tardia quanto casos de retirada precoce no mês anterior, devido finais de semana e feriados. Assim, espera-se evitar superestimar retiradas irregulares que corresponderiam aos pacientes que ainda teriam medicação. Além disso, cabe sinalizar que a média de replicação viral após parada de TARV é 0,2 log/dia como demonstrado em trabalho publicado anteriormente que também demonstrou que com 6 a 15 dias de parada TARV, os pacientes já apresentavam carga viral superior a 500 cópias/ml. (23).

Portanto, dividimos as retiradas em três categorias semelhantes ao trabalho anteriormente publicado (18): Regular: quando o intervalo de tempo entre as retiradas foi de até 37 dias, durante os 12 meses de acompanhamento; Irregular: quando o tempo entre as dispensações ultrapassou 37 dias durante os 12 meses de acompanhamento, mesmo que tenha transcorrido em apenas uma dispensação e; Abandono: quando não ocorreu dispensação por mais de 60 dias e sem retorno à UDM, até os 12 meses de acompanhamento. A retirada regular foi considerada

como adesão adequada e a retirada irregular e o abandono foram considerados como não adesão.

Para avaliação das variáveis independentes foram realizadas revisões em todos os prontuários dos pacientes elegíveis para pesquisa à procura de dados sociodemográficos, parâmetros clínicos e laboratoriais. Sendo, posteriormente agrupados em:

Características sociodemográficas: sexo, idade, cor da pele, escolaridade, local de residência, parceiro fixo, uso de tabaco, álcool ou drogas ilícitas e prática sexual.

Características Clínicas: tempo de diagnóstico de HIV em anos, diagnóstico de AIDS pelo critério clínico do Centers for Disease Control and Prevention (CDC, Estados Unidos), alguma vez ter apresentado sintomatologia clínica relacionada ao HIV, CD4  $\leq 200$  cel./mm<sup>3</sup> em algum momento do acompanhamento, presença do vírus hepatite C(HCV), já ter realizado tratamento para tuberculose pulmonar, presença de comorbidades clínicas (entre elas: hipertensão arterial sistêmica, dislipidemias, dor articular, lipodistrofia, cardiopatia isquêmica), o uso de medicações clínicas para tratamento de doenças crônicas (como por exemplo: anti-hipertensivos, hipoglicemiantes, hipolipemiantes, antianginosos), o uso de medicações psiquiátricas no último ano, tempo diagnóstico de AIDS em anos, tempo de uso de TARV em anos, primeiro esquema ARV utilizado e o atual, número de trocas de ARV, contagem de CD4 inicial, CD4 mais baixo apresentado durante o acompanhamento, Carga viral inicial em logaritmo (log), Carga viral mais alta durante o acompanhamento em log, CD4 atual correspondente ao último CD4 coletado, Carga viral atual correspondente à última carga viral coletada em log.

### **Análise Estatística**

Primeiramente, foi realizada uma análise descritiva das variáveis categóricas por meio de distribuição de frequência e medidas de tendência central para variáveis contínuas. Após obter a média das variáveis contínuas: idade, escolaridade, tempo diagnóstico de HIV em anos, tempo diagnóstico de AIDS em anos, tempo da utilização de TARV em anos, estas variáveis foram analisadas de forma dicotomizada. A variável clínica CD4 foi analisada dicotomizada em:  $\leq 350$  cel./mm<sup>3</sup> ou  $> 350$  cel./mm<sup>3</sup>. A variável última carga viral coletada foi dicotomizada em detectável ( $> 40$  cópias/ml) ou indetectável ( $\leq 40$  cópias/ml). As variáveis que

apresentaram mais de 25% de resultados ignorados foram excluídas das análises bivariada e multivariada. Após, realizou-se análise bivariada por meio de teste qui quadrado para verificar diferenças de proporções de adesão e não adesão com as variáveis de exposição. Para análise multivariada, realizada através de regressão de Poisson, incluíram-se todas as variáveis estatisticamente associadas com a não adesão na análise bivariada e que apresentaram  $p < 0,20$ . Permaneceram no modelo final apenas as variáveis associadas estatisticamente com não adesão com  $p \leq 0,05$ . Para análise estatística foram utilizados os programas Epi Info versão 6.04, SPSS versão 21 para Windows e Stata 13.

## RESULTADOS

Durante os quinze primeiros dias do mês de junho de 2013, 588 pacientes retiraram medicação antirretroviral na UDM junto ao SAE-Pelotas. Foram excluídos deste estudo, 115 pacientes, por preencherem os seguintes critérios de exclusão: 40 oriundos de consultórios particulares, 27 pacientes transferidos de outras cidades, 15 estavam em regime prisional, ocorreram nove óbitos durante o ano de acompanhamento do estudo, oito pacientes com idade inferior a 18 anos no início do estudo, oito pessoas retiraram medicação neste referido mês para realizar profilaxia para exposição ocupacional ou sexual, seis estavam realizando profilaxia para transmissão vertical e, por fim, dois prontuários de pacientes não foram localizados. Ao final destas exclusões ficaram para análise deste estudo 473 pacientes.

As características sociodemográficas e clínicas estão apresentadas na tabela 1. Nesta amostra, a média de idade dos pacientes foi 45 anos (com dp  $\pm 11,23$ ), com predomínio de homens (54,1%), a maioria residente em Pelotas e com cor da pele branca. Em relação à prática sexual, a grande maioria relatou realizar sexo com pessoas de sexo oposto. As variáveis: escolaridade, parceiro sexual fixo e uso de substâncias psicoativas, apresentaram mais de 25% de resultados ignorados e foram excluídas das análises posteriores. A média de tempo de diagnóstico de HIV e AIDS foram respectivamente 9 e 4,7 anos, enquanto o tempo de início de TARV foi 7,3 anos. Ainda em relação às características clínicas desta amostra, quase 60% apresentaram diagnóstico de AIDS por critério do CDC. A maioria dos pacientes (65%) apresentou alguma sintomatologia clínica durante o acompanhamento no

serviço e 57% apresentaram  $CD4 \leq 200$  cel./mm<sup>3</sup> em algum momento do acompanhamento. Um quarto dos pacientes apresentou, no mínimo, um diagnóstico de doença definidora de AIDS e 30,4% tinham relato de hospitalização em decorrência de complicações do HIV. Em relação à concomitância de comorbidades clínicas; 53,5% apresentaram relato de um ou mais problemas clínicos, sendo as mais comuns: dislipidemias (33,4%), HAS (24,3%), artralgia (10,1%), lipodistrofia (6,8%) e cardiopatia isquêmica (3%). Nesta amostra, 38,1% estava em uso de medicação clínica no último ano e 29,4% em uso de medicação psiquiátrica no último ano, a maioria com  $CD4$  inicial  $\leq 350$  cel./mm<sup>3</sup> e com carga viral inicial entre 10.000 e 100.000 cópias/ml. A grande maioria (91,8%) apresentou, em algum momento do acompanhamento,  $CD4$  menor que 350 cel./mm<sup>3</sup>. O esquema preferencial de uso incluiu Efavirenz (EFV), sendo 58,8% no esquema inicial e 53,7% no esquema atual respectivamente. Quase 50% da amostra trocou ARV pelo mínimo uma vez.

Os resultados para variável dependente foram os seguintes: 74,4 % dos pacientes retiraram suas medicações com média de até 37 dias, sendo estes considerados aderentes, enquanto 22,0 % retiraram de forma irregular e 3,6% abandonaram tratamento e não retornaram até o final do acompanhamento, somando um total de 25,6% considerados como não aderentes.

Os resultados da análise bivariada entre as variáveis independentes e a variável dependente estão apresentados na tabela 1.

As variáveis: idade em anos, hospitalização por HIV, presença de comorbidades clínicas (HAS, dislipidemia, dor articular, lipodistrofia e cardiopatia isquêmica), uso de medicação clínica no último ano, esquemas ARV inicial e atual, assim como, valores de  $CD4$  e carga viral atual apresentaram  $p < 0,20$  e foram para análise multivariada. Os resultados desta última análise estão apresentados na tabela 2.

Os pacientes com idade menor de 45 anos apresentaram maior risco de não adesão comparado com os de idade  $\geq 45$  anos ( $p=0,001$ ). Pacientes sem cardiopatia isquêmica apresentaram maior risco de não adesão comparado com os pacientes com cardiopatia isquêmica ( $p < 0,001$ ). Pacientes sem dislipidemia apresentaram uma

tendência para não adesão comparado com os pacientes que apresentaram dislipidemia ( $p = 0,07$ ). Em relação ao esquema ARV utilizado encontramos os seguintes resultados: pacientes com utilização no esquema inicial ou atual de IP apresentaram uma tendência maior de não adesão comparado com os que usaram esquema com EFV (IC95%=0,99-1,14 e IC95% =0,99-1,14, respectivamente). Pacientes com carga viral detectável apresentaram maior risco de não adesão comparado com os pacientes com carga viral indetectável ( $p < 0,001$ ). A taxa de adesão à TARV (74,4%) foi semelhante à proporção de pacientes que apresentaram carga viral indetectável (77,4%).

## **DISCUSSÃO**

Em nosso trabalho encontramos uma prevalência de 25,6% de não adesão à TARV por registro de dispensação de fármacos, durante o período de acompanhamento de um ano. A taxa de abandono foi baixa, apenas 3,6%. Em relação aos fatores associados encontramos os seguintes resultados: idade mais jovem ( $< 45$  anos), não apresentar cardiopatia isquêmica e ter carga viral detectável foram associados com maior risco de não adesão à TARV. Os pacientes sem apresentar concomitância de dislipidemia e estarem utilizando no esquema de TARV inicial ou atual IP apresentaram uma tendência de não adesão.

Vários trabalhos para avaliar prevalência de adesão à TARV vêm sendo publicados. Uma meta-análise publicada em 2011 avaliou 84 artigos em todo mundo que verificaram adesão por autorrelato e/ou por dispensação de medicações na farmácia e foi encontrada uma taxa de não adesão de 38% (24). No Brasil, o projeto ATAR foi desenvolvido para verificar adesão à TARV em nosso país (17). Fazendo parte deste projeto, foi realizada uma revisão sistemática de todos os trabalhos publicados entre 2004 e 2009 que verificaram prevalência e incidência de adesão, medida por vários métodos. Foi encontrada uma taxa média geral de 34,5% de não adesão entre 176 trabalhos analisados. Verificando só dados de trabalhos nacionais, foi encontrada uma taxa semelhante de 34,4% de não adesão. Em nosso serviço, foi realizado em 2002 um trabalho para verificar adesão onde a medida de adesão utilizada foi o autorrelato dos dois dias anteriores, apresentando uma taxa de não adesão de 43,1% entre 195 pacientes participantes (25). Revisando os trabalhos publicados com uso de registro de dispensação de farmácia, encontramos

prevalências de não adesão que variam de 14 a 88,2% (26,18). Nossos resultados assemelham-se aos apresentados em um trabalho norte americano, realizado com 2377 pacientes com objetivo de avaliar adesão e fatores associados, onde encontraram uma prevalência de não adesão de 26,9% (27). Outro trabalho retrospectivo avaliou adesão entre mais de 5000 pacientes nigerianos e encontrou uma taxa de 25,8% de não adesão à TARV (28). Um dos grandes problemas em comparar as taxas de prevalência de adesão é o modo diverso de cada trabalho eleger a adesão considerada satisfatória. Temos trabalhos em que o nível de adesão satisfatória é utilização de  $\geq 95\%$  das doses e outros de  $\geq 75\%$  das doses (29,30). Assim como, o tempo de acompanhamento também é variável, de três meses a um ano (31,32). Isto pode explicar, em parte, os resultados variáveis de prevalência entre os trabalhos. Nosso trabalho baseou-se em outro realizado no Brasil verificando adesão por média de dias de retirada de TARV na farmácia durante o período de acompanhamento de um ano (18). Neste trabalho, a média de retirada de TARV foi de 34 dias. Pacientes que retiravam sua TARV até este período foram considerados como apresentando retiradas regulares e acima deste período foram divididos em retiradas irregulares ou abandonos. A prevalência de não adesão foi alta, maior que 80%, juntando as retiradas irregulares e abandono (18). Nosso trabalho foi realizado com pacientes em uso de TARV independente do tempo de início desta, isto é um diferencial de vários trabalhos que avaliaram pacientes apenas em início de TARV, como o citado previamente. Importante em relação à adesão é descobrir quais fatores estão relacionados à diminuição do uso de ARV, para instrumentalizar os serviços em ações que estimulem a melhora da adesão. Vários trabalhos tem procurado estabelecer estes fatores, mas dependendo das populações estudadas os resultados são diversos.

Em nosso trabalho, encontramos que pacientes mais jovens apresentam maior proporção de não adesão em comparação com os mais velhos. Nossos achados são semelhantes a outros trabalhos publicados. Um trabalho de coorte realizado com mais de 10000 pacientes nos EUA demonstrou que com o aumento da idade os pacientes apresentavam maior adesão e supressão virológica (33). Outro trabalho, realizado no mesmo país, avaliou diferença de adesão entre moradores de zona urbana e rural. Os pacientes acima de 50 anos apresentaram maiores proporções de adesão, comparada com os menores de 50 anos (26). Uma meta-

análise e revisão sistemática publicada em 2013 encontrou que pacientes HIV com 45 anos ou mais, apresentavam 27% de menor risco de não adesão comparado com os pacientes mais jovens (34). Em 2004 foi realizado no Brasil um trabalho sobre adesão em sete estados brasileiros, no qual os pacientes acima de 44 anos de idade apresentaram maior proteção contra não adesão comparado aos pacientes mais jovens (35). A idade surge, portanto, como um importante fator de impacto na adesão. Identificar adultos jovens que possam apresentar maior risco de não adesão à TARV deve ser um objetivo dos serviços de saúde, a fim de propiciar a esta população os benefícios demonstrados pelo uso adequado da TARV. A preocupação com a população jovem deve ocorrer antes da infecção pelo HIV, visto que dados do Ministério de Saúde apontam um aumento significativo na taxa de detecção de HIV entre jovens com idades de 15 e 24 anos, nos últimos 10 anos (36). Isto pode estar relacionado ao fato dos jovens não terem conhecido a realidade do início da epidemia pelo HIV. Naquela época, vários artistas conhecidos vieram a falecer gerando muito medo nos jovens da época. Os jovens de hoje, embora informados das formas de contaminação não demonstrem receio desta doença, provavelmente por acreditarem que esta, possa ser tratada com facilidade e curada provocando um relaxamento na utilização dos métodos preventivos.

O envelhecimento na população HIV é resultado do crescimento de HIV na população adulta acima de 50 anos e do aumento da expectativa de vida após o início da terapia antirretroviral (34). Estima-se que mais da metade da população HIV dos EUA em 2015 terão mais de 50 anos (37). Uma coorte publicada em 2011 acompanhou mais de 8000 pacientes na Suíça. O resultado deste estudo demonstrou o aumento da incidência de eventos clínicos não AIDS nos pacientes portadores de HIV e com mais de 50 anos (38). Resultados semelhantes foram vistos em nossos pacientes, onde mais da metade apresentaram pelo mínimo uma comorbidade clínica.

Entre as comorbidades clínicas relacionadas ao HIV, às doenças cardiovasculares tem sido motivo de várias publicações que demonstram o aumento dos fatores de risco cardiovasculares na população em uso de TARV, principalmente por alterações do perfil lipídico representados por aumento de colesterol total e triglicerídeos e diminuição do colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidade),

conhecidos fatores de risco para doença coronariana (39). Um estudo caso controle demonstrou o aumento do risco de infarto do miocárdio em pacientes HIV em uso de TARV em comparação à população em geral não portadora de HIV (40). Nosso trabalho demonstrou que os pacientes que já tinham diagnóstico de cardiopatia isquêmica apresentaram menor proporção de não adesão quando comparado com os que não tinham cardiopatia isquêmica. O número de pacientes com esse diagnóstico foi pequeno, embora a proporção de dislipidemia nesta população fosse alta (33%). Isto pode significar que nossa população com perfil lipídico desfavorável encontra-se em uma fase, ainda, assintomática da doença coronariana. Em nossos resultados pacientes com dislipidemia apresentaram menor proporção de não adesão. Este fato pode ser explicado pela característica de nosso serviço em realizar atendimento integral ao paciente HIV, incluindo o manejo de suas comorbidades. Somado a isso, o fato de nosso serviço estar localizado junto a uma instituição de ensino facilita o intercâmbio com outras especialidades. Algumas medicações de uso contínuo como, por exemplo, anti-hipertensivos e hipolipemiantes, são também dispensados por nossa UDM, sendo assim, um fator de comodidade para o paciente.

Em relação à adesão à TARV e classes de ARV, os resultados na literatura são conflitantes. Um trabalho com objetivo de avaliar mortalidade encontrou que pacientes em uso de EFV apresentaram maior risco de não adesão, comparado com IP (7). Resultado semelhante foi encontrado no trabalho brasileiro que nos baseamos (18). Em contrapartida, um trabalho publicado em 2007 verificou que os pacientes em uso de EFV no seu esquema terapêutico apresentaram maior supressão viral e elevação de CD4 em um ano de seguimento (32). Neste mesmo trabalho, os autores também demonstraram que para todos os regimes de ARV, a probabilidade de supressão viral foi maior quando ocorriam altos níveis de adesão. Em nosso trabalho, os pacientes com uso de IP no esquema inicial apresentaram uma maior tendência de não adesão comparada com os que iniciaram com uso de EFV e esta diferença permaneceu quando avaliado o esquema atual utilizado.

A taxa de adesão à TARV (74,4%) foi semelhante à proporção de pacientes que apresentaram carga viral indetectável (77,4%). Estes resultados vêm de encontro com outros trabalhos da literatura que demonstram que altos níveis de

adesão estão relacionados com altas taxas de supressão viral (41). É importante esta correlação, pois em países como o nosso, onde não há compra de medicações ARV poderem observar a retirada de medicação pela farmácia reflete um poderoso método indireto de avaliação de adesão, pois se o paciente não estiver de posse de suas medicações ARV ele não terá como obtê-la de outra maneira, então a primeira indicação de possibilidade de estar aderindo bem às orientações recomendadas é retirar sua TARV no tempo correto. Os serviços de atendimento podem lançar mão desta estratégia para saber quais pacientes não estão retirando corretamente sua medicação na farmácia precocemente e, com isso, evitar riscos de futura falha virológica (42). Estas medidas podem evitar o retorno do paciente ao serviço só quando sintomático ou já com aparecimento de resistência viral, visto as consultas acontecerem em um tempo superior á retirada irregular ou abandono.

Nosso trabalho tem algumas limitações a serem consideradas. Primeiramente, há limitações inerentes aos trabalhos retrospectivos baseados em revisões de prontuário como: incompleto registro de consultas e de exames realizados pelos pacientes. Em segundo lugar, o método de dispensação de farmácia pode não refletir a ingesta atual de medicação feita pelo paciente (43). Os pacientes podem retirar suas medicações na farmácia e não tomá-las (44). Cabe ressaltar, que não há nenhum método gold standard em aferir adesão à TARV (11). Em terceiro lugar, podemos ter tido perdas de alguns dados, principalmente em relação a dados clínicos por falta de avaliação diretamente com os pacientes e subestimar dados de comorbidades que poderiam não ter sido adequadamente registradas.

Nosso trabalho tem como aspectos favoráveis: o fato dos dados terem sido coletados por apenas uma profissional que trabalha desde a inauguração do serviço e autora deste trabalho (S.L), portanto, experiente no manuseio dos prontuários evitando divergências nas coletas; nossos prontuários contém um fluxograma para registro de todos os exames realizados, sendo que os exames de CD4 e carga viral ficam com cópia anexada ao prontuário, favorecendo a obtenção de variáveis laboratoriais. Outro fator que favorece nosso trabalho foi o rigor com os critérios de exclusão, evitando avaliação de prontuários que poderiam conter dados que não contemplassem informações desde o início do diagnóstico e acompanhamento. Em

relação à escolha do método para avaliar a adesão, o método de dispensação de medicamentos tem demonstrado ser hábil em identificar duas vezes mais indivíduos não aderentes comparado com medida de autorrelato (15). Esta medida de adesão pode ser impraticável em locais onde os pacientes poderiam obter suas medicações em outras farmácias (42), mas este fato não acontece em nosso país, tornando este método apropriado para avaliar adesão em nosso serviço.

Em conclusão, nosso trabalho demonstrou uma proporção de não adesão de 25,6% e demonstrou que pacientes mais jovens e assintomáticos apresentaram maiores proporções de não adesão à TARV. Portanto, relatos de dispensação de antirretrovirais pela farmácia, podem ser úteis em identificar precocemente pacientes em atraso na retirada de suas medicações. O conhecimento do perfil do paciente não aderente pode proporcionar às equipes, elaborarem estratégias com o objetivo de promover melhora da adesão, evitando futuros desfechos desfavoráveis nesta população.

## Referências

1. Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, Spoerri A, Furrer H, Battergay M, et al. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med.* 2013; 14(4): 195-207.
2. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet.* 2003; 362: 22-29.
3. Moore RD, Chaisson RE. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 1999; 13: 1933-1942.
4. Nachega JB, Mills EJ, Schechter M. Antiretroviral therapy adherence and retention in care in middle-income and low-income countries: current status of knowledge and research priorities. *Curr Opin HIV AIDS.* 2010; 5 :70-77.
5. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med.* 2000; 133:21-30.
6. Lima VD, Bangsberg DR, Harrigan PR, Deeks SG, Yip B, Hogg RS et al. Risk of viral failure declines with duration of suppression on HAART irrespective of adherence level. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010; 55(4): 460-465.

7. Lima VD, Harrigan R, Bangsberg DR, Hogg RS, Gross R, Yip B et al. The combined effect of modern highly active antiretroviral therapy regimes and adherence on mortality over time. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009; 50(5): 529-536.
8. Ministério da Saúde do Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasil, 2013. 214 pg.
9. Berg KM, Arnsten JH. Practical and conceptual challenges in measuring antiretroviral adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006; 43: S79-S87.
10. Kerr T, Walsh J, Lloyd-Smith E, Wood E. Measuring adherence to highly active antiretroviral therapy: implications for research and practice. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2005; 2(4):200-205.
11. Chesney MA. The elusive gold standard. Future perspectives for HIV adherence assessment and intervention. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006; 43: S149-S155.
12. Simoni JM, Kurth AE, Pearson CR, Pantaleone 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.
13. Amico KR, Fisher WA, Cornman DH, Shuper PA, Redding CG, Konkle-Parker DJ et al. Visual analog scale of ART adherence: associations with 3-day Self-Report and adherence barriers. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;42(4):455-459.
14. Grossberg R, Gross R. Use of pharmacy refill data as a measure of antiretroviral adherence. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2007; 4(4): 187-191.
15. Fairley CK, Permana A, Read TR. Long-term utility of measuring adherence by self-report compared with pharmacy record in a routine clinic setting. *HIV Med.* 2005; 6: 366-369.
16. Gutierrez EB, Sartori AM, Schmidt AL, Piloto BM, França BB, Oliveira AS et al. Measuring adherence to antiretroviral treatment : The role of pharmacy records of drugs withdrawals. *AIDS Behav.* 2012 ;16:1482-1490.
17. Ministério da Saúde do Brasil. Adesão ao tratamento antiretroviral no Brasil. Coletânea de estudos do projeto ATAR. Brasil, 2010.408 pg.
18. Gomes RR, Machado CJ, Acurcio Fde A, Guimarães MD. Utilização dos registros de dispensação de farmácia como indicador de não adesão á terapia antirretroviral em indivíduos infectados pelo HIV. *Cad. Saude Publica.* 2009; 25(3): 495-506.
19. Vinikoor MJ, Schuttner L, Moyo C, LI M, Musonda P, Hachaambwa LM, et al. Short communication:Late refills during the first year of antiretroviral therapy predict

mortality and program failure among HIV-infected adults in Urban Zambia. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2014; 30(1): 74-7.

20. Okie S. Fighting HIV. Lesson from Brazil. *N Engl J Med*. 2006; 354(19): 1977-1981.

21. Lei nº 9313, de 13 novembro de 1996. Disponível em <http://www.aids.gov.br> (acesso em 20 de agosto de 2015).

22. Programa Nacional de DST, AIDS e hepatites virais, secretaria de vigilância em Saúde, Ministério da Saúde do Brasil. Disponível em [http://www.aids.gov.br/página/sistema de controle logístico de medicamentos-siclom](http://www.aids.gov.br/página/sistema%20de%20controle%20logístico%20de%20medicamentos-siclom) (acesso em 20 de agosto de 2015).

23. Harrigan PR, Whaley M, Montaner JSG. Rate of HIV-1 RNA rebound upon stopping antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999; 13 : F59-F62.

24. Ortego C, Huedo-Medina TB, Llorca J, Sevilha L, Santos P, Rodriguez E et.al. Adherence to highly active antiretroviral therapy(HAART): a meta-analysis. *AIDS Behav*. 2011; 15: 1381-1396.

25. Pinheiro CA, de-Carvalho-Leite JC, Drachler ML, Silveira VL. Factors associated with adherence to antiretroviral therapy in HIV/AIDS patients: a cross-sectional study in Southern Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2002; 35(10):1173-1181.

26. Ohi ME, Perencevich E, McInnes DK, Kim N, Rimland D, Akgun K et al. Antiretroviral adherence among rural compared to urban veterans with HIV infection in the United States. *AIDS Behav*. 2013; 17(1): 174-180.

27. Cooke CE, Lee HY, Xing S. Adherence to antiretroviral therapy in managed care members in the United States: a retrospective claims analysis . *J Manag Care Pharm*. 2014; 20 (1): 86-92.

28. Charutat M, Oyegunle M, Benjamin R, Habib A, Eze E, Ele P et al. Patient retention and adherence to antiretroviral in a large antiretroviral therapy program in Nigeria: a longitudinal analysis for risk factors . *Plos One* 2010; vol 5 (5) :e10584.

29. Goldman JD, Cantrell RA, Mulenga LB, Tambatamba BC, Reid SE, Levy JW et al. Simple adherence assessments to predict virologic failure among HIV-infected adults with discordant immunologic and clinical responses to antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008; 24(8): 1031-1035.

30. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan R, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. The impact of adherence on CD4 cell count responses among HIV-infected patients . *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 35(3): 261-268.

31. Grossberg R, Zhang Y, Gross R. A time-to-prescription-refill measure of antiretroviral adherence predicted changes in viral load in HIV. *J Clin Epidemiol*. 2004; 57(10): 1107-1110.
32. Braithwaite RS, Kozal MJ, Chang CC, Roberts MS, Fultz SL, Goetz MB et al. *AIDS*. 2007; 21(12): 1579-1589.
33. Horberg MA, Hurley LB, Towner WJ, Allerton MW, Tang BT, Catz SL et al. Influence of provider experience on antiretroviral adherence and viral suppression. *HIV AIDS(Auckl) Research and Palliative Care*. 2012; 4: 125-133.
34. Ghidoui L, Simone MJ, Salow MJ, Zimmerman KM, Paquin AM, Skarf M et al. Aging, antiretrovirals, and adherence: a meta analysis of adherence among older HIV-infected individuals. *Drugs Aging*. 2013; 30(10): 809-819.
35. Nemes MI, Carvalho HB, Souza MF. Antiretroviral therapy adherence in Brazil. *AIDS*. 2004; 18(3): S15-S20.
36. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico ano III, nº 1,01 a 26ª semanas epidemiológicas janeiro a junho de 2014.
37. Effros RB, Fletcher CV, Gebo K, Halter JB, Hazzard WR, Horne FM et al. Aging and infectious diseases: Workshop on HIV infection and aging: what is known and future research directions. *Clin Infect Dis*. 2008; 47(4): 542-553.
38. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassani M et al. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis*. 2008; 47(4): 542-553.
39. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, d'Arminio Monforte A et al. *AIDS*. 2003; 53(11): 1179-1193.
40. Obel N, Thomsen HF, Kronborg G, Larsen CS, Hildebrandt PR, Sorensen HT et al. Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(12): 1625-1631.
41. Gross R, Yip B, Lo Re V 3rd, Wood E, Alexander CS, Harrigan PR et al. A simple, dynamic measure of antiretroviral therapy adherence predicts failure to maintain HIV-1 suppression. *J Infect Dis*. 2006; 194(8): 1108-1114.
42. McMahon JH, Jordan MR, Kelley K, Bertagnolio S, Hong SY, Wanke CA et al. Pharmacy adherence measures to assess adherence to antiretroviral therapy: Review of the literature and implications for treatment monitoring. *HIV/AIDS. CID*. 2011; 52: 493-506.
43. Buscher A, Hartman C, Kallen MA, Giordano TP. Validity of self-report measures in assessing antiretroviral adherence of newly diagnosed, HAART-naïve, HIV patients. *HIV Clin Trials*. 2011; 26(1): 244-254.

44. Rougemont M,Stoll BE, Elia N,Ngang P. Antiretroviral treatment adherence and its determinants in Sub-Saharan Africa: a prospective study at Yaounde Central Hospital , Cameroon.AIDS Res Ther.2009;6:21.

Tabela 1

Características sociodemográficas, clínicas e sua associação com retirada de medicação antirretroviral na Unidade Dispensadora de Medicamentos, junto ao Serviço de Atendimento Especializado em Pelotas – RGS, no período de junho de 2013 a maio de 2014 (N=473).

<b>VARIÁVEL</b>	<b>TOTAL (n /%)</b>	<b>NÃO ADESÃO (n /%)</b>	<b>P valor</b>
<b><u>SEXO</u></b>			
Masculino	256 (54,1)	61 (23,8)	0,399
Feminino	217 (45,9)	60 (27,6)	
<b><u>COR DA PELE</u></b>			
Branca	277 (58,6)	69 (24,9)	0,689*
Não branca	109 (23,0)	30 (27,5)	
Ignorado	87 (18,4)	22 (25,3)	
<b><u>RESIDE EM PELOTAS</u></b>			
Sim	350 (74,0)	91 (26,0)	0,395*
Não	82 (17,3)	17 (20,7)	
Ignorado	41 (8,7)	13 (31,7)	
<b><u>IDADE EM ANOS</u></b>			
≥ 45	240 (50,7)	46 (19,2)	0,002
Até 45	233 (49,3)	75 (32,2)	
<b><u>PSMS#</u></b>			
Sim	59 (12,5)	12 (20,3)	0,773
Não	406 (85,8)	109 (26,8)	
Ignorado	8 (1,7)	0 (0,0)	
<b><u>DIAGNOSTICO AIDS</u></b>			
Sim	282 (59,6)	72 (25,5)	1,000
Não	191 (40,4)	49 (25,7)	
<b><u>DÇA. DEF. AIDS</u></b>			
Sim	120 (25,4)	30 (25,0)	0,962
Não	353 (74,6)	91 (25,8)	
<b><u>SINTOMÁTICO HIV</u></b>			
Sim	307 (64,9)	83 (27,0)	0,381
Não	166 (35,1)	38 (22,9)	
<b><u>CD4 ≤ 200</u></b>			
Sim	269 (56,9)	72 (26,8)	0,568
Não	204 (43,1)	49 (24,0)	
<b><u>HOSPITAL. HIV</u></b>			
Sim	144 (30,4)	37 (25,7)	0,159
Não	326 (68,9)	82 (25,2)	
Ignorado	3 (0,6)	2 (66,7)	
<b><u>CO INFEÇÃO HCV</u></b>			
Sim	59 (12,5)	16 (27,1)	1,000
Não	402 (85,0)	102 (25,4)	
Ignorado	12 (2,5)	3 (25,0)	
<b><u>CO INFEÇÃO TBC</u></b>			
Sim	42 (8,9)	9 (21,4)	0,339
Não	429 (90,7)	112 (26,1)	
Ignorado	2 (0,4)	0 (0,0)	

# pessoas que fazem sexo com mesmo sexo

\*p valor sem ignorado

Tabela 1 (continuação)

Características sociodemográficas, clínicas e sua associação com retirada de medicação antirretroviral na Unidade Dispensadora de Medicamentos, junto ao Serviço de Atendimento Especializado em Pelotas – RGS, no período de junho de 2013 a maio de 2014 (N=473).

VARIÁVEL	TOTAL (n/%)	NÃO ADESÃO (n/%)	P valor
<b>COMORBID. CLÍNICA</b>			
Sim	253 (53,5)	54 (21,3)	0,031
Não	220 (46,5)	67 (30,5)	
<b>HAS</b>			
Sim	115 (24,3)	19 (16,5)	0,015
Não	358 (75,7)	102 (28,5)	
<b>DM</b>			
Sim	35 (7,4)	7 (20,0)	0,558
Não	438 (92,6)	114 (26,0)	
<b>DISLIPIDEMIA</b>			
Sim	158 (33,4)	27 (17,1)	0,004
Não	315 (66,6)	94 (29,8)	
<b>DOR ARTICULAR</b>			
Sim	48 (10,1)	7 (14,6)	0,095
Não	425 (89,9)	114 (26,8)	
<b>LIPODISTROFIA</b>			
Sim	32 (6,8)	4 (12,5)	0,122
Não	441 (93,2)	117 (25,6)	
<b>CARD. ISQUÊMICA</b>			
Sim	14 (3,0)	0 (0,0)	0,055
Não	459 (97,0)	121 (26,4)	
<b>USO MED.CLÍNICA</b>			
Sim	180 (38,1)	31 (17,2)	0,001*
Não	229 (48,4)	75 (32,8)	
Ignorado	64 (13,5)	15 (23,4)	
<b>USO MED.PSIQUIAT.</b>			
Sim	269 (56,9)	73 (27,1)	0,434*
Não	139 (29,4)	32 (23,0)	
Ignorado	65 (13,7)	16 (24,6)	
<b>TEMPO DIAG. HIV</b>			
Até 9 anos	271 (57,3)	70 (25,8)	0,970
Acima de 9 anos	202 (42,7)	51 (25,2)	
<b>TEMPO DIAG.HIV</b>			
Até 1 ano	14 (3,0)	3 (21,4)	0,960
Acima de 1 ano	459 (97,0)	118 (25,7)	
<b>TEMPO DIAG AIDS</b>			
Até 4,7 anos	266 (56,2)	69 (25,9)	0,923
Acima de 4,7 anos	207 (43,8)	52 (25,1)	
<b>TEMPO DIAG AIDS</b>			
Até 1 ano	199 (42,1)	50 (25,1)	0,931
Acima de 1 ano	274 (57,9)	71 (25,9)	

\*p valor sem ignorado

**Tabela 1 (continuação)**

Características sociodemográficas, clínicas e sua associação com retirada de medicação antirretroviral na Unidade Dispensadora de Medicamentos, junto ao Serviço de Atendimento Especializado em Pelotas – RGS, no período de junho de 2013 a maio de 2014 (N=473).

<b>VARIÁVEL</b>	<b>TOTAL (n/%)</b>	<b>NÃO ADESÃO (n/%)</b>	<b>P-valor</b>
<b><u>TEMPO TARV</u></b>			
Até 7,3 anos	278 (58,8)	68 (24,5)	0,575
Acima de 7,3 anos	195 (41,2)	53 (27,2)	
<b><u>TEMPO TARV</u></b>			
Até 1 ano	42 (8,9)	10 (23,8)	0,928
Acima de 1 ano	431 (91,1)	111 (25,8)	
<b><u>TROCA TARV</u></b>			
Sim	242 (51,2)	64 (26,4)	0,737
Não	231 (48,8)	57 (24,7)	
<b><u>ESQ.AR.V INICIAL</u></b>			
Com EFV	278 (58,8)	57 (20,5)	0,012
Com IP	155 (32,8)	52 (33,5)	
Outros	40 (8,5)	12 (30,0)	
<b><u>ESQ. AR.V ATUAL</u></b>			
Com EFV	254 (53,7)	49 (19,3)	0,003
Com IP	184 (38,9)	61 (33,2)	
Outros	35 (7,4)	11 (31,4)	
<b><u>CD4 MAIS BAIXO</u></b>			
≤ 350	434 (91,8)	113 (26,0)	0,572
> 350	39 (8,2)	8 (20,5)	
<b><u>CV MAIS ALTA</u></b>			
Até 10000	102 (21,6)	30 (29,4)	0,609
Entre 10001-100000	223 (47,1)	53 (23,8)	
> 100000	148 (31,3)	38 (25,7)	
<b><u>CD4 ATUAL</u></b>			
≥ 350	361 (76,3)	78 (21,6)	0,001
Até 350	112 (23,7)	43 (38,4)	
<b><u>CV ATUAL</u></b>			
Indetectável	366 (77,4)	69 (18,9)	< 0,001
Detectável	107 (22,6)	52 (48,6)	

Tabela 2

Análise multivariada por Regressão de Poisson dos pacientes com retirada de medicação antirretroviral na Unidade Dispensadora de Medicamentos, junto ao Serviço de Atendimento Especializado em Pelotas – RGS, no período de junho de 2013 a maio de 2014 (N=473).

<b>VARIÁVEL</b>	<b>RR</b>	<b>IC 95 %</b>	<b>P valor</b>
<b><u>IDADE</u></b>			
≥ 45 anos	referência	1,04-1,18	0,001
Até 45 anos	1,11		
<b><u>LIPODISTROFIA</u></b>			
Sim	0,96	0,86-1,07	0,451
Não	ref		
<b><u>USO MED.CLÍNICA</u></b>			
Sim	Ref	0,99-1,00	0,336
Não	1,00		
<b><u>HAS</u></b>			
Sim	0,96	0,89-1,03	0,314
Não	Ref		
<b><u>DOR ARTICULAR</u></b>			
Sim	0,94	0,86-1,03	0,216
Não	Ref		
<b><u>DISLIPIDEMIA</u></b>			
Sim	0,94	0,87-1,00	0,074
Não	Ref		
<b><u>CARDIOP. ISQUÊM.</u></b>			
Sim	Ref	1,11-1,23	<0,001
Não	1,17		
<b><u>CD4 ATUAL</u></b>			
≥ 350	Ref	0,96-1,11	0,403
Até 350	1,03		
<b><u>CV ATUAL</u></b>			
Indetectável	Ref	1,13-1,32	<0,001
Detectável	1,22		
<b><u>ESQ. ARV INICIAL</u></b>			
Com EFV	ref	0,98-1,14	0,139
Com IP	1,06		
<b><u>ESQ. ARV ATUAL</u></b>			
Com EFV	Ref	0,99-1,14	0,115
Com IP	1,06		

## Considerações Finais

A infecção pelo HIV apresenta nuances diversas e complexas. As modificações no curso desta infecção a modificaram radicalmente de uma doença fatal, no final da década de 80, para uma doença de caráter crônico, desde o surgimento da terapia antirretroviral potente que promove um excelente controle virológico. Hoje, a pessoa portadora do vírus HIV, desde que utilizando corretamente seu tratamento, pode ter uma sobrevida semelhante a um não portador. Isto coloca um grande desafio para os profissionais que atendem esta população, trabalhar adesão à terapia antirretroviral como prioridade no atendimento destes pacientes.

A descoberta da infecção leva a muitas situações complicadoras para a vida do paciente, desde dificuldades para aceitar o diagnóstico, o medo da discriminação, agravamento ou aparecimento de transtornos mentais, medo de morrer. Estes são apenas alguns aspectos a serem cuidados no atendimento. Trabalhar adesão envolve atender de forma integral esta população, estar atento aos fatores que podem atrapalhar o bom uso da terapia antirretroviral, trabalhar de forma multiprofissional envolvendo todos os profissionais que atendem estes pacientes para atenção especial na verificação de adesão. Verificação de retirada de TARV na farmácia pode ser um primeiro indício de não adesão. Pacientes que passam a não retirar sua TARV regularmente estão em risco de apresentarem desfechos desfavoráveis. Montar estratégias junto às UDM e engajamento destes profissionais para verificação precoce de falhas em retiradas torna-se uma fonte inicial de avaliação de adesão. Saber quais características dos pacientes atendidos que leva a pior adesão ajuda às equipes de saúde a ter maior atenção a esta população e criar rotinas de avaliação sistemática de adesão em cada consulta.

Como toda doença crônica, o paciente tem que ter o máximo de entendimento de sua doença saber os riscos e benefícios do tratamento adequado. O paciente precisa ser um aliado para uso da sua medicação. Saber todas as dificuldades individuais dos pacientes ajuda a desenvolver com o próprio paciente modos de melhora da sua adesão.

O conhecimento de cada serviço de sua realidade de adesão e quais fatores interfere para obtenção da adesão adequada fornece instrumentos para a elaboração de estratégias efetivas de promoção de adesão aos mais vulneráveis a resultados indesejáveis.

**ANEXOS**

### ROTEIRO PARA PREENCHIMENTO QUESTIONÁRIO PESQUISA MORTALIDADE E ADEÇÃO

- 1) Nome : Completo
  - 2) Prontuário : de 1 a 4 dígitos
  - 3) Data de coleta : dia/mês/ano, p.ex: 10/04/2014
  - 4) Data de nascimento : dia /mês/ano,p.ex: 17/04/1964
  - 5) Data da 1ª consulta : primeira consulta no SAE : dia/mês/ano  
( se não houver: 11/11/1111)(se não tiver dia colocar 15, se não tiver mês colocar 6 - para ficar no meio dos períodos)
  - 6) Data última consulta : última consulta no SAE vista na pasta(cuidar pode não estar em ordem) **Última consulta realizada até o dia 31/05/2014**
  - 7) Sexo: (1)masculino (2) feminino (9) ignorado
  - 8) Raça : (1) branca (2) preta ou negra (3) amarela (4) parda  
(5) indígena (9) ignorado
  - 9) Escolaridade : (0)analfabeto (1) 1-4ª série incompleta (2) 4ª série completa  
(3) 5-8ª série incompleta (4) fundamental completo  
(5) médio incompleto (6) médio completo  
(7) superior incompleto (8) superior completo (9) ignorado
  - 10) Parceiro Fixo(no último ano): (0) sem companheiro (1) com companheiro  
(9) ignorado
  - 11) Reside em Pelotas : (0) não (1) sim (9) ignorado  
( procurar na 1ª consulta e/ou no resultado de CD4)
  - 12) Fumo ao longo da vida : (0) não (1) sim (9) ignorado  
( qualquer referência de tabagismo no prontuário, durante a vida)
  - 13) Fumo no último ano: (0) não (1) sim (9) ignorado  
( referência do uso de tabaco no último ano de consulta )
  - 14) Alcool ao longo da vida : (0) não (1) sim (9) ignorado  
( qualquer referência do uso de álcool no prontuário durante toda vida)
  - 15) Álcool no último ano : (0) não (1) sim (9) ignorado  
( referência do uso de álcool no último ano de consulta)
  - 16) Drogas ilícitas ao longo da vida: (0) não (1) sim (9) ignorado  
( qualquer referência de drogas ilícitas no prontuário durante toda vida)
  - 17) Drogas ilícitas no último ano : (0) não (1) sim (9) ignorado  
( referência do uso de drogas ilícitas no último ano de consulta)
  - 18) Formas de transmissão do HIV – UDI (usuário de drogas injetáveis) :  
(0) não (1) sim (9) ignorado
  - 19) Formas de transmissão do HIV – Transfusão sanguínea:  
(0) não , (1) sim ou (9) ignorado
  - 20) Formas de transmissão do HIV – Heterossexual :  
(0) não , (1) sim ou (9) ignorado
  - 21) Formas de transmissão do HIV – Homossexual :  
(0) não , (1) sim ou (9) ignorado
- Obs: Se bissexualismo , marcar 1 em heterossexual e 1 em homossexual

Obs: Pode ter mais de uma forma de transmissão

- 22) Formas de transmissão do HIV – Vertical:  
(0) não , (1) sim ou (9) ignorado
- 23) Data do Diagnóstico de HIV : dia/mês/ano, p.ex: 10/04/2014 :  
(data no prontuário do exame confirmando a soropositividade)  
( se não constar a data : 11/11/1111)  
Diagnóstico de AIDS : (0) não (1) sim (9) ignorado  
(Quando apresentar doença definidora de AIDS e/ou CD4 < 200-O primeiro que ocorrer)
- 24) Data do diagnóstico de AIDS : dia/mês/ano, p.ex: 10/04/2014 :  
(O que apresentar primeiro ou a doença definidora de AIDS e/ou CD4 <200)
- 25) Doença Definidora de AIDS : (0) não (1) sim (9) ignorado  
(verificar em todo prontuário a presença ou não de doença definidora)
- 26) Doença definidora toxoplasmose : (0) não (1) sim (9) ignorado
- 27) Doença definidora pneumocistose: (0) não (1) sim (9) ignorado
- 28) Doença definidora criptococcose: (0) não (1) sim ou (9) ignorado
- 29) Doença definidora candidíase esofágica : (0) não (1) sim (9) ignorado
- 30) Doença definidora candidíase sistêmica: (0) não (1) sim (9) ignorado
- 31) Doença definidora herpes simples: (0) não (1) sim (9) ignorado
- 32) Doença definidora câncer cervical invasivo : (0) não (1) sim (9) ignorado
- 33) Doença definidora sarcoma de kaposi: (0) não (1) sim (9) ignorado
- 34) Doença definidora histoplasmose: (0) não (1) sim (9) ignorado
- 35) Doença definidora tuberculose sistêmica : (0) não (1) sim (9) ignorado
- 36) Doença definidora linfoma não Hodgkin: (0) não (1) sim (9) ignorado
- 37) Doença definidora citomegalovirose: (0) não (1) sim (9) ignorado
- 38) Doença definidora isosporíase intestinal: (0) não (1) sim (9) ignorado
- 39) Doença definidora criptosporidim intestinal : (0) não (1) sim (9) ignorado
- 40) Doença definidora leucoencefalopatia por HIV: (0) não (1) sim (9) ignorado
- 41) Doença definidora reativação de Chagas : (0) não (1) sim (9) ignorado
- 42) CD4 ≤ 200 : (0) não (1) sim (9) ignorado
- 43) Sintomas de HIV : (0) não (1) sim (9) ignorado  
( verificar em todo prontuário a presença ou não de sintomas relacionados ao HIV)
- 44) Sintoma relacionado HIV-leucoplasia pilosa oral: (0) não (1) sim (9) ignorado
- 45) Sintoma relacionado HIV-candidíase oral: (0) não (1) sim (9) ignorado
- 46) Sintoma relacionado HIV-febre: (0) não (1) sim (9) ignorado
- 47) Sintoma relacionado HIV-diarréia: (0) não (1) sim (9) ignorado
- 48) Sintoma relacionado HIV-dermatite persistente: (0) não (1) sim (9) ignorado
- 49) Sintoma relacionado HIV-astenia: (0) não (1) sim (9) ignorado
- 50) Sintoma relacionado HIV-herpes zooster: (0) não (1) sim (9) ignorado
- 51) Sintoma relacionado HIV-emagrecimento: (0) não (1) sim (9) ignorado
- 52) Sintoma relacionado HIV-disfunção SNC: (0) não (1) sim (9) ignorado
- 53) Sintoma relacionado HIV-anemia: (0) não (1) sim (9) ignorado
- 54) Sintoma relacionado HIV-plaquetopenia: (0) não (1) sim (9) ignorado

- 55) Sintoma relacionado HIV- tosse persistente : (0) não (1) sim (9) ignorado
- 56) Sintoma relacionado HIV-linfadenopatia generalizada: (0) não (1) sim  
(9) ignorado
- 57) Hospitalização por HIV na vida : (0) não (1) sim (9) ignorado
- 58) Co-Infecção por HCV : (0) não (1) sim (9) ignorado ( tendo HCV+ deve realizar o PCR-não pode neste caso marcar 8)
- 59) PCR-HCV : (0) não (1) sim (8) não se aplica (9) ignorado
- 60) TBC Pulmonar : (0) não (1) sim (9) ignorado
- 61) Comorbidade Clínica : (0) não (1) sim (9) ignorado  
(Ver em todo prontuário a referência as comorbidades,não importa quando iniciou)
- 62) Comorbidade Clínica – HAS : (0) não (1) sim (9) ignorado
- 63) Comorbidade Clínica – DM : (0) não (1) sim (9) ignorado
- 64) Comorbidade Clínica – dislipidemia : (0) não (1) sim (9) ignorado
- 65) Comorbidade Clínica – Neoplasia não AIDS : (0) não (1) sim (9) ignorado
- 66) Comorbidade Clínica – Dor articular : (0) não (1) sim (9) ignorado
- 67) Comorbidade Clínica – Osteoporose : (0) não (1) sim (9) ignorado
- 68) Comorbidade Clínica – Deficit cognitivo : (0) não (1) sim (9) ignorado
- 69) Comorbidade Clínica – Nefropatia : (0) não (1) sim (9) ignorado
- 70) Comorbidade Clínica – Cirrose : (0) não (1) sim (9) ignorado
- 71) Comorbidade Clínica – Lipodistrofia : (0) não (1) sim (9) ignorado
- 72) Comorbidade Clínica – Esteatose hepática : (0) não (1) sim (9) ignorado
- 73) Comorbidade Clínica – Cardiopatia Isquêmica: (0) não (1) sim (9) ignorado
- 74) Comorbidade Clínica – Hipotireoidismo : (0) não (1) sim (9) ignorado
- 75) Comorbidade Clínica – DPOC : (0) não (1) sim (9) ignorado
- 76) Comorbidade Clínica – Capsulite Adesiva : (0) não (1) sim (9) ignorado
- 77) Outros: \_\_\_\_\_
- 78) Medicções clínicas no último ano : (0) não (1) sim (9) ignorado
- 79) Medicções psiquiátricas no último ano : (0) não (1) sim (9) ignorado
- 80) Data da 1ª TARV : p.ex: 10/04/2014 ( primeiro esquema prescrito )(se não tiver data usar 15 e se não tiver mês usar 6 )
- 81) Esquema 1ª TARV : conforme tabela anexo 2
- 82) Data da 1ª troca de TARV : p.ex: 10/04/2014  
(quando não houver troca colocar : 11/11/1111)
- 83) Motivo da 1ª troca : preencher conforme tabela no anexo 1  
(quando não houver troca colocar neste item: 11)
- 84) Esquema TARV 1ª troca : conforme tabela anexo 2  
(quando não houver troca colocar neste item : 1111)
- 85) Data da 2ª troca de TARV : p.ex: 10/04/2014
- 86) Motivo da 2ª troca : preencher conforme tabela no anexo 1
- 87) Esquema TARV 2ª troca : conforme tabela anexo 2
- 88) Data da 3ª troca de TARV : p.ex: 10/04/2014
- 89) Motivo da 3ª troca : preencher conforme tabela no anexo 1
- 90) Esquema TARV 3ª troca : conforme tabela anexo 2
- 91) Data da 4ª troca de TARV : p.ex: 10/04/2014

- 92) Motivo da 4ª troca : preencher conforme tabela no anexo 1
- 93) Esquema TARV 4ª troca : conforme tabela anexo 2
- 94) Data da 5ª troca de TARV : p.ex: 10/04/2014
- 95) Motivo da 5ª troca : preencher conforme tabela no anexo 1
- 96) Esquema TARV 5ª troca : conforme tabela anexo 2
- 97) Data esquema TARV atual : p.ex: 10/04/2014 (quando iniciou a usar a terapia atual)
- 98) Esquema TARV atual : conforme tabela anexo 2
- 99) Data CD4 inicial: p.ex: 10/04/2014 (primeiro CD4 realizado pelo paciente)
- 100) CD4 inicial: 1 a 4 dígitos
- 101) Data Carga viral(CV) inicial: p.ex: 10/04/2014 (primeiro CV realizado pelo paciente)
- 102) CV inicial: em Log \_ \_ \_ \_ (se indetectável ou não detectável-colocar : 0,039)
- 103) Data CD4 mais baixo(mb) : p.ex: 10/04/2014(o valor mais baixo apresentado desde início tratamento até 30/06/14)
- 104) CD4 mb: 1 a 4 dígitos
- 105) Data CV mais alta (ma) : p.ex:10/04/14 (o valor mais alto , em log,apresentado desde início tratamento até 30/06/14)
- 106) CV mais alta(ma) : em Log \_ \_ \_ \_ (se indetectável-colocar : 0,039)
- 107) Data CD4 atual : p.ex: 10/04/14 ( só serve CD4 coletados até 30/06/14,resultados de CD4 após esta data ignorar)
- 108) CD4 atual: 1 a 4 dígitos(até 30/06/14)
- 109) Data CV atual : p. ex : 10/04/14 (até 30/06/14) ( só serve CV coletados até 30/06/14, resultados de CV após esta data ignorar)
- 110) CV atual : em log \_ \_ \_ \_

#### ANEXO 1 MOTIVOS DE TROCA :

- 01 = não adesão
- 02 = falha terapêutica
- 03 = efeitos colaterais
- 04 = interações medicamentosas
- 05 = simplificação de esquema
- 06 = suspenso pelo médico
- 07 = abandono
- 08 = novo consenso
- 09 = profilaxia de transmissão vertical
- 99 = ignorado

QUESTIONARIO PESQUISA MORTALIDADE E ADESSÃO							
NOME							
pront		36	ddefbtddissem	70	comrbnefrop		104 datCD4mb
dat.col.	___/___/___	37	ddeflinfñhodk	71	comrbcirrose		105 CD4mb
dat.nasc.	___/___/___	38	ddefcitomegal	72	comrlipodist		106 datCVma
dat1ªcons	___/___/___	39	ddefisoporainte	73	comrbesthep		107 Cvmalog
datultcons	___/___/___	40	ddefcriptospint	74	comrcardisq		108 datCD4atual
sexo		41	ddefleucoencef	75	comrhipotire		109 CD4atual
raça		42	ddefreachagas	76	comrDPOC		110 datCVatual
escolar		43	CD4 ≤ 200	77	comrcapsuade		111 CVatuallog
estcivil		44	sintomHIV	78	Outros		
residePel		45	sinhIVleucopor	79	medclinultano		
fumolongvida		46	sinhIVcandoral	80	medpsiquitan		
fumoultano		47	sinhIVfebre	81	dat1ªTARV	___/___/___	
alcolongvida		48	sinhIVdiarreia	82	esq1ªTARV		
alcoultano		49	sinhIVdermat	83	dattroca1ª	___/___/___	
drolongvida		50	sinhIVastenia	84	motivo1ªtroca		
droultano		51	sinhIVherzoo	85	esqtroca1ª		
ftransudi		52	sinhIVemagre	86	dattroca2ª	___/___/___	
ftranstrasang		53	sinhIVdisfSNC	87	motivo2ªtroca		
ftranshetero		54	sinhIVanemia	88	esqtroca2ª		
ftranshomos		55	sinhIVplaquet	89	dattroca3ª	___/___/___	
ftransvertical		56	sinhIVtosseper	90	motivotroca3ª		
datdiagHIV	___/___/___	57	sintlinfadenopa	91	esqtroca3ª		
diagnAIDS		58	hospHIVvida	92	dattroca4ª	___/___/___	
datdiagAIDS	___/___/___	59	coinfecHCV	93	motivotroca4ª		
ddefinidora		60	PCRHCV	94	esqtroca4ª		
ddeftoxopla		61	TBCpulmonar	95	dattroca5ª	___/___/___	
ddefpneumci		62	comorbclinica	96	motivotroca5ª		
ddefcriptoco		63	comrcliHAS	97	esqtroca5ª		
ddefcandesos		64	comrcliDM	98	datesqatual	___/___/___	
ddefcansist		65	comrbdislip	99	esqatual		
ddefherpessi		66	comrbneofñ	100	dataCD4inic	___/___/___	
ddefcacervinv		67	comrbdorart	101	CD4inicial		
ddefcarkop		68	comrosteopor	102	dataCVinicial	___/___/___	
ddefhistopl		69	comrbdefcog	103	Cvloginicial		

