

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

***“Efeito do Critério de Diagnóstico da AIDS e da Adesão ao Tratamento
Anti-Retroviral na Progressão Clínica em HIV/AIDS”***

por

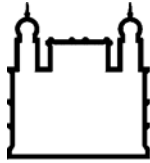
Dayse Pereira Campos

*Tese apresentada com vistas à obtenção do título de Doutor em Ciências
na área de Saúde Pública.*

Orientador: Prof. Dr. Luiz Antonio Bastos Camacho

Co-orientadora: Prof.^a Dr.^a Marília Sá Carvalho

Rio de Janeiro, agosto de 2009.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Esta tese, intitulada

“Efeito do Critério de Diagnóstico da AIDS e da Adesão ao Tratamento Anti-Retroviral na Progressão Clínica em HIV/AIDS”

apresentada por

Dayse Pereira Campos

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.^a Dr.^a Cibele Comini César

Prof.^a Dr.^a Enirtes Caetano Prates Melo

Prof. Dr. Haroldo José de Matos

Prof. Dr. André Reynaldo Santos Périssé

Prof. Dr. Luiz Antonio Bastos Camacho – Orientador

Prof.^a Dr.^a Marília Sá Carvalho – Orientadora

Catálogo na fonte

Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

C198 Campos, Dayse Pereira
Efeito do Critério de Diagnóstico da AIDS e da Adesão ao
Tratamento Anti-Retroviral na Progressão Clínica em HIV/AIDS. /
Dayse Pereira Campos. Rio de Janeiro : s.n., 2009.
xi, 163 f., tab., graf.

Orientador: Camacho, Luiz Antonio Bastos
Carvalho, Marília Sá
Tese (Doutorado) Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

1. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. 2. Anti-Retrovirais. 3.
Sobrevida. 4. Falha de Tratamento. I. Título.

CDD – 22.ed. – 614.5993

Dedico este trabalho a minha irmã Suely
que está e estará sempre presente em meus
pensamentos e no meu coração. E aos meus pais José e Joilma.

“Embora ninguém possa voltar atrás e fazer um novo começo, qualquer um pode começar agora e fazer um novo final.”
Chico Xavier.

Agradecimentos

Para a realização deste trabalho contei com a ajuda preciosa de muitas pessoas, amigas ou que se tornaram minhas amigas, as quais eu, sinceramente, agradeço:

Aos meus orientadores, Camacho e Marília que superaram em muito a minha expectativa, e se completaram na minha orientação, tornando o meu raciocínio e, por conseguinte, os resultados da tese, mais claros e equilibrados. Foi ótimo ter convivido este tempo com vocês;

A Beatriz Grinsztejn e à Valdiléa Veloso pelo apoio nas atividades relacionadas a elaboração e manutenção do banco de dados dos pacientes HIV/AIDS do IPEC, desde o seu início e pelo incentivo na realização do doutorado. E, agradeço ainda à Valdiléa, como diretora do IPEC, pela oportunidade de realizar o curso e liberação das atividades no SED ao final deste processo. Agradeço ser merecedora da amizade de vocês;

A Geisa Santana pela dedicação com que me auxiliou na localização e organização das referências. Além de me ajudar a solucionar os problemas mais diversos para que eu conseguisse me dedicar ao doutorado e à tese. Estou feliz de contar com você ao meu lado;

Agradeço muito à minha amiga Sayonara Ribeiro por tantos motivos durante todo o curso que nem posso relacionar todos. Muito obrigada por tudo;

A Kátia Valente Lemos pela sua leitura crítica e cuidadosa, com correções e sugestões, e ainda pela sua ajuda fundamental na organização das referências da revisão sistemática. Sou grata pela sua amizade e companheirismo;

A Eliane Berinqué Braga, minha amiga e “filha”, por toda a colaboração na realização dos artigos e pela atenção e cuidado em todas as atividades que realiza;

A equipe de informática responsável pelo banco de dados HIV/AIDS: Flaviana Victoriano, Rodrigo Nunes e, em especial, ao Joilson Silva, que não apenas prepararam os arquivos para a análise do último artigo, mas também se envolveram, e se entusiasmam, com a elaboração das variáveis mais complexas. E agradeço ainda ao Cláudio Lisboa e Luiz Alberto Matzembacher que foram responsáveis pela elaboração inicial do banco;

A equipe de revisores dos prontuários atuais – Renata Lessa, Roberta Moraes, Lídia Farhi, e em especial a Evilim Jashar, que não só transcreveram os dados do prontuários com muita responsabilidade, como estavam sempre dispostas a rever o prontuário uma vez mais para sanar aquela dúvida ou atualizar os dados, mais uma vez. Agradeço também aos revisores que fizeram parte da equipe e colaboraram para a existência e a qualidade do banco de dados: Carolina Bandeira, Dayvison Freitas, Bruno Scarpellini, Tiago Banderia, Márcio Jablonka, Tatiana Nascimento e Bruno Castelo Branco;

A toda a equipe do Setor de registro e Arquivo do Serviço de Estatística e Documentação (SED), por manterem o acervo de prontuários, cuidando para que estejam sempre organizados e disponíveis. A Ieda Ramos e Érica Mendonça por dividirem comigo as responsabilidades do nosso Serviço. E aos demais amigos do SED pela colaboração permanente;

Ao Derly, meu querido esposo, que além de me incentivar a entrar no doutorado, me apoiou durante o curso e ao final ainda obteve as distâncias da moradia dos pacientes no Google Earth, usada na última análise;

A equipe da Farmácia do IPEC, em especial à Sheila Rosado e José Liporage por esclarecerem tantas dúvidas relacionadas às dispensas dos anti-retrovirais;

A Angela Gadelha, Joaquim Valente, Francisco Inácio e Mariza Morgado pela colaboração na execução do primeiro artigo;

A Luciane Velasque e Regina Lana por nos auxiliar nas dúvidas com o uso do EndNote;

Ao Marcelino Jorge e à Marília Santini pela leitura crítica e importantes sugestões que contribuíram para tornar o texto mais claro;

Ao Renato Raposo e Mary Pinto do Serviço de Informática do IPEC (Seinfo) e Thiago Mota da empresa TESS por atenderem tão prontamente os inúmeros pedidos de dados complementares dos pacientes, que tanto contribuíram para a maior atualidade dos dados;

Ao Antonio Pacheco, Oswaldo Gonçalves Cruz e Valeska Andreozzi pelo valoroso suporte no R.

Ao João Cláudio Berg pela sua colaboração incansável na elaboração dos abstracts;

A Goretti Fonseca e Francisca Lucena pela dedicação com que buscaram informações complementares dos pacientes nas bases de dados nacionais;

Aos profissionais do IPEC, e aos médicos em especial, que contribuíram direta ou indiretamente na realização destas análises, por ter sido possível utilizar as informações dos atendimentos aos pacientes realizados por eles;

Aos profissionais da ENSP, Fábio Balbino, Eduardo Pinto, Iuri Pereira, Maria Emília e Joselmo Leal pela presteza com que solucionaram os pequenos problemas para que todo o processo fluísse a tempo. E ainda, a coordenadora da pós graduação, prof^a. Cristina Guilam, pela sua gentileza em todos os contatos que fizemos;

A Unidade de Assistência e Tratamento do Programa Nacional de DST/Aids, na figura de sua coordenadora Sra. Raquel Baccarine, e ao Rogério Scarpini e Juliana Monteiro da Cruz pela colaboração para a obtenção dos dados do SICLOM;

A Coordenação de DST/AIDS pelo financiamento inicial para a elaboração do banco de dados HIV/AIDS do qual me utilizei para realizar as análises dos dados dos pacientes.

Resumo

A AIDS, desde o seu surgimento no início dos anos 80, apresentou-se como um relevante problema de saúde pública. Além da prevenção de doenças oportunistas e do tratamento da AIDS foi essencial estabelecer critérios para definir casos da doença. O objetivo do presente estudo foi ressaltar as diferenças observadas nas funções de sobrevida de casos definidos por diferentes critérios e conhecer o efeito da adesão à terapia anti-retroviral (TARV) no prognóstico dos pacientes HIV/AIDS. No **primeiro artigo**, 1.415 indivíduos HIV+ atendidos no IPEC foram avaliados pelos critérios de definição de caso do Ministério da Saúde (MS/2004) e dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC/1993), e a função de sobrevida foi estimada para cada critério, considerando o uso de TARV e cofatores sócio-demográficos e clínicos. Os resultados desta avaliação mostraram que a sobrevida estimada depende do critério adotado além de apresentar preditores distintos. No **segundo artigo**, em buscas no Medline e Lilacs, selecionou-se 38 artigos que avaliaram a ocorrência de desfechos relevantes na evolução da AIDS em função da adesão ao tratamento. Na avaliação desses artigos, foi evidenciado que a adesão dos pacientes ao tratamento antiretroviral nos diversos matizes considerados na literatura mostrou-se um preditor importante dos desfechos nas suas múltiplas representações no acompanhamento dos pacientes, independente do estadiamento clínico, uso prévio de tratamento, CD4 e carga viral basais. No **terceiro artigo**, para 711 pacientes foram considerados os dados de fornecimento de anti-retrovirais (dispensas) disponíveis no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) para avaliar a adesão e estimar o risco de falha terapêutica pelo modelo de Cox. Com base neste estudo, pode-se concluir que o grau de não adesão à HAART está diretamente associado com o maior risco de ocorrência de desfechos desfavoráveis, e que a adesão <75% teve impacto substancial na evolução da doença, independente de outros fatores. Em suma, pode-se concluir que apesar das dificuldades de se comparar estudos, devido à evolução do tratamento, dos inúmeros desfechos e formas de avaliações, é incontestável o melhor prognóstico nos anos recentes. Ainda que o sucesso do tratamento dependa da adesão, e esta, por sua vez, dependa de inúmeros fatores, é possível afirmar que melhorando a adesão do paciente ao tratamento, independente de praticamente todos demais fatores, é possível obter um bom prognóstico para a evolução da doença.

Palavras-chave: AIDS, adesão, anti-retroviral, sobrevida, falha terapêutica.

Abstract

Since its emergence in the early 1980s, AIDS has appeared as a relevant public health problem. In addition to preventing opportunistic diseases and treating AIDS it was essential to establish disease-defining criteria. The aim of the present study was to highlight the differences in cases survival functions defined by different criteria and to know the effect of adherence to antiretroviral therapy on the prognosis of patients with HIV/AIDS. In the **first article**, 1,415 HIV+ subjects seen at IPEC were assessed by two case-defining criteria (MS/2004 and CDC/1993), their survival function was estimated for each standard, considering the use of ARV and socio-demographic and clinical cofactors. The results showed that estimated survival depends on the chosen standard, besides presenting distinct predictors. In the **second article**, through searches at MEDLINE and LILACS, there were selected 38 articles that evaluated the occurrence of relevant outcomes to the development of AIDS in function of adherence to treatment. The analysis of these articles emphasized that the adherence of patients to ARV or HAART in various aspects considered in the literature was an important predictor of outcomes in their multiple representations in the monitoring of patients, independent of their clinical staging, use of prior treatment and baseline CD4 and viral load. In the **third article**, to 711 patients, there were considered data from antiretroviral disposal available at SICLOM for adherence assessment and estimation of therapeutic failure risk by the Cox model. In this study, it can be concluded that the level of non-adherence to HAART is directly associated with the highest risk of adverse outcomes, and adherence <75% had a substantial impact on the evolution of the disease, independent of other factors. In short, it can be concluded that despite the difficulties of comparing studies, due to treatment development, innumerable outcomes and forms of evaluations, there is no doubt about the occurrence of better prognosis in recent years. Even though the success of treatment depends on adherence, and this, in turn, depends on numerous factors, it is possible to say that improving patient adherence to treatment, independent of practically all other factors, it is possible to obtain a good prognosis for the development of the disease.

Key-words: AIDS, adherence, antiretroviral, survival, therapeutic failure.

Sumário

Lista de Abreviaturas e Siglas	1
Lista de Figuras e Tabelas	3
Introdução	4
1º Artigo. Survival of AIDS patients using two cases of definitions, Rio de Janeiro, Brasil, 1986-2003	13
Abstract	14
Introduction	15
Methods	16
Results	16
Discussion	16
References	18
2º Artigo. Revisão sistemática da adesão ao tratamento com anti-retroviral no prognóstico dos pacientes com HIV/AIDS	19
Resumo	20
Abstract	21
Introdução	22
Método	25
Resultados	26
Discussão	52
Referências	56
3º Artigo. Avaliação da associação entre adesão a HAART e evolução clínica dos pacientes HIV/AIDS	64
Resumo	65
Abstract	66
Introdução	67
Método	68
Resultados	71
Discussão	75
Referências	85
Considerações Finais	90
Referências da Introdução e das Considerações Finais	94
Bibliografia Completa	96
Anexos	106
Anexo 1 - Formulário de transcrição dos dados do prontuário	107
Anexo 2 - Formulário da Revisão Sistemática	122
Anexo 3 - Resumo dos artigos selecionados	126
Anexo 4 - Formulário de solicitação de medicamentos - SICLOM	137
Anexo 5 - Processo de seleção dos pacientes	138
Anexo 6 - Estrutura dos dados.....	139
Anexo 7 - Avaliação da linearidade da adesão.....	141
Anexo 8 - Gráfico de Kaplan-Meier de variáveis selecionadas	144
Anexo 9 - Avaliação da qualidade do modelo ajustado	146

Lista de abreviaturas e siglas

3TC – Medicamento anti-retroviral Lamivudina.

Aids - Acquired Immunodeficiency syndrome - Síndrome da imunodeficiência adquirida.

AIH – Autorização de internação Hospitalar – sistema de informação do SUS.

ARV – anti-retroviral.

AZT – Medicamento anti-retroviral Azidotimidina ou Zidovudina (ZDV).

CCR5 – Inibidor de co-receptor para entrada do HIV.

CD4 - Contagem de Linfócitos T-CD4+.

CDC – Centers for Disease Control and Prevention.

CV - Carga viral plasmática. Quantificação do RNA-HIV plasmático.

d4T - Medicamento anti-retroviral Estavudina.

ddI - Medicamento anti-retroviral Didanosina.

DST – Doença sexualmente transmissível.

EMM - Monitoramento eletrônico de medicamentos.

FENSPTEC – FIOTEC Fundação para desenvolvimento científico e tecnológico em saúde.

FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz.

HAART – Higher activity antiretroviral therapy – terapia antiretroviral altamente potente.

HIV – Human Immunodeficiency viruses - Vírus da Imunodeficiência Humana.

HR – *Hazard Ratio*.

IP - Inibidores da protease.

IPEC – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

ITRN- Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo e de nucleotídeo.

ITRNN- Inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo.

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

MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System.

MS - Ministério da Saúde.

NVP - Medicamento anti-retroviral Nevirapina.

OMS - Organização Mundial de Saúde.

OR – *Odds Ratio* ou razão de chances.

RR – Risco Relativo ou razão de riscos.

SICLOM - Sistema de Controle Logístico de Medicamentos.

SIM - Sistema de Informação em Mortalidade.

SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação.

SISCEL - Sistema Informatizado de Controle de Exames Laboratoriais.

SUS – Sistema Único de Saúde.

TARV - Terapia anti-retroviral.

UNESCO - Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura.

ZDV – Medicamento anti-retroviral Zidovudina ou Azidotimidina (AZT).

Lista de Figuras, Quadros e Tabelas

Introdução

Quadro 1 Resumo dos critérios de definição de caso de AIDS dos USA e Brasil..... 5

Figura 1 Modelo conceitual de HIV/AIDS – Cadeia de determinação..... 12

Artigo 1

Figura 1 Função de sobrevivência de casos de AIDS definidos por CDC1993 e MS2004. 16

Tabela 1 Descrição da função de sobrevivência em meses dos cofatores considerados para os pacientes com diagnóstico de AIDS, definido pelos critérios CDC 1993 e MS 2004..... 17

Artigo 2

Figura 1 Processo de seleção dos artigos..... 27

Quadro 1 Quantidade de artigos excluídos por motivo da exclusão..... 27

Quadro 2 Artigos por método de mensuração e percentual de adesão ao tratamento.... 32

Quadro 3 Desfechos avaliados nos artigos selecionados..... 34

Quadro 4 Quantidade de artigos segundo o início da contagem do tempo ou do período de observação ao desfecho avaliado..... 35

Quadro 5 Indicadores de mortalidade por artigo..... 40

Quadro 6 *Hazard Ratio* da ocorrência de óbito dos pacientes não aderentes ajustada por outros fatores segundo início da observação e artigo..... 44

Quadro 7 Indicadores de ocorrência de desfechos por artigo..... 45

Quadro 8 Covariáveis incluídas no modelo multivariado de estimação do risco de ocorrência do desfecho avaliado segundo o artigo..... 51

Artigo 3

Figura 1 Atrasos e antecipações observadas entre as dispensas dos pacientes..... 81

Figura 2 Análise da forma funcional da adesão – suavizada (Spline)..... 81

Figura 3 Probabilidade da ocorrência de falha por percentual de não adesão..... 82

Tabela 1 Motivo do fim do período de observação por tipo de falha e adesão..... 82

Tabela 2 Avaliação de pacientes e períodos de observação por características de adesão, sócio demográficas, assistenciais, clínicas e de tratamento quanto à ocorrência de falhas terapêuticas..... 83

Tabela 3 Análise uni e multivariada dos fatores associados com a ocorrência de falha terapêutica em 819 períodos de observação..... 84

Introdução

A Síndrome da imunodeficiência adquirida (Acquired Immunodeficiency syndrome - AIDS), desde o seu surgimento no início dos anos 80, apresentou-se como um relevante problema de saúde pública. A compreensão da nova entidade nosológica exigiu da comunidade científica um esforço no sentido de produzir conhecimento no campo da clínica, epidemiologia, sociologia, ética, entre outros.

No que diz respeito à vigilância epidemiológica, a definição do que deveria ser considerado um caso de AIDS foi condição essencial para o monitoramento da epidemia. A primeira publicação neste sentido foi feita pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) sendo revisada em 1987 e 1993¹. O Brasil inicialmente utilizou a definição de caso estabelecida CDC, mas, a partir de 1987, passou a fazer revisões técnicas periódicas com o objetivo de adequar a definição às condições clínicas e laboratoriais prevalentes no país. Atualmente é utilizada no Brasil uma classificação própria, que combina uma avaliação do quadro clínico, presença ou não de doenças definidoras de AIDS, e status imunológico². O critério brasileiro (MS2004) considera, além da evidência da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (Human Immunodeficiency viruses – HIV), três condições para estabelecer caso de AIDS em indivíduos HIV positivos: pontuação igual ou superior a dez, com pontos atribuídos aos sinais/sintomas e a algumas doenças, ou contagem de linfócitos T CD4+ abaixo de 350 ou ainda a presença de doença definidora, incluindo reativação da doença de Chagas, excluindo, porém, os casos de tuberculose pulmonar e as pneumonias recorrentes. O critério brasileiro ainda considera a condição excepcional de óbito, que classifica casos post-mortem². O critério CDC 1993 define como caso de AIDS indivíduo com sorologia positiva para o HIV que apresente contagem de linfócitos CD4 abaixo de 200 células por mm³ ou doença definidora, incluindo tuberculose pulmonar, pneumonias recorrentes e câncer cervical invasivo¹. Os estudos, na sua maioria, adotam para a definição de caso, o critério estabelecido pelos CDC, de 1993. O Quadro 1 resume as principais diferenças entre os critérios.

Quadro 1

Resumo dos critérios de definição de caso de AIDS usados nos USA e Brasil

Condição Definidora	Critério de definição de caso de AIDS	
	CDC 1993	Ministério da Saúde - 2004
CD4	< 200 cél/mm³	< 350 cél/mm³
Doenças Definidoras	Lista de Doenças oportunistas. Inclui Tuberculose Pulmonar, Coccidioidomicose e Pneumonia Bacteriana Recorrente	Lista de Doenças oportunistas. Incluindo a reativação de Doença de Chagas
Pontuação	-	≥ 10 pontos. Pontos atribuídos a sinais, sintomas ou doenças indicativas (Critério Rio de Janeiro/Caracas -1992)
Excepcional de Óbito	-	Critério Excepcional de Óbito: Menção à AIDS na DO (mesmo sem comprovação laboratorial) e óbito por causa não externa

Do ponto de vista clínico, a estratégia mais eficaz contra a progressão da AIDS, entre os pacientes diagnosticados com a doença no início da epidemia, era o uso correto das profilaxias para as infecções oportunistas³. Uma vez que os resultados apresentados pelo primeiro anti-retroviral, azidotimidina ou zidovudina (AZT ou ZDV), disponível comercialmente desde 1987, eram transitórios e não impediam a evolução da infecção. Outros medicamentos de mesma classe – inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRN) – surgiram a partir de 1991, sendo em seguida usados em terapia dupla, obtendo resultados mais animadores. No final de 1995, com a introdução dos inibidores de protease (IP), usados em combinação com os ITRN, iniciou-se a era HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy ou terapia anti-retroviral altamente potente). Posteriormente, outra classe de medicamentos – inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo (ITRNN) - passou também a ser usada na combinação de anti-retrovirais denominada HAART⁴. Estes sucessivos progressos no âmbito da terapia anti-

retroviral, especialmente na era da HAART, determinaram uma substancial melhora na qualidade de vida⁵ e um importante aumento da sobrevivência das pessoas vivendo com HIV/AIDS^{6,7}.

Desde 1996 o Ministério da Saúde do Brasil adotou como uma das estratégias para o controle da epidemia o acesso universal a terapêutica anti-retroviral (Lei 9.313/96). Foi instituído o comitê assessor para a terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes e esses especialistas passaram a se reunir periodicamente a fim de definir parâmetros para o tratamento e monitoramento das pessoas vivendo com o HIV/AIDS. Os documentos contendo as recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV, gerados pelo referido comitê, são revisados anualmente e conhecidos como consensos terapêuticos. A indicação de início do tratamento sofreu inúmeras alterações no decorrer do tempo, tanto em função da evolução do tratamento como em função dos exames disponíveis ou do conhecimento da doença e ainda dos eventos adversos. De acordo com o último consenso, o tratamento deve ser iniciado para a pessoa assintomática com contagem de linfócitos CD4 menor ou igual a $200/\text{mm}^3$ ou que apresente sintomas ou manifestações clínicas associadas à imunodeficiência relacionada ao HIV, mesmo quando não definidoras de AIDS, e recomenda ainda uma atenciosa avaliação para o início do tratamento em indivíduos assintomáticos com CD4 entre 200 e $350/\text{mm}^3$, na qual sejam consideradas: a tendência de queda da contagem de linfócitos, a elevação da carga viral, a presença de co-morbidades, além da motivação do paciente para iniciar e aderir ao tratamento⁸.

A disponibilidade de uma terapêutica eficaz no controle da progressão da doença, estimulou a realização de estudos com o objetivo de estimar a sobrevivência dos indivíduos portadores do HIV/AIDS. Em função da dificuldade em se estimar a data de soroconversão para infecção pelo HIV, a maior parte dos estudos iniciais de sobrevivência considerou o tempo decorrido entre o diagnóstico da AIDS até o óbito. Devido às dificuldades para sua execução, até o final da década de 90, poucos estudos foram realizados nos países em desenvolvimento. No Brasil, a primeira publicação sobre o tema data de 1992⁹. O esquema apresentado na Figura 1 representa os diversos fatores associados à ocorrência dos desfechos óbito (sobrevivência), doença oportunista (Falha Clínica), resultados laboratoriais (falha virológica e imunológica) e adesão a HAART.

O Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), unidade da Fundação Oswaldo Cruz, é uma instituição de excelência no atendimento do portador do HIV/AIDS, embora tenha na pesquisa a sua vocação primordial. A maior parte dos pacientes atendidos no IPEC é referenciada por unidades de saúde do SUS. De 1986 até dezembro de 2008, 3.460 pacientes infectados pelo HIV ou com AIDS estavam registrados na instituição, o que corresponde a 6% total de casos notificados no Estado do Rio de Janeiro (58.897 casos confirmados acumulados do início da epidemia até julho/2008). Os pacientes são, em sua maioria, residentes da área metropolitana do Rio (92%), adultos jovens, com idade mediana inferior a 35 anos ao ingressar na instituição, e têm menos de 8 anos completos de estudo (51%). Ainda que o número de mulheres venha aumentando ao longo dos anos, a maior parte dos pacientes é do sexo masculino (68%).

Com a finalidade de estimular a realização de pesquisas o Instituto mantém desde 1998 um banco de dados com informações relativas à coorte de indivíduos HIV/AIDS. A elaboração e manutenção inicial deste banco de dados foram realizadas com o financiamento parcial da Coordenação Nacional de DST/AIDS (UNESCO Projeto nº 914/BRA/59. FENSPTEC processo 99047). A maior disponibilidade dos dados e qualidade das informações, tornou efetivo e operacional o monitoramento da coorte, além de tornar mais ágil a produção científica.

Este banco de dados dispõe de informações sócio-demográficas, epidemiológicas, laboratoriais e clínicas, além do status vital atualizado. Foi constituído a partir da transcrição dos dados do prontuário do paciente em acompanhamento na instituição em formulário padronizado (Anexo 1) e armazenado em sistema informatizado desenvolvido para este fim. A classificação dos casos de AIDS em dois critérios (nacional, estabelecido pelo Ministério da Saúde em 2004, e internacional, estabelecido pelos CDC dos Estados Unidos em 1993) foi realizada por um único e experiente infectologista, a fim de minimizar a ocorrência de viés de classificação. Uma descrição detalhada do processo de elaboração do banco foi realizada em outra publicação¹⁰.

O conhecimento acumulado sobre a AIDS no atendimento realizado no IPEC por mais de 20 anos, a disponibilidade dos dados detalhados sobre o acompanhamento de indivíduos com sorologia positiva para HIV ou com AIDS e a pouca literatura disponível

no Brasil sobre dados de sobrevida e da evolução da doença, estimulou a realização deste estudo, que é apresentado no formato de artigos.

Sob o título **“Survival of AIDS patients using two cases of definitions, Rio de Janeiro, Brasil, 1986-2003”** o primeiro artigo apresenta a estimativa de sobrevida dos pacientes do IPEC do momento do diagnóstico de AIDS até o óbito. O artigo tem como objetivo comparar a sobrevida desses pacientes quando o diagnóstico foi definido com base no critério internacional CDC, 1993, e quando foi definido com base no critério brasileiro de 2004. Foram avaliados os fatores prognósticos da sobrevida em função do tratamento anti-retroviral (TARV) e profilaxias, controlando por sexo, idade, escolaridade e ano de diagnóstico. Sua maior contribuição advém do fato de evidenciar que a escolha de definição do caso de AIDS interfere diretamente nos resultados obtidos na descrição da sobrevida. Além disso, seus achados mostram uma sobrevida similar a de países desenvolvidos, demonstrando o efeito positivo da política de distribuição de medicamentos adotada pelo Brasil em 1996, a despeito da recomendação inicial do Banco Mundial contrária a esta atitude¹¹.

Os critérios de definição de caso de AIDS tornaram-se cada vez mais abrangentes e sensíveis, passando a considerar os casos mais precocemente, ocasionando um aumento no número de casos¹, e incorrendo num provável aumento da sobrevida, independente de outros fatores^{12 13}. Acrescido do fato da infecção pelo HIV ter evoluído para uma doença crônica, embora, ainda fatal, fez com que os estudos de avaliação da evolução da infecção alterassem o seu foco. Da definição de casos de AIDS, por critérios variáveis, em função do tempo e do lugar, passou a ser mais freqüente avaliar a coorte a partir do início do tratamento, TARV ou HAART.

Por outro lado, o sucesso da terapêutica está intimamente relacionado com a utilização correta dos anti-retrovirais, ou seja, depende da adesão do paciente ao tratamento. A adesão, definida como o cumprimento efetivo da prescrição médica, se coloca no cenário atual como questão fundamental para o prognóstico do paciente. Não considerada no primeiro artigo, a questão da adesão é analisada nos estudos subsequentes.

O segundo artigo constitui-se de uma revisão sistemática que analisa os estudos que investigaram o impacto da adesão no prognóstico dos pacientes HIV/AIDS. Apesar da polêmica em se realizar metanálise em estudos observacionais¹⁴⁻¹⁶, a realização da etapa

inicial do processo, ou seja, a revisão sistemática propriamente dita, não gera controvérsia. A necessidade de reunir e sintetizar um número crescente de publicações sobre um tema de interesse é um dos principais objetivos desse tipo de estudo. A revisão sistemática de estudos científicos, publicados ou não, pode ser caracterizada como um estudo secundário que realiza uma avaliação crítica dos métodos empregados e descreve os resultados obtidos nos estudos originais¹⁷. O processo é iniciado com a busca de todos os estudos relacionados com a questão formulada, explicitando-se na metodologia os critérios de identificação, inclusão e exclusão dos artigos, de forma a ser reproduzível. Os dados dos estudos, transcritos em formulário próprio durante a revisão realizada por pelo menos dois investigadores, são sintetizados, podendo ainda ser sumarizados e analisados a luz de métodos estatísticos (metanálise). Segundo Clarke & Horton¹⁹ as revisões sistemáticas são vitais para a tomada de decisão sobre condutas no tratamento dos pacientes.

O segundo artigo intitulado como **“Revisão sistemática da adesão ao tratamento com anti-retroviral no prognóstico dos pacientes com HIV/AIDS”** analisou trinta e oito artigos que avaliaram o óbito ou outro evento que indicasse a falha do tratamento ou melhora clínica do paciente com AIDS e que fizeram a aferição da adesão. Seguindo todas as premissas dos estudos de revisão sistemática, constitui-se num instrumento de consulta eficaz para o maior conhecimento sobre a adesão no resultado do tratamento do paciente com HIV/AIDS.

O SICLOM - Sistema de Controle Logístico de Medicamentos – é um dos instrumentos que o Ministério da Saúde brasileiro dispõe para executar o programa Nacional de DST/Aids. Este sistema controla o estoque e monitora a distribuição dos medicamentos anti-retrovirais (ARV) em todo o território nacional²⁰. Até setembro de 2008, já havia cadastrado 185.000 pacientes para recebimento das medicações do esquema anti-retroviral, em 635 unidades dispensadoras distribuídas no país. O custo em 2008 foi de, aproximadamente, 1 bilhão de reais²¹. Consta entre seus objetivos possibilitar ações que promovam a adesão do paciente ao tratamento ARV¹⁹. Com os dados deste sistema é possível, de fato, verificar a existência de atrasos entre as dispensas dos medicamentos do esquema em uso e, desta forma, estimar a adesão destes pacientes ao tratamento prescrito. No entanto, somente em 2006, a Farmácia do IPEC passou a utilizar o SICLOM

operacional com regularidade, cadastrando os pacientes e realizando as dispensas de medicamentos.

O terceiro artigo, “**Avaliação da associação entre adesão ao HAART e evolução clínica dos pacientes HIV/AIDS**” avalia o impacto da adesão às terapias anti-retrovirais altamente potentes (HAART) na evolução da doença e na sobrevida, considerando fatores demográficos, sociais, clínicos e epidemiológicos. Para isto, uma vez mais foi utilizado o banco de dados dos pacientes do IPEC. A adesão dos pacientes ao HAART foi a principal variável de interesse, obtida a partir dos dados de dispensas registradas no SICLOM. O desfecho foi a ocorrência de falha terapêutica, considerado como novo episódio de doença definidora de AIDS, falha virológica, falha imunológica ou óbito por causa relacionada a AIDS. Poucos estudos no Brasil têm usado dados de dispensa de medicamentos para avaliação dos resultados do tratamento da AIDS. A principal contribuição deste artigo se deve a avaliação da adesão mensurada a partir de dados de rotina do atendimento da farmácia (SICLOM) e a sua correlação com resultados clínicos.

O estudo como um todo se justifica pela oportunidade de avaliar dados de indivíduos acompanhados em uma instituição de referência, que permitiu esclarecer diferenças observadas em resultados de sobrevida em estudos nacionais e internacionais devido a uso de critérios específicos de definição de casos de AIDS e, por outro lado, avaliar a contribuição da adesão na evolução clínica dos pacientes do IPEC em comparação com os obtidos em outros estudos realizados.

Em suma o presente estudo teve como objetivo avaliar a evolução da AIDS – pelo alcance da supressão viral ou reconstituição imune ou pela ocorrência de doenças oportunistas ou do óbito - a partir do diagnóstico da AIDS e após tratamento anti-retroviral, considerando fatores demográficos, sociais, clínicos e a adesão ao tratamento. Embora os três artigos tenham como proposição a evolução da doença, cada um deles pretendeu responder perguntas específicas, implícitas no objetivo maior e detalhadas a partir dos objetivos específicos que seguem abaixo:

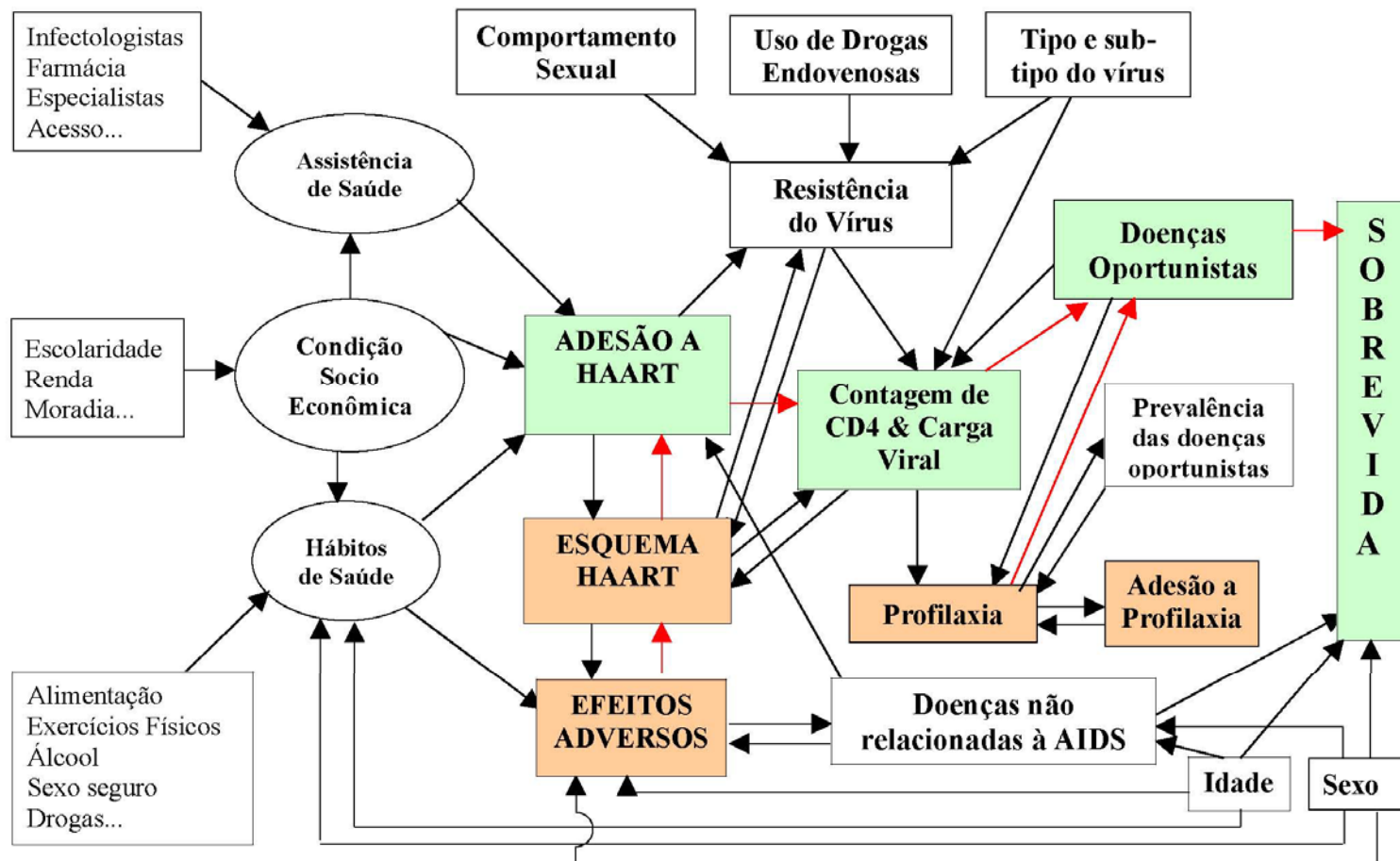
- Comparar os tempos estimados de sobrevidas com casos definidos pelos critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde em 2004 e pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC) em 1993;

- Revisar e sistematizar as evidências sobre o efeito da adesão ao tratamento anti-retroviral (TARV/HAART) no prognóstico dos pacientes com HIV/AIDS;
- Avaliar o impacto da adesão às terapias anti-retrovirais altamente potentes (HAART) na evolução da doença, considerando fatores demográficos, sociais e clínicos.

Assim as diferentes abordagens metodológicas – um estudo de revisão sistemática e dois estudos realizados a partir de dados do prontuário e do SICLOM – e os diferentes aspectos contemplados em relação a aferição da sobrevida propiciaram que, partindo de uma questão comum, cada artigo tenha, a partir de seus métodos e resultados, contribuído de forma distinta para o maior conhecimento e controle da infecção pelo HIV e da AIDS.

Figura 1

MODELO CONCEITUAL – HIV/AIDS Cadeia de Determinação



1º Artigo

Survival of AIDS patients using two cases of
definitions, Rio de Janeiro, Brasil,
1986-2003.

Survival of AIDS patients using two case definitions, Rio de Janeiro, Brazil, 1986–2003

Dayse Pereira Campos^a, Sayonara Rocha Ribeiro^e, Beatriz Grinsztejn^a,
Valdiléa G. Veloso^a, Joaquim Gonçalves Valente^b,
Francisco Inácio Bastos^c, Mariza Gonçalves Morgado^d and
Angela Jourdan Gadelha^b

Background: Recent studies have shown substantial increases in the survival of AIDS patients in developed countries and in Brazil as a result of antiretroviral therapy (ART) and prophylaxis for opportunistic infections. This study compares survival rates using the Brazilian Ministry of Health 2004 and Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 1993 case definitions in a large HIV/AIDS referral centre in Rio de Janeiro.

Methods: Survival after AIDS diagnosis was assessed in a clinic-based cohort of 1415 individuals using the Kaplan–Meier method and Cox proportional hazards models.

Results: There were 393 (88%) deaths from AIDS-related causes and 52 (12%) from unrelated or unknown causes. A total of 205 patients (14%) were lost to follow-up and 765 patients (55%) remained alive until the end of the study. Three-quarters of patients (75%) were still alive 22 months [95% confidence interval (CI) 19–26] after the AIDS diagnosis according to the CDC case definition and 31 months (95% CI 26–36) according to the Ministry of Health case definition. Independent predictors of survival included AIDS defined by CD4 cell count and any use of highly active antiretroviral therapy, with either case definition, and initial stage of the case, with the Ministry of Health case definition.

Conclusion: Survival observed in this reference centre is comparable or longer than other international studies, although the choice of case definition criterion influenced findings. Adoption of the Ministry of Health case definition may enhance the ability to track the use of and outcomes from ART among AIDS patients.

© 2005 Lippincott Williams & Wilkins

AIDS 2005, **19** (suppl 4):S22–S26

Keywords: AIDS, Brazil, case definition, highly active antiretroviral therapy, survival

Introduction

Recent studies have shown that the survival of patients with AIDS in Brazil has been increasing substantially, as observed in developed countries, mainly as a result of the universal access to antiretroviral therapy (ART) [1–4].

Several criteria have been used to define AIDS. Brazil initially used the case definition established by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) USA, but later adopted its own case definition, which combines an assessment of clinical conditions, the presence or absence of defining diseases and immunological status [5]. In accordance with Brazil's revised case definition, Brazilian

From the ^aEvandro Chagas Clinical Research Institute, ^bNational School of Public Health, ^cScience and Technology Information Center, and ^dOswaldo Cruz Institute, Oswaldo Cruz Foundation and the ^eMunicipal Health Department of Rio de Janeiro, STD/AIDS Program, Rio de Janeiro, Brazil.

Correspondence to Dayse Pereira Campos, Av. Brasil, 4365, 21045-900, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.
Tel: +55 21 3865 9621; fax: +55 21 2590 9988; e-mail: dayse@fiocruz.br

Ministry of Health 2004, an AIDS case can be defined by a CD4 cell count below 350 cells/ μ l, a level that corresponds to a status at which ART may be considered.

Most study patients have adopted the CDC case definition [6], but considering Brazil's unique position as a developing country with more than 135 000 patients under ART [7], it becomes relevant to analyse the survival of these patients using both a case definition that enables comparisons with international studies and one adapted to Brazil's specific conditions. The present study makes such a comparison in a referral unit within a large biomedical research centre, the Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), Rio de Janeiro.

Methods

A cohort of AIDS patients was followed at the Evandro Chagas Clinical Research Institute (IPEC-FIOCRUZ) between 1986 and 2002. Cases, defined by either the CDC or Ministry of Health definitions, which progressed to AIDS by 31 December 2003, were considered for the present analysis. Individuals less than 13 years of age or with less than 15 days of follow-up were excluded from the analysis.

The outcome studied was death from an AIDS-related cause. Survival was calculated as the time elapsed from the date of AIDS diagnosis until the date of death or the last attendance. Deaths from causes unrelated to AIDS, cases with loss of follow-up, and individuals who stayed alive until the end of the study period were censored at the last date documented to be alive.

The following covariates were considered: sex; education level; age at AIDS diagnosis; exposure category [8]; initial stage of disease; prophylaxis for opportunistic infections; initial and last ART; and the period when the diagnosis was made. The clinical stage of disease at the first visit was classified as AIDS and non-AIDS. For individuals who presented with more than one defining condition, a hierarchy was established such that the immunological status had primacy over the defining disease, and disease over the Ministry of Health scoring.

ART use was categorized as: monotherapy; combined therapy, when two or more nucleoside reverse transcriptase inhibitors were used; and highly active antiretroviral therapy (HAART), when at least one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor or protease inhibitor was used. The category 'without therapy' comprised those who died or were lost to follow-up before 1990, had no indication for therapy, or refused treatment. The period of diagnosis was categorized in relation to when antiretroviral drugs and HAART therapy were first

available: up to 1990 (before ART), 1991–1995 (mono/double therapy), and from 1996 onwards (HAART).

The survival functions were described and compared using the probabilities of survival for 1 and 5 years after AIDS diagnosis, using the Kaplan–Meier method and the log rank test [9]. The Wald test was used to define the variables to be entered into the Cox model. The stepwise method was used to fit the model, assessing the maximum likelihood in each step [10].

Results

Subjects included 1415 cases diagnosed up to 31 December 2003. Of these, 445 patients (31%) died, 205 (14%) were lost of follow-up, and 765 (55%) were alive as of the end of the study. Of the cases that progressed to death, 393 (88%) were AIDS-related and 52 (12%) were from unrelated or unknown causes. The mean age at the baseline was 35 years. There were 468 female cases in the study (33%). The majority of the patients had less than 8 years of education.

The Ministry of Health case definition identified 289 cases that did not meet the CDC criteria. The opposite happened in only 16 cases.

Three-quarters of patients (75%) were still alive 22 months [95% confidence interval (CI) 19–26] after AIDS diagnosis according to the CDC case definition and 31 months (95% CI 26–36) according to the Ministry of Health case definition. Because the vast majority of AIDS patients were still alive at the study end, it was not possible to estimate the median length of survival using either case definition (Fig. 1).

In bivariate analysis, using either case definition: female sex; absence of baseline clinical syndrome; AIDS case definition via immunological status; prophylaxis for tuberculosis, pneumocystosis and toxoplasmosis; any use of HAART; and diagnosis after 1995 were predictors of longer survival.

In multivariate analysis, the absence of a baseline clinical syndrome and any use of HAART were predictors of longer survival for both case definitions. For the Ministry of Health criteria, the initial stage of the case was also identified as a predictor of longer survival (Table 1).

Discussion

The study highlights a substantial increase in survival after the introduction of HAART. Among international studies, the greatest survival encountered in recent years

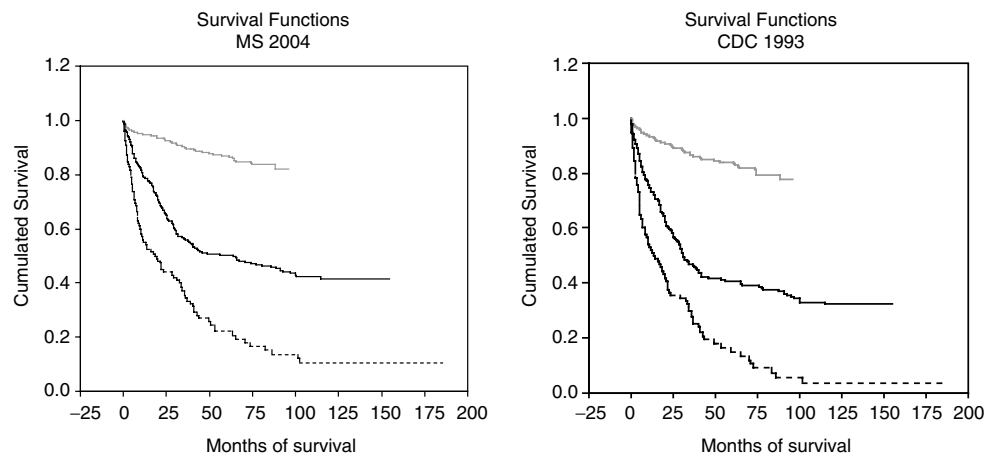


Fig. 1. Survival function for the AIDS cases according to Centers for Disease Control and Prevention 1993 and Brazilian Ministry of Health 2004 case definitions for period of diagnosis. Evandro Chagas Clinical Research Institute. Rio de Janeiro, Brazil, 1986–2003. CDC, Centers for Disease Control and Prevention; MS, Brazilian Ministry of Health. (—) 1996 and onwards, (---) 1991 to 1995, (· · ·) up to 1990.

comes from the study by Dore *et al.* [11], in Australia, with cases defined between 1993 and 2000, using the CDC case definition. For patients diagnosed in 1993/1995, the median survival was estimated as 20 months and 40 months for the period 1996/2000. Our findings compare favourably.

Recent studies [2,3] have already given evidence of a substantial increase in the estimated survival of individuals living with AIDS in Brazil. However, comparing the two definitions, longer survival was shown by the Ministry of Health than by the CDC criteria. These findings may be explained, partly, by using a CD4 cell cut-off of 350 cells/ μl in the Ministry of Health case definition rather than 200 cells/ μl , as in the CDC case definition.

The absence of a baseline clinical syndrome and any use of HAART were shown to be associated with a greater probability of survival for both case definitions, but the initial stage of the case was found to be associated with survival only when the Ministry of Health case definition was considered.

We believe that the longer survival found in the present study, in relation to previous Brazilian studies, is mainly caused by the continuous improvement in the types and delivery of treatment. We also believe that the longer survival is partly the result of the excellence of care at the study institution. On the other hand, the findings do not seem to be associated with the initiation of antiretroviral drugs at earlier stages of immunodepression. Recent studies suggest that initiating ART at this level does not impact survival [12] as much as the effective use of antiretroviral drugs. Unfortunately, the study did not appraise antiretroviral adherence.

In the present study, the longer survival initially found for women did not remain significant in the multivariate analysis. The apparent improved survival may have been confounded by the increase in the numbers of cases among women in recent years, when the use of combined therapy or HAART and prophylaxis for opportunistic infections came into common use. Similar results were found in a study conducted in the USA in 2001 [4].

For both criteria utilized, the defining condition for AIDS determined significant differences in survival, with longer survival for cases defined by immunological status. Corroborating other studies [4,12,13], the present results suggest that early follow-up, with cases defined by immunological status rather than disease allows for the timely identification of indications to initiate therapies and prophylaxis and therefore longer survival.

Survival was significantly greater for patients who had had prophylaxis for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, tuberculosis and toxoplasmosis for both case definitions. Similar results have been found in other studies conducted in Brazil that evaluated prophylaxis for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia [3,14–16].

We observed a temporal increase in survival over time in bivariate analysis. Compared with the period after 1996, the risk of death was more than ninefold for cases diagnosed up to 1990, and fourfold for the period 1991–1999, for both case definitions. These results agree with those of other authors [3,4,11,17–19]. The period of diagnosis was not included in the final multivariate model because of its collinearity with the treatment using antiretroviral drugs.

Table 1. Absolute frequency, description of the survival function, unadjusted and adjusted hazard ratio for the co-factors considered for AIDS patients, defined by the Centers for Disease Control and Prevention 1993 and Brazilian Ministry of Health 2004 criteria. Evandro Chagas Clinical Research Institute. Rio de Janeiro, Brazil. 1986–2003.

Variable	Cases		Probability				Unadjusted hazard ratio		Adjusted hazard ratio (95% CI)	
	CDC <i>n</i>	MS <i>n</i>	1 year		5 years		CDC	MS	CDC	MS
			CDC	MS	CDC	MS				
Cohort	1126	1399	0.82	0.85	0.61	0.67				
Sex							<i>P</i> < 0.00	<i>P</i> < 0.00		
Female	344	465	0.84	0.88	0.70	0.76	1.00	1.00		
Male	782	934	0.81	0.84	0.57	0.62	1.45	1.62		
Age at time of diagnosis							<i>P</i> > 0.30	<i>P</i> > 0.50		
Less than 35 years	529	686	0.82	0.86	0.60	0.67	1.00	1.00		
35 years or over	597	713	0.81	0.85	0.62	0.67	0.95	1.06		
Education							<i>P</i> > 0.13	<i>P</i> > 0.21		
Up to 8 years	615	735	0.80	0.83	0.61	0.66	1.17	1.26		
9 or more years	470	618	0.86	0.89	0.63	0.70	1.00	1.00		
Category of exposure							<i>P</i> > 0.40	<i>P</i> > 0.25		
Blood	95	112	0.78	0.79	0.61	0.61	0.99	1.20		
Sexual	770	964	0.81	0.86	0.59	0.66	1.00	1.00		
Initial classification							<i>P</i> < 0.02	<i>P</i> < 0.00		
Non-AIDS ^a	552	831	0.85	0.90	0.65	0.74	1.00	1.00	1.00	
AIDS	574	568	0.79	0.78	0.57	0.57	1.37	1.96	1.83 (1.10–3.06)	
Case definition							<i>P</i> < 0.00	<i>P</i> < 0.00		
Immunological status ^a	601	895	0.93	0.97	0.73	0.82	1.00	1.00	1.00	1.00
AIDS-defining disease	525	300	0.69	0.76	0.47	0.5	2.53	3.87	2.09 (1.26–3.48)	2.03 (1.14–2.63)
Scoring	–	204		0.59		0.40	–	4.63		1.60 (0.79–3.26)
Recommended prophylaxis							<i>P</i> > 0.30	<i>P</i> > 0.30		
Tuberculosis										
Administered	146	190	0.76	0.81	0.56	0.65	1.00	1.00		
Not administered	51	64	0.71	0.75	–	–	1.00	1.00		
PCP							<i>P</i> < 0.02	<i>P</i> < 0.03		
Administered	716	894	0.85	0.88	0.64	0.7	1.00	1.00		
Not administered	174	214	0.79	0.83	0.57	0.63	1.36	1.34		
Toxoplasmosis							<i>P</i> < 0.03	<i>P</i> < 0.01		
Administered	471	589	0.85	0.87	0.64	0.69	1.00	1.00		
Not administered	90	109	0.77	0.83	0.60	0.67	1.48	1.55		
Initial antiretroviral therapy							<i>P</i> < 0.00	<i>P</i> < 0.00		
No therapy	210	268	0.39	0.42	0.08	0.13	17.60	18.45		
Monotherapy	414	489	0.84	0.89	0.51	0.59	4.60	4.47		
Combined	183	258	0.96	0.97	0.85	0.89	1.23	1.10		
HAART	319	384	0.95	0.96	0.85	0.88	1.00	1.00		
Last antiretroviral therapy							<i>P</i> < 0.00	<i>P</i> < 0.00		
No therapy	210	268	0.39	0.42	0.06	0.13	19.78	21.20		
Monotherapy	154	168	0.65	0.70	0.05	0.62	15.54	18.11	18.40 (10.15–33.20)	18.88 (10.34–34.45)
Combined	72	109	0.79	0.89	0.26	0.49	6.93	4.95	9.03 (4.54–17.65)	6.40 (3.20–12.80)
HAART ^a	690	854	0.97	0.98	0.87	0.90	1.00	1.00	1.00	1.00
Period of diagnosis							<i>P</i> < 0.00	<i>P</i> < 0.00		
Up to 1990	142	181	0.51	0.54	0.14	0.21	9.67	10.15		
1991–1995	356	438	0.73	0.79	0.41	0.50	4.56	4.65		
1996 and onwards	628	780	0.93	0.95	0.84	0.86	1.00	1.00		

CDC, Centers for Disease Control and Prevention; CI, confidence interval; HAART, highly active antiretroviral therapy; MS, Brazilian Ministry of Health; PCP, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia;

^aReference category.

Our study did not examine survival from HIV diagnosis on. Survival expectations from this point should be longer because the use of treatment before diagnosis is likely to lengthen the time to AIDS. However, AIDS achieved after the initiation of treatment may be associated with severe immunosuppression and treatment failure and therefore shortened survival time after AIDS. Our study population may not be typical of other areas of Brazil. To the extent that a higher quality of care may be delivered to this population, survival may be better than elsewhere.

The present findings reinforce the importance of stimulating qualified medical assistance at an early stage, with the utilization of antiretroviral and prophylactic therapy and close monitoring. It is also important to emphasize that the choice of criteria for case definition directly impacts on the results obtained. The simultaneous use of the CDC and Ministry of Health case definitions provided evidence of distinct survival lengths and allowed comparisons with international studies.

Acknowledgements

The authors would like to thank Willi McFarland for his comments on a previous version of this manuscript, and Keyla Marzochi, Richard Moore, Luiz Alberto Matzenbacher, Claudio Vieira Lisboa, Eliane Berinqué Braga, Evilim Jashar, Kátia Valente, Cláudia Codeço, Carolina Bandeira, Dayvison Francis Freitas, Alzeny Gusmão Macedo, Ione Nascentes, Tiago de Souza Bandeira, Bruno Castelo Branco, Tatiana Nascimento, Márcio Jablonka, Renato de Noronha da Cunha, and Ieda Ramos.

Sponsorship: This study was funded by STD/AIDS Coordination Office, Ministry of Health (project no. 914/BRA/59, UNESCO, FENSPTec no. 99047).

References

- Fonseca LA, Reingold AL, Casseb JR, Brígido LF, Duarte AJ. **AIDS incidence and survival in a hospital-based cohort of asymptomatic HIV seropositive patients in São Paulo, Brazil.** *Int J Epidemiol* 1999; **28**:1156–1160.
- Guerreiro MF, Kerr-Pontes LRS, Mota RS, Marcondes CF Jr, Tavora FF, Caminha I. **Survival of adult AIDS patients in a reference hospital of a metropolitan area in Brazil.** *Revista de Saúde Pública* 2002; **36**:278–284.
- Marins JR, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES, Barbosa AA, et al. **Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients.** *AIDS* 2003; **17**:1675–1682.
- Lee ML, Karon MJ, Selik R, Neal JJ, Fleming PL. **Survival after AIDS diagnosis in adolescents and adults during the treatment era, United States 1984–1997.** *JAMA* 2001; **285**:1308–1315.
- Brazil. Ministry of Health in Brazil. National DST/AIDS program. *AIDS cases definition criteria in adults and children.* Manuals Series, 60. 2004.
- US Department of Health Human Services, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). **Impact of expanded AIDS surveillance case definition on AIDS case reporting.** *MMWR* 1993; **16**:308–311.
- Brazil. Ministry of Health in Brazil. National DST/AIDS program. *Brazilian AIDS profile and government goals for epidemic control.* 2003; p. 3.
- UNAIDS. The Joint United Nations Programs on HIV/AIDS. *Abstracts of the UNAIDS 3rd Meeting of the Latin America and Caribbean Epidemiological Network.* 1999; pp. 12–14.
- Kleinbaum DG. *Survival Analysis – A self-learning text.* Statistics in the health sciences. New York: Springer-Verlag. 1997.
- Cox DR. **Regression models and life-tables.** *J Roy Statistical Soc Series B* 1972; **34**:187–202.
- Dore GJ, Li Y, McDonald A, Ree H, Kaldor JM. **Impact of highly active antiretroviral therapy on individual AIDS – defining illness incidence and survival in Australia.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; **29**:388–395.
- Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O’Shaughnessy MV, Montaner JSG. **Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350 × 10⁹ cells/l.** *Ann Intern Med* 2003; **139**:810–816.
- CASCADE. **Changes in the uptake of antiretroviral therapy and survival in people with known duration of HIV infection in Europe: results from CASCADE.** *Br HIV Assoc HIV Med* 2000; **1**:224–231.
- Santoro-Lopes G, Harrison LH, Moulton LH, Lima LA, Pinho AM, Hofer C, Schechter M. **Gender and survival after AIDS in Rio de Janeiro Brazil.** *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; **19**:403–407.
- Detels R, Muñoz A, McFarlane G, Kingsley LA, Margolick JB, Giorgi J, et al. **Effectiveness of potent anti-retroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. Multicenter AIDS cohort study investigators.** *JAMA* 1998; **280**:1497–1503.
- Brockington A, Scott GR. **Trends in survival of HIV infected patients attending the Department of Genito-Urinary Medicine. Royal Infirmary of Edinburgh.** *Scot Med J* 1997; **42**:114–115.
- Dworkin MS, Hanson DL, Navin TR. **The adult and adolescent spectrum HIV survival of patients with AIDS, after diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia, in the United States.** *J Infect Dis* 2001; **183**:1409–1412.
- Amundsen EJ, Fekjaer H. **Progression to AIDS slowed even more after the first two years with highly active antiretroviral therapy.** *Scand J Public Health* 2003; **31**:312–318.
- Li Y, McDonald AM, Dore GJ, Kaldor JM. **Improving survival following AIDS in Australia. National HIV Surveillance Committee.** *AIDS* 2000; **14**:2349–2354.

2º Artigo

Revisão sistemática da adesão ao tratamento
com anti-retroviral no prognóstico dos pacientes
com HIV/AIDS.

Resumo

Introdução: O melhor prognóstico observado na evolução da infecção pelo HIV nas últimas décadas tem sido atribuído ao uso da terapia anti-retroviral (TARV) em combinações mais potentes (HAART), associada com a profilaxia de doenças oportunistas. O tratamento porém tem características que dificultam a adequada adesão. **Objetivo:** Revisar e sistematizar as evidências sobre efeito da adesão ao tratamento no prognóstico dos pacientes HIV/AIDS. **Método:** Foi realizada busca nas bases de dados Medline e Lilacs usando os termos AIDS, HIV, adesão, sobrevida, mortalidade, resposta e seus correspondentes em inglês e espanhol. Foram incluídos estudos que avaliaram a ocorrência de desfechos relevantes na evolução da AIDS em função da adesão ao tratamento. **Resultados:** Foram selecionados 38 dos 466 artigos localizados. O nº de pacientes avaliados nos estudos variou entre 76 e 16.198, com mediana de 1.060. A maioria dos artigos analisou pacientes virgens de tratamento (76%) e usou dados da farmácia como fonte de dados sobre adesão (58%). A entrevista foi usada em 15 artigos (39%) e, em 6, contador de pílulas (16%). O prontuário foi a principal fonte dos dados de progressão da doença e óbito. Entre 20% e 91% dos pacientes analisados tiveram adesão $\geq 75\%$, avaliados por diversos métodos e períodos de tempo. Ocorreram 12,2 falhas em 100 pacientes aderentes contra 18,5 entre os não aderentes. O tempo mediano para a progressão da AIDS (novo episódio de doença definidora ou óbito) oscilou de 30 a 89 meses, favorável aos pacientes aderentes. A probabilidade de morte dos pacientes não aderentes foi significativamente maior e a diferença aumentou com o tempo de tratamento. A hazard ratio (HR) da falha terapêutica dos não aderentes variou de 1,8 a 4,3, enquanto a HR para alcançar a supressão viral variou de 4,3 a 16,7 para os pacientes aderentes em relação aos não aderentes. Para os pacientes não aderentes à TARV a HR do óbito variou entre 1,1 e 2,9. Para os pacientes não aderentes ao HAART, esse risco variou entre 1,1 e 4,8. **Conclusão:** A adesão ao TARV e HAART nos diversos matizes considerados na literatura mostrou-se um preditor importante dos desfechos nas suas múltiplas representações no acompanhamento dos pacientes, independente do estadiamento clínico, CD4 e carga viral basais e uso prévio de tratamento.

Palavras-chave: Revisão sistemática, AIDS, anti-retroviral, HAART, adesão, sobrevida.

Systematic review of adherence to antiretroviral treatment in the prognosis of patients with HIV/AIDS

Abstract

Background: The best prognosis observed in HIV infection evolution in the last decades has been attributed to the use of antiretroviral therapies (ART) and more powerful combinations (HAART), associated with prophylaxis of opportunistic diseases. The treatment however presents features that make the appropriate adherence difficult. **Objectives:** To review the scientific evidence on the effect of adherence to antiretroviral therapy in the prognosis of patients with HIV/AIDS using systematic review. **Methods:** Medline and LILACS database were searched using the keywords AIDS, HIV, adherence, survival, mortality, outcome and their equivalents in Portuguese and Spanish. Studies that assessed the occurrence of relevant selected outcomes of AIDS attributable to adherence to treatment were included. **Results:** Thirty-eight out of 466 located articles were selected. The number of patients assessed in the studies ranged between 76 and 16,198, with median of 1,060. The majority of articles evaluated treatment-naïve patients alone (76%), and used pharmaceutical records as a source of data on adherence. Patient interview was used in fifteen studies and pill count in six. The main source of AIDS progression and mortality data came from patients records. Among analyzed patients, 20% through 91% adhered to treatment ($\geq 75\%$), assessed by several methods and periods of times. There were 12.2 failures per 100 adherent patients and 18.5 per non-adherent patients. The median time to AIDS progression (new episodes of AIDS defining disease or death) ranged from 30 through 89 months, in favor of patients who adhered. Non-adherent patients were more likely to die than patients who adhered and the difference increased over time. Estimated hazard ratio (HR) of treatment failures ranged from 1.8 through 4.3 for non-adherent patients compared to patients who adhered, whereas HR to achieve viral suppression ranged from 4.3 to 16.7 for patients who adhered compared to non-adherent ones. Death HR for non-adherent patients to ART was significantly higher and ranged from 1.1 through 2.9. The same risk for non-adherent patients to HAART ranged between 1.1 and 4.8. **Conclusion:** In all outcomes evaluated, the risk for non-adherent patients was significantly higher both to ART and to HAART, regardless of clinical stage, basal CD4 and viral load and previous treatment.

Keywords: Systematic review, AIDS, antiretroviral, HAART, adherence, survival.

1. Introdução

O conhecimento sobre o vírus da imunodeficiência humana (VIH/HIV) e a síndrome decorrente – síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA/AIDS) – avançou da ausência de qualquer terapêutica para a monoterapia com zidovudina (AZT), associada à profilaxia das doenças oportunistas¹, seguido pela terapia combinada e, posteriormente, pela terapia anti-retroviral de alta potência (HAART)². Esses sucessivos progressos no âmbito da terapia anti-retroviral, especialmente na era HAART, determinaram uma substancial melhora na qualidade de vida³ e um importante aumento da sobrevida das pessoas vivendo com HIV/AIDS⁴⁻¹².

O uso dos anti-retrovirais no tratamento da AIDS tem como principal objetivo a recuperação do sistema imunológico do paciente, comprometido pelo HIV, evitando assim a progressão da doença, a ocorrência de infecções oportunistas e a morte¹³. O benefício de uma terapia eficaz é associado ao seu uso efetivo e ininterrupto e se reflete na supressão viral e conseqüente reconstituição imunológica^{14 15}. O alto custo do tratamento da AIDS que inclui TARV (terapia anti-retroviral, constituída de um ou mais medicamentos, incluindo a HAART), profilaxias, atendimento médico especializado, exames complementares onerosos e controle de complicações clínicas decorrentes do uso da TARV fazem com que muitas pessoas em diversos países não tenham total acesso às melhoras evolutivas no tratamento da doença^{8 16 17}. No Brasil, onde a distribuição dos TARV é gratuita e o programa de controle da doença é considerado como referência mundial, estudos mostraram que a mortalidade e a sobrevida tiveram significativas melhoras^{4 6 7 12 18-20}, similares a de países desenvolvidos^{9 21-23}. No entanto, para garantir a eficácia dos esquemas terapêuticos é fundamental que o paciente tenha adesão quase perfeita ao tratamento²⁴.

Atualmente a terapia anti-retroviral de alta potencia é composta por no mínimo duas drogas e o paciente geralmente toma de 2 a 15 comprimidos por vez, 2 a 3 vezes por dia²⁵. A associação inversa entre o número de tomadas diárias e a taxa de adesão foi verificada por Claxton et al.²⁶ em uma revisão sistemática de 76 estudos que avaliaram a adesão ao tratamento de diversas doenças. Recentemente, com o desenvolvimento de novas classes de medicamentos e a composição dos ARV usuais em uma única apresentação, tem sido possível tornar a posologia mais adequada à rotina dos pacientes, favorecendo a adesão²⁷.

Para avaliar a eficácia da TARV têm sido utilizados os estudos observacionais longitudinais, uma vez que são os melhores para estabelecer o prognóstico de uma doença²⁸, seja pela resposta imunológica - aumento na contagem de células T CD4²⁹, seja pelo alcance da supressão viral - carga viral (CV) indetectável²⁹. Aspectos desfavoráveis da evolução da doença, como a ocorrência do óbito ou de falha terapêutica (falha clínica, viral ou imunológica) também demonstram a eficácia do TARV nestas coortes^{29 30}. No entanto, a maioria dos estudos realizados considerou apenas a indicação do uso da TARV/HAART e não o seu uso efetivo ou a adesão ao tratamento.

No tratamento da AIDS, que envolve mudanças nos hábitos alimentares e no comportamento sexual, é improvável que se encontre 100% de adesão, mesmo com o acesso universal aos medicamentos no país^{14 31} e, sobretudo devido a cronicidade da doença já que, nas doenças crônicas de maneira geral, a taxa de adesão varia entre 43 e 78%³². Além disso, os antiretrovirais disponíveis atualmente causam diversos efeitos colaterais, possuem interação com outros agentes e são de uso contínuo, com perfil farmacocinético que exige uma ou mais tomadas diárias e muitos medicamentos e comprimidos ao dia. Estas características interferem na adesão dos pacientes ao tratamento³³.

Uma adesão inadequada, além de aumentar a morbidade e a mortalidade por AIDS, traz o risco de disseminação de resistência viral, com graves conseqüências para a saúde pública^{32 34 35} e prejuízos para a política de saúde, que fornece medicamentos de elevado custo, mas que se tornam ineficazes¹⁴.

Vários métodos e técnicas têm sido desenvolvidos para avaliar a adesão ao tratamento em doenças crônicas, incluindo HIV/AIDS. Os mais utilizados são: 1) relatos dos pacientes 2) dados dos prontuários 3) registros da farmácia, 4) dosagem do nível sérico ou urinário das drogas, 5) contagem, manual ou eletrônica, das pílulas consumidas e 6) resultados laboratoriais – supressão viral ou recuperação imunológica³². Todos os métodos apresentam vantagens e desvantagens e nenhum pode ser considerado padrão-ouro³².

Os relatos dos pacientes têm como vantagens a simplicidade e baixo custo e como principal desvantagem a possibilidade de ocorrência de viés de memória^{31 32}. A complementação de entrevistas com dados dos prontuários pode aumentar a fidedignidade¹⁴. Paterson et al.¹⁵ utilizaram contagem eletrônica das pílulas consumidas ao longo de três meses, para mostrar a relação direta entre os níveis de adesão e a supressão viral. Esse método, no entanto, pode alterar o comportamento habitual do paciente quanto ao uso do medicamento³⁶. Registros dos medicamentos dispensados pela farmácia

hospitalar têm sido utilizados para medir a adesão em estudos de doenças crônicas em geral^{37 38} e na AIDS em particular^{24 39-41}, com resultados coerentes. Um estudo conduzido na Itália com 171 pacientes utilizou o auto-relato, confirmando-os com os registros da farmácia hospitalar⁴². Lignani et al.⁴⁰ acessaram dados da farmácia hospitalar associados ao auto-relato do paciente complementado por um diário. A dosagem urinária das medicações prescritas foi avaliada para a verificação da adesão por Eldred et al.⁴³. Uma forma indireta de avaliar a adesão ao tratamento foi utilizada por Mocroft et al.⁴⁴, com a verificação da evolução da contagem de células CD4 e da carga viral. O prontuário médico tem sido a única fonte de dados em vários estudos²², mas as limitações desta fonte secundária tornam necessária a complementação dos dados para melhora da sua qualidade.

Grande parte dos autores considera, como percentual mínimo, 80% de utilização da medicação prescrita, sem haver, entretanto, consenso^{45 46}. Nemes et al.⁴⁷ utilizaram o nível de 80%, enquanto Paterson et al.¹⁵ consideraram como altamente aderentes apenas os pacientes com utilização de 95% ou mais da medicação prescrita. Carvalho et al.¹⁴ avaliaram a adesão para os dois níveis, 80 e 95%. No estudo de Parruti et al.⁴², a alta adesão foi considerada igual ou superior a 90%.

Muitos estudos de adesão ao tratamento da AIDS visam descrever o perfil do paciente aderente e não aderente, para tentar identificar indivíduos com alta probabilidade de não adesão, a fim de indicar a necessidade de uma abordagem mais adequada para fazê-los aderir ao tratamento^{40 48}. Entretanto, o nível de adesão necessário para obter um melhor prognóstico não está bem estabelecido para a TARV em geral⁴⁵.

Estudos de adesão sem avaliação dos resultados alcançados, tais como resposta imunológica, supressão viral ou tempo de sobrevida, pouco contribuem para o estabelecimento de níveis adequados de adesão. O uso de TARV/HAART explica quase totalmente o melhor prognóstico em estudos que avaliaram a mortalidade ou a sobrevida do diagnóstico da AIDS ao óbito^{4-7 9-12}, ou do início do tratamento à evolução para AIDS ou óbito⁴⁹. No entanto, o nível de adesão ao tratamento dos pacientes e a relação com os resultados alcançados têm sido avaliado somente recentemente e em poucos países. O objetivo deste estudo foi revisar e sistematizar as evidências sobre o efeito da adesão ao tratamento anti-retroviral (TARV/HAART) na evolução da infecção pelo HIV.

2. Método

O estudo consistiu de revisão sistemática de artigos publicados que avaliaram a associação da progressão da infecção pelo HIV com a adesão dos pacientes ao tratamento com anti-retrovirais, conforme as etapas descritas a seguir.

2.1 Identificação dos artigos

Para a identificação dos estudos de interesse foram utilizados os unitermos em português, inglês e espanhol, com a seguinte estratégia de busca: (Adesão ou aderência) e (AIDS ou HIV) e (sobrevivida ou mortalidade ou prognóstico ou resposta). Em função dos resultados destas buscas foram realizadas buscas complementares com os termos: (Adesão ou aderência) e (AIDS ou HIV) e (Risco relativo ou Odds ratio) e morte.

Foram pesquisadas as bases de dados Medline e Lilacs entre novembro de 2005 e julho de 2008 e realizada busca manual nas referências dos artigos localizados nas bases. Nesta fase, não houve restrição de idioma.

2.2 Critério de inclusão e exclusão de artigos

Foram incluídos artigos publicados a partir de 1990 (ano no qual a TARV se tornou disponível) procedentes de estudos observacionais, com avaliação de pacientes HIV positivos, de ambos os sexos, em uso de anti-retroviral, com ou sem tratamento prévio. Artigos publicados em português, inglês, espanhol, italiano ou francês foram avaliados. Os desfechos considerados foram: ocorrência de óbito ou outro evento que indicasse resultado/falha do tratamento ou evolução clínica. Artigos sem aferição de adesão ou sem cálculo de medidas de associação do uso de TARV e a ocorrência dos desfechos considerados foram excluídos (Figura 1).

2.3 Seleção dos artigos

A partir da relação de artigos localizados e seus respectivos resumos, uma avaliação inicial foi realizada por um pesquisador, sendo descartados nessa fase os que claramente não atendiam aos critérios de inclusão estabelecidos. Os estudos restantes foram avaliados pela leitura do texto completo por dois pesquisadores de forma independente, com o objetivo de avaliar a pertinência da sua inclusão neste estudo. Em caso de discordância, aprofundou-se a discussão até o consenso.

2.4 Extração das informações

Para a avaliação dos artigos foi utilizado um formulário elaborado para este fim (Anexo 2), preenchido de forma independente por dois pesquisadores, com registro dos dados de interesse dos estudos: definição operacional de adesão, fonte de dados sobre a

adesão do paciente ao tratamento, número de pacientes avaliados, desfecho avaliado, início da contagem do tempo para ocorrência do desfecho avaliado. Os estudos foram descritos segundo as categorias de proporção de adesão que foram definidas como satisfatórias pelos autores (de 75% a 100%). As medidas de efeito avaliadas no estudo foram a *hazard ratio*, risco relativo e *odds ratio* para desfechos intermediários e óbito, e outros indicadores de mortalidade.

3. Resultados

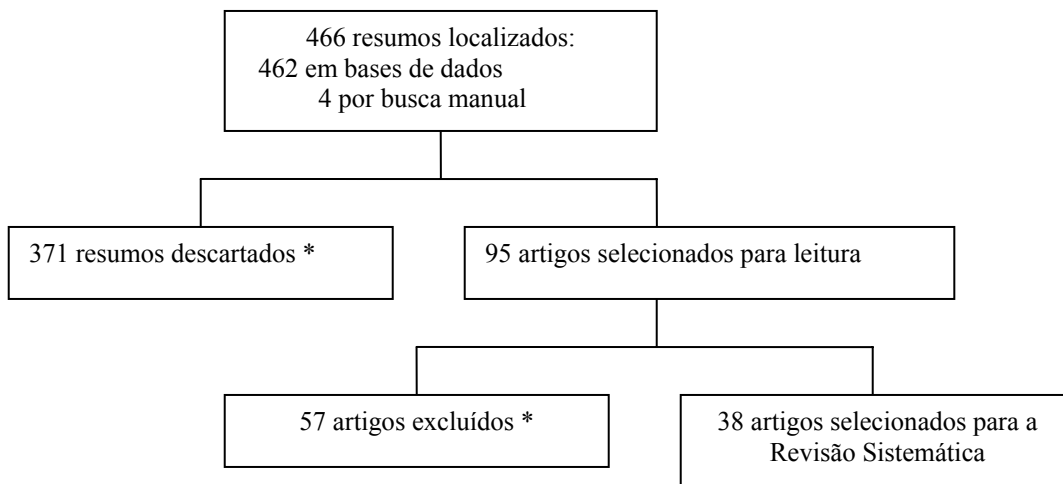
3.1 Artigos localizados

Foram localizados 466 artigos: 462 nas bases de dados usando os termos definidos e os restantes foram obtidos nas referências dos artigos selecionados na primeira fase. Deste total, 367 estudos foram excluídos após a leitura dos resumos e quatro, cujos resumos não estavam disponíveis, foram descartados pelo título e/ou pela classificação da base. Em 95 estudos foi necessária a leitura dos artigos completos para a sua classificação (Figura 1). Destes, foram selecionados para a revisão sistemática 38 artigos que avaliaram a progressão da doença após o início do tratamento – resposta imunológica ou virológica, ocorrência de óbito ou tempo até a ocorrência do óbito – e a adesão ao tratamento com antiretrovirais. Assim, no total, 428 artigos foram excluídos: 471 na fase anterior e 57 após a leitura.

O motivo mais freqüente da exclusão dos 428 estudos foi a ausência de avaliação de adesão à TARV em estudos quantitativos. Também foram excluídas revisões, editoriais e outros tipos de avaliações qualitativas (Quadro 1).

Seis revisões sistemáticas que usaram os termos da busca foram localizadas, tendo sido realizadas entre 1999 e 2007. No entanto, nenhuma delas realizou avaliação equivalente ao que propõe o presente estudo, de forma a ser possível incluir os artigos localizados pelos autores.

Figura 1 – Processo de seleção dos artigos



Quadro1- Quantidade de artigos excluídos por motivo da exclusão

* Motivo de exclusão	Nº
Quantitativo sem avaliação de adesão a TARV	106
Revisão, editorial, resultado de programas ou guia de recomendações	104
Laboratorial	64
Não AIDS	51
Qualitativo	27
Quantitativo – só avaliação de adesão (sem mortalidade ou sobrevida)	24
Ensaio Clínico	18
Relato de Caso(s)	10
Revisão Sistemática	6
Avaliação do tempo até a não adesão	3
Avaliação da sobrevida apenas para pacientes não aderentes	2
Outro motivo	13
Total	428

Entre os artigos excluídos havia três avaliações do tempo decorrido entre o início do tratamento até o paciente ser considerado não aderente ao mesmo^{50 51 52}. Dois estudos foram descartados por avaliarem apenas pacientes previamente tratados e que não apresentaram adesão ao tratamento utilizado^{53 54}.

Os outros motivos que levaram a desconsiderar desta análise os 13 estudos (Quadro 1) foram relacionados aos seus objetivos: três avaliações de profissionais de saúde; três sobre metodologias de estudos em AIDS, duas simulações matemáticas; dois estudos de esquema de vacinação para pacientes com AIDS; uma avaliação de estatísticas

hospitalares; uma avaliação da saúde bucal dos indivíduos HIV ou com AIDS; e um estudo sobre a legislação de sepultamento de pacientes com AIDS nos Estados Unidos. Nenhum artigo foi excluído pelo idioma da publicação.

3.2 Artigos selecionados

Os trinta e oito artigos selecionados foram publicados entre 2000 e 2008, avaliando pacientes diagnosticados entre 1989 e 2004. Trinta e seis deles estavam disponíveis em inglês e dois em espanhol. Esses artigos foram elaborados em onze países. Trinta artigos (79%) foram elaborados em países desenvolvidos, quatro em países em desenvolvimento e quatro em países subdesenvolvidos. A maioria dos artigos foi elaborada no Canadá (39%)⁵⁴⁻⁶⁹, e os restantes foram assim distribuídos: oito nos Estados Unidos⁷⁰⁻⁷⁴⁷⁵ ¹⁵, quatro na Espanha⁷⁶ ⁷⁷ ⁷⁸ três na África do Sul⁷⁹⁻⁸¹, dois na França⁸² ⁸³, um artigo no Brasil⁸⁴, Holanda⁸⁵, Quênia⁸⁶, Senegal⁸⁷, Uganda⁸⁸ e Zâmbia⁸⁹.

Todos os quinze artigos produzidos no Canadá analisaram os dados dos pacientes da Coorte “HAART Observational Medical Evaluation and Research - Homer” de British Columbia⁵⁵⁻⁶⁹, e foram conduzidos pelo mesmo grupo de pesquisadores, mas que avaliaram diferentes aspectos ou desfechos. Dois dos artigos realizados nos Estados Unidos analisaram pacientes da coorte “Veterans Affairs”¹⁵ ⁷⁵, e outros dois artigos foram resultados de análises da coorte “Women’s Interagency HIV Study - WIHS”⁷² ⁷¹. Dessa forma, os trinta e oito artigos representavam apenas 22 estudos, mas que analisaram os dados observando diferentes aspectos ou desfechos.

Vinte e seis artigos (68%) analisaram coortes prospectivas de pacientes HIV positivos ou com AIDS¹⁵ ⁵⁵⁻⁶⁹ ⁷¹ ⁷² ⁷⁵ ⁷⁷ ⁸⁰ ⁸² ⁸³ ⁸⁷⁻⁸⁹. Entretanto, em função das várias análises na mesma coorte, foram avaliadas apenas 10 diferentes coortes prospectivas.

O número de participantes nas 38 avaliações variou entre 76 e 16.198 pacientes, nos Estados Unidos e no Zâmbia, respectivamente (Anexo 3). A mediana do número de pacientes foi igual a 1.060 [Intervalo inter-quartilico: 476 – 1644].

A maior parte dos artigos (74%) incluiu apenas pacientes sem tratamento prévio com qualquer anti-retroviral⁵⁶⁻⁶⁹ ⁷⁶⁻⁷⁸ ⁸⁰ ⁸⁴ ⁸⁸⁻⁹⁰ ou sem tratamento prévio com esquema HAART⁵⁵ ⁷³ ⁸¹⁻⁸³ ⁸⁵, ao iniciar o período de observação do estudo. Os artigos restantes (26%) incluíram em suas análises pacientes com ou sem o uso prévio de anti-retrovirais¹⁵ ²² ⁷⁰⁻⁷² ⁷⁴ ⁷⁵ ⁷⁹ ⁸⁶ ⁸⁷. Rebollo et al.²² avaliaram pacientes em uso de mono, dupla ou tripla terapia de anti-retrovirais ou HAART, avaliando as trocas de esquema durante o período de observação.

3.3 Avaliação da adesão

3.3.1 Fontes dos dados sobre a adesão

Foram usadas nos artigos selecionados nove diferentes fontes para a obtenção da informação da adesão. Vinte e dois dos artigos (58%) utilizaram como fonte para os dados de adesão os registros da farmácia, quatorze de forma exclusiva^{56-59 61 62 64-69 81 90}, quatro associada com entrevista/auto-relato^{73 76-78}, quatro com contagem eletrônica de comprimidos^{55 60 63 89}. Três desses autores usaram ainda uma terceira fonte: resposta imunológica⁷³, opinião dos médicos⁷⁶ e dosagem dos níveis séricos dos medicamentos⁵⁵. A entrevista foi usada em quinze artigos, dos quais seis de forma exclusiva^{75 79 80 82-84} e nove associada a outras fontes^{15 70 73 76-78 86-88}. O contador eletrônico de pílulas foi usado em seis dos estudos selecionados^{60 63 70 88 89 15}. O prontuário foi utilizado em 5 artigos^{22 71 72 74 85} para a obtenção dos dados de adesão, em geral nos estudos retrospectivos. A escala analógica visual^{86 88}, a dosagem sérica⁵⁵ e a contagem manual de comprimidos⁷⁰ foram outras fontes de informação da adesão utilizadas, em geral, associadas com a entrevista do paciente.

Berenguer et al.⁷⁶ usaram métodos complementares para obter a informação sobre a adesão do paciente: cinquenta e um por cento dos pacientes tiveram a adesão avaliada pela opinião do médico, registrada no prontuário; 42% pelos dados de dispensação da farmácia; 6% por questionário estruturado; e ainda 1% por outros métodos não explicitados. No estudo de Oyugi et al.⁸⁸, quatro métodos de mensuração da adesão foram utilizados simultaneamente para avaliar e comparar a adesão de 97 pacientes virgens de tratamento em Uganda: o monitoramento eletrônico de medicamentos (EMM); a auto-avaliação (relato estruturado da adesão dos últimos 3 dias); a escala analógica visual (usada para um período de 30 dias); e, a contagem, não anunciada, de comprimidos no domicílio do paciente. Alexander et al.⁵⁵ compararam a adesão de 122 pacientes da coorte canadense obtida pela dosagem sérica dos antiretrovirais - inibidor de protease (IP) e Inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo (ITRNN) - em amostras de plasma e os registros da farmácia. Os autores encontraram que a baixa concentração dos medicamentos nas amostras de plasma estava significativamente associada ($p < 0,001$) com o registro de reposição imperfeita dos medicamentos (<95%).

3.3.2 Mensuração da Adesão

A adesão foi avaliada em vinte e seis artigos (68%) pelo complemento da relação entre a quantidade de medicação dispensada e a medicação prescrita necessária para o

período do estudo ou, de forma equivalente, pela razão entre o tempo de medicação dispensada e o tempo de seguimento – informações obtidas tanto da farmácia quanto dos contadores de medicamentos. Doze artigos usaram a informação direta do paciente para realizar essa mensuração, seja por entrevista ou auto-relato, seja pelo relato médico (Quadro 2).

A maioria dos artigos (74%) categorizou a adesão, mesmo alguns que a usaram como variável contínua na modelagem. Vinte e três artigos usaram apenas duas categorias (aderente ou não)^{15 55 57-60 63-65 67 68 71 72 74-76 78-80 83 84 87 89}. Sete categorizaram a adesão em três ou mais níveis, com diferentes pontos de corte^{22 66 70 73 77 81 85}. Wood et al.⁶⁶ classificaram os pacientes como aderentes e não aderentes usando dois pontos de corte, 75% e 95% de uso da medicação prescrita. Nachege et al.⁸¹ estratificaram a adesão em 5 níveis com intervalo de 20%, considerando adesão alta a partir de 80%. Rebollo et al.²², na avaliação de uma coorte retrospectiva, mensuraram a adesão em função da informação descrita no prontuário pelo clínico assistente: cumprimento adequado da prescrição - boa adesão; relato de interrupção menor que três meses ou uso de dosagem inferior ao prescrito – adesão regular e; interrupção maior que três meses ou não cumprimento da prescrição – má adesão. Gardner et al.⁹⁰ avaliaram, não exatamente a adesão ao esquema de anti-retrovirais, mas a ocorrência de tomadas seletivas dos medicamentos do esquema TARV/HAART em 322 pacientes e sua associação com a falha virológica e a progressão da doença. O estudo conduzido por Coetzee et al.⁸⁰ avaliou apenas pacientes aderentes que faziam parte de um programa específico para o alcance da adesão e avaliação do seu resultado, garantindo praticamente 100% de uso da medicação prescrita.

Oito artigos (quatro da mesma coorte) avaliaram a adesão como variável contínua, a maioria sem definição de ponto de corte para adesão alta^{56 61 62 69 82 86 88 90}, com exceção de Brummer et al.⁵⁶ e Karcher et al.⁸⁶ que adotaram como alta adesão se a ingestão de medicamentos fosse maior ou igual a 95% e Bouhnik et al.⁸² que adotaram 80% como ponto de corte para a definição de adesão alta. Nas análises que categorizaram a adesão, o nível considerado como alta adesão oscilou entre 75 e 100% (Quadro 2). O ponto de corte mais freqüente para adesão alta foi 95%, usado em quatorze dos artigos avaliados (37%).

Quinze artigos^{55 57-59 63-69 74 77 81 82} avaliaram a adesão durante um ano de tratamento com anti-retroviral (39%), em geral, o primeiro ano de tratamento. A única exceção se deve a Lieb et al.⁷⁴ que realizaram um estudo caso-controle no qual avaliaram os óbitos de pacientes com AIDS e compararam com pacientes com igual diagnóstico,

internados no mesmo hospital, avaliando, retrospectivamente no ano anterior, a adesão dos casos e dos controles. Em um dos estudos que utilizou o contador de pílulas⁷⁰ a adesão foi avaliada durante todo o período de acompanhamento. No estudo de Oyugi et al.⁸⁸ os quatro métodos de mensuração da adesão foram avaliados em dois períodos de avaliação: até 12 semanas e de 13 a 24 semanas.

A verificação da adesão nos estudos que obtiveram as informações em consultas clínicas ou entrevistas variou entre mensal, trimestral ou a cada visita ao clínico (Anexo 3). Nestes casos os estudos estabeleceram uma medida para a avaliação numérica da adesão, em geral, a média das mensurações obtidas em cada oportunidade.

3.3.3 Resultados da Adesão

Entre os diferentes níveis de alta adesão considerados (de 75 a 100%) e os diversos métodos usados, observou-se uma variação entre 20% e 91% de pacientes aderentes ao tratamento nos estudos (Quadro 2). O menor nível de pacientes aderentes foi estimado por Bangsberg et al.⁷⁰, com adesão avaliada na entrevista de 76 pacientes, sendo 93% deles sem domicílio fixo e 29% usuários de drogas injetáveis. O maior percentual foi apresentado por Oyugi et al.⁸⁸ na adesão avaliada com o uso da escala analógica após 12 semanas de uso do tratamento (95%). No entanto, quando mensurada no período de 13 a 24 semanas, a adesão foi reduzida para 90%. Por auto-relato, a adesão variou entre 93% (até 12 semanas) e 91% (de 13 a 24 semanas); na contagem de pílulas, de 90% (até 12 semanas) a 87% (de 13 a 24 semanas); e no EMM, de 91% (até 12 semanas) a 82% (de 13 a 24 semanas). A média dos níveis de adesão em todas as medidas estimadas pelos autores variou de 82 a 95%. A adesão avaliada no período mais tardio (13-24 semanas) foi significativamente inferior ao período inicial (até 12 semanas) para todas as formas de mensuração: auto-relato ($p < 0,044$); escala analógica visual ($p < 0,008$); contagem de pílulas ($p < 0,002$); e EMM ($p < 0,001$).

Avaliando, de forma mais homogênea, apenas os 14 artigos que consideraram como aderentes os pacientes que usaram 95% ou mais da medicação prescrita, o percentual de adesão oscilou entre 25% e 80%. Esses foram observados nos estudos conduzidos por Cook et al.⁷¹ e Laurent et al.⁸⁷, respectivamente.

Quadro 2 - Artigos por método de mensuração e percentual de adesão ao tratamento.

Alta Adesão	ARTIGOS POR MENSURAÇÃO DA ADESÃO (% pacientes aderentes)		
	Percentual de uso da medicação prescrita.	Razão entre o tempo de medicação dispensada e o tempo de seguimento	Registro da informação de doses ingeridas
≥75%	Wood et al. ⁶⁶ (56%) Wood et al. ⁶⁵ (Sem resultado)	Hogg et al. ⁵⁷ (74%)	-
≥80%	Nachega et al. ⁸¹ (52%) Villes et al. ⁸³ (88%)	-	Bouhnik et al. ⁸² (% de uso declarado da medicação prescrita – contínua) (72%)
≥ 90%	Bangsberg et al. ⁷⁰ (20%) Moreno et al. ⁷⁷ (63%) Olalla et al. ⁷⁸ (68%)	Kitahata et al. ⁷³ (64%) Stringer et al. ⁸⁹ (69%)	Berenguer et al. ⁷⁶ (Questionário ou registro da farmácia ou pelo relato médico) (84%)
≥ 95%	Alexander et al. ⁵⁵ (63%) Cook et al. ⁷¹ (25%) Laurent et al. ⁸⁷ (80%) Lima et al. ⁵⁸ (77%) Paterson et al. ¹⁵ (28%) Wood et al. ⁶⁶ (34%) Wood et al. ⁶⁷ (56%) Moore et al. ⁶³ Moore et al. ⁶⁰ Wood et al. ⁶⁴ (Sem resultado)	Lima et al. ⁵⁹ (50%) Wood et al. ⁶⁸ (Sem resultado)	Karcher et al. ⁸⁶ (Adesão avaliada em 3 métodos: entrevista, escala analógica visual e Contagem de pilulas a cada visita e calculada a adesão acumulada média após 2 meses – contínua) Uma visita perdida = 0% de adesão. (63%)
100%	Nachega et al. ⁸¹ (32%)	-	Cook et al. ⁷² (37%) Rebollo et al. ²² (21%) Coetzee et al. ⁸⁰ (Sem resultado)
Contínua (Sem ponto de corte)	Oyugi et al. ⁸⁸ Contagem de pilulas=90% Monitoramento eletrônico=91% Brumme et al. ⁵⁶ Gardner et al. ⁹⁰ Moore et al. ⁶¹ Moore et al. ⁶² (Sem resultados)	Wood et al. ⁶⁹ (Sem resultado)	Oyugi et al. ⁸⁸ Escala analógica visual (12 semanas)=95% Auto-relato (12 semanas)=93%
Não se aplica/ não informado	-	-	Lieb et al. ⁷⁴ Relato de não adesão ou de interrupção no uso de HAART devido a eventos adversos. 28% dos casos e 52% dos controles McGinnis et al. ⁷⁵ Não ter perdido nenhuma dose nos últimos 4 dias: 68% Não ter perdido dose no último fim de semana: 78% Nunca ter perdido uma dose: 27% Reddi et al. ⁷⁹ Alta: <3 perdas de doses diárias consecutivas: 60% Van Sighem et al. ⁸⁵ Alta: adesão nas 24 semanas. (Sem resultado) Tuboi et al. ⁸⁴ Adesão sem relato de perda ≥= 1 dose. (Sem resultado)

Treze artigos (34%) não apresentaram o percentual encontrado de pacientes aderentes em seus estudos e não foi possível calculá-lo com os dados existentes no texto. Alguns destes autores apresentaram, no entanto, resultados da sobrevida ou do prognóstico em função do nível de adesão considerado.

3.4 Avaliação dos Desfechos

3.4.1 Tipos de Desfechos

Os desfechos foram categorizados em onze tipos (Quadro 3) para permitir a sistematização. O óbito foi o principal desfecho analisado, considerado na sua frequência (estimativa da taxa de mortalidade), e no tempo até sua ocorrência (estimava da hazard ratio). Apenas quatro artigos não estimaram nenhum indicador de mortalidade nem informaram os dados que permitissem o cálculo (Quadro 3).

Muitos artigos avaliaram a ocorrência de mais de um desfecho simultaneamente. Além da mortalidade avaliada em 34 artigos, foram avaliados 53 outros desfechos, com média de 1,4 avaliações por artigo (Quadro 3). Stringer et al.⁸⁹, por exemplo, estimaram o risco de morte e de falha terapêutica a partir do início da HAART. Brumme et al.⁵⁶ avaliaram, a partir do uso da HAART, cinco diferentes desfechos (Anexo 3).

Em vinte e oito artigos (74%) as análises para avaliar a ocorrência do desfecho se iniciaram com a prescrição da HAART^{15 55-58 60-68 73 75-77 79 81-85 87-90}, num total de 39 avaliações (Quadro 4).

Dezesseis artigos (42%) avaliaram o tempo decorrido do início da HAART até a ocorrência do óbito^{56-58 60 61 63 65-68 75 78 79 81 85 87}. Sete iniciaram a avaliação a partir do uso de qualquer TARV^{22 59 69 74 80 86 89} (Quadro 4). Dois artigos estudaram pacientes a partir do ingresso na coorte, registrando se a paciente fazia ou não uso de anti-retrovirais, verificando a ocorrência do óbito^{71 72}.

Lieb et al.⁷⁴ avaliaram em um estudo caso-controle a associação do óbito com o uso e a adesão à TARV, incluindo HAART, entre pacientes que evoluíram para óbito (casos) e os que receberam alta hospitalar (controles). Em um estudo conduzido na Espanha com 1.219 pacientes, Olalla et al.⁷⁸ avaliaram a ocorrência de óbito após o início de qualquer TARV, em esquema mono, dupla ou HAART, entre 1990 e 1999, relacionando o risco dos pacientes aderentes e não aderentes no uso de cada esquema com o risco dos pacientes aderentes ao HAART. Estes e outros artigos estão incluídos no Quadro 4.

Quadro 3 – Desfechos avaliados nos artigos selecionados

Desfecho	Descrição	Adesão	Artigos
AIDS	Ocorrência de doença oportunista definidora de caso de AIDS ou contagem de células T CD4<200.	90% 80% 100% Não inform.	Bangsberg et al. ⁷⁰ Bouhnik et al. ⁸² Cook et al. ⁷¹ (a) ⊕ Van Sighem et al. ⁸⁵
Declínio de CD4/ Falha imunológica	Redução significativa da contagem de linfócitos T CD4 no valor absoluto ou percentual (> 25%)	95% 95%	Alexander et al. ⁵⁵ (b) ♣ Brumme et al. ⁵⁶ ♣
Falha do tratamento ou Falha terapêutica	Falha clínica (nova doença definidora de AIDS) e/ou falha imunológica (diminuição no CD4 – maior que 25%) e/ou falha virológica (aumento de carga viral).	90% 90%	Berenguer et al. ⁷⁶ Stringer et al. ⁸⁹
Falha Viroológica ou Falha viral	Elevação expressiva da carga viral (>0,5 log ₁₀ ou três vezes o valor inicial ou CV>400 cópias).	Contínua 90% 95% Não inform.	Gardner et al. ⁹⁰ (c) Kitahata et al. ⁷³ Paterson et al. ¹⁵ ♦ Tuboi et al. ⁸⁴ (d)
Tempo até o óbito	Tempo decorrido até a ocorrência do óbito entre os pacientes em acompanhamento ou até o término do estudo (censura).	95% 100% 100% 95% 75% 95% 95% 95% Não infor. 95% 95% Não infor. 95% Contínua 95% 80% 90% 80% Não infor. 90% Não infor. 75% 95% Contínua 95% 75% e 95%	Brumme et al. ⁵⁶ ♣ ⁸⁰ Coetzee et al. Cook et al. ⁷¹ ⊕ Cook et al. ⁷¹ ⊕ Hogg et al. ⁵⁷ ♣ Karcher et al. ⁸⁶ Laurent et al. ⁸⁷ Lieb et al. ⁷⁴ (e) Lima et al. ⁵⁹ ♣ Lima et al. ⁵⁹ ♣ McGinnis et al. ⁷⁵ ♦ Moore et al. ⁶⁰ ♣ Moore et al. ⁶¹ ♣ Moore et al. ⁶³ ♣ Nachega et al. ⁸¹ Olalla t al. ⁷⁸ Rebollo et al. ²² Reddi et al. ⁷⁹ Stringer et al. ⁸⁹ Van Sighem et al. ⁸⁵ Wood et al. ⁶⁵ ♣ Wood et al. ⁶⁷ ♣ Wood et al. ⁶⁹ ♣ Wood et al. ⁶⁸ ♣ Wood et al. ⁶⁶ ♣
Mortalidade	Casos de óbitos registrados entre os pacientes em acompanhamento.		Todos exceto Bangsberg et al. ⁷⁰ Kitahata et al. ⁷³ Lieb et al. ⁷⁴ Tuboi et al. ⁸⁴
Progressão Clínica (incluindo óbito)	Evolução da infecção do HIV: falha clínica (doença definidora de AIDS), falha imunológica (redução significativa CD4 absoluto ou %) ou falha virológica (carga viral >0,5 log ₁₀ ou de 3x valor inicial) ou óbito por causa relacionada à AIDS.	Contínua 90% Contínua 80% 75%	Gardner et al. ⁹⁰ Kitahata et al. ⁷³ Moore et al. ⁶² ♣ Villes et al. ⁸³ Hogg et al. ⁵⁷ ♣
Rebote	Aumento da carga viral após a supressão viral ter sido alcançada.	95% 100% 95%	Brumme et al. ⁵⁶ ♣ Coetzee et al. ⁸⁰ Wood et al. ⁶⁴ ♣
Resposta imunológica	Aumento da imunidade celular, aumento da contagem de células CD4 (% ou absoluto). Resposta ao tratamento.	90%	Moreno et al. ⁷⁷
Sucesso Viroológico	Resposta virológica ao tratamento. Carga viral <500 em duas avaliações consecutivas.	95%	Alexander et al. ⁵⁵ ♣
Supressão Viral	Carga viral indetectável. Habitualmente RNA <400 cópias, 80 ou 50. Conceitualmente o oposto de falha virológica.	95% 100% 90% Contínua 95%	Brumme et al. ⁵⁶ ♣ Coetzee et al. ⁸⁰ Moreno et al. ⁷⁷ Oyugi et al. ⁸⁸ Wood et al. ⁶⁴ ♣

♦ Coorte Veterans Affair ♣ Coorte HOMER ♣ Coorte le groupe d'étude Aproco/Copilote ⊕ Coorte WIHS

(a) Apenas Doença definidora de AIDS; (b) Definido como diminuição do CD4 (CD4< CD4 basal) ou óbito; (c) Duas CV>400 ou 1CV>10.000 após a supressão viral; (d) Avaliada a ocorrência de falha virológica (Odds Ratio); (e) Avaliada a ocorrência do óbito (Odds Ratio).

As análises realizadas na coorte WHIS por Cook et al.^{71 72} avaliaram a ocorrência do desfecho a partir da entrada das mulheres na coorte. Foram arroladas 2.658 mulheres entre outubro/1994 e novembro/1995, captadas em centros de atenção primária, centros de testagem para o HIV e centros de reabilitação, entre outros, em cinco estados americanos. Entre os critérios de elegibilidade constava idade superior a 13 anos e realizar o teste para HIV. A coorte ficou constituída por 2.058 mulheres HIV+ para as quais foram realizadas entrevistas, exames clínicos e laboratoriais em visitas semestrais⁹¹. Das pacientes avaliadas, apenas 36% declararam não ter uso prévio de TARV e menos de 1% relataram uso de HAART⁹². Na avaliação realizada entre 1994 e 2001, os autores⁷² consideraram, como desfecho, o tempo decorrido até o óbito por causa relacionada à AIDS. Em 2008, os autores avaliaram o tempo até a ocorrência de um novo episódio de doença definidora de AIDS e até ao óbito.

Quadro 4 – Quantidade de artigos segundo o início da contagem do tempo ou do período de observação ao desfecho avaliado.

	Desfecho	Início				Total de avaliações
		TARV	HAART	Supressão Viral	Entrada na coorte	
Desfavorável	AIDS	1	3		1	5
	Falha imunológica		2			2
	Falha terapêutica		2			2
	Falha virológica		4			4
	Óbito	7	16*		2	25
	Progressão clínica		5			5
	Rebote		1	2		3
Favorável	Resposta imunológica		1			1
	Sucesso virológico		1			1
	Supressão viral	1	4			5
	Total de avaliações	9	39	2	3	53

* Inclui Olalla et al. que avaliaram o primeiro ano de uso de qualquer TARV (incluindo HAART) e Lieb et al que realizaram estudo caso-controle.

3.4.2 Fonte dos dados dos desfechos

O prontuário, ou uma forma equivalente de registro clínico, foi usado como fonte do desfecho em 35 dos 38 artigos (92%)^{15 22 56-69 71-75 77-90}. Sistemas de informações nacionais foram utilizados na elaboração de 14 artigos^{56 58-63 66 68-72 77}.

A informação do óbito foi obtida do prontuário em todos os artigos que realizaram esta avaliação. Outros desfechos avaliados também foram frequentemente obtidos do prontuário. A evolução para a AIDS, o alcance da supressão viral ou a resposta imunológica foram, na maioria das vezes, obtidas do prontuário. Apenas dois dos artigos que avaliaram a evolução da doença ou do tratamento por meio de resultados laboratoriais usaram diretamente esta fonte, sem transcrição do prontuário^{76 55}.

Stringer et al.⁸⁹, avaliando o tempo decorrido entre o início do tratamento com HAART e a ocorrência de falha do tratamento e o óbito, complementaram a informação do prontuário realizando visitas domiciliares aos pacientes em uso de medicação e com mais de dez dias de atraso a uma consulta agendada.

3.4.3. Resultados dos desfechos

3.4.3.1. Óbito

a. Indicadores de mortalidade

Dos trinta e oito artigos selecionados, 34 artigos (89%) estimaram pelo menos um indicador de mortalidade (Quadro 5), mas apenas seis (16%) consideraram, separadamente, os resultados obtidos pelos pacientes aderentes e não aderentes^{55 58 65 66 78 90}.

A maioria dos estudos (63%) apresentou a taxa bruta de mortalidade ou os dados que permitiram o seu cálculo, ou seja, a relação dos óbitos registrados e o total de pacientes acompanhados. Esta estimativa variou de 0,9% a 31,6%, observadas respectivamente por Moreno et al.⁷⁷ e Wood et al.⁶⁷ (Quadro 5). O primeiro, conduzido na Espanha entre 1996 e 1999 com 207 pacientes virgens de tratamento em uso do primeiro esquema com IP. Neste estudo 63% de pacientes apresentaram adesão igual ou superior a 90% de uso da medicação prescrita. A adesão deste artigo foi a menor observada entre os estudos com avaliação atribuída no auto-relato ou o obtido com base nos dados da farmácia. Wood et al.⁶⁷ avaliaram no Canadá, entre 1996 e 2004, 1.166 pacientes virgens de tratamento iniciando HAART com $CD4 \geq 200$ células, mas que apresentaram apenas 56% pacientes com alta adesão. Apenas Wood et al.⁶⁶ avaliaram este indicador em função da adesão, analisando 1.422 pacientes virgens de HAART. Os autores estimaram em 7,1% a mortalidade, por todas as causas, dos pacientes com adesão igual ou superior a 75% da medicação prescrita e em 15,2% para os pacientes com adesão inferior a este nível.

Apenas doze artigos (32%) apresentaram a taxa bruta de mortalidade considerando apenas os óbitos por causas relacionadas à AIDS. Para estes artigos, os valores estimados oscilaram entre 0,8% e 33%, e corresponderam aos estudos conduzidos

respectivamente por Bouhnik⁸² e Rebollo²². O primeiro, realizado na França entre 2000 e 2004 com 243 pacientes, sendo 72% deles aderentes. No segundo foram avaliados pacientes da Espanha entre 1994 e 1997, com apenas 21% aderentes. Mais uma vez, apenas Wood et al.⁶⁶ estimaram taxas estratificadas para pacientes com e sem adesão (neste caso, em relação a 95%), encontrando taxa de 4,1% para os primeiros e 8,5% para os não aderentes a este nível.

Dezesseis artigos (42%) informaram ou apresentaram graficamente a estimativa de Kaplan-Meier para a probabilidade de morte no primeiro, segundo ou terceiro ano de tratamento. Praticamente todos os valores extremos foram observados no artigo de Wood et al.⁶⁵, exceto para a probabilidade de morte no primeiro ano de tratamento, estimado, em 15% por Karcher et al.⁸⁶ (Quadro 5). No estudo de Wood et al.⁶⁵ estas probabilidades foram avaliadas para 1.416 pacientes quanto à adesão (>75%) e ainda estratificando pelo CD4 basal (<50, entre 50 e 199, e ≥ 200 células). As maiores probabilidades de morte foram observadas pelos autores entre os pacientes com adesão inferior a 75% e com baixo CD4 basal (<50) e as menores probabilidades foram estimadas para pacientes aderentes e com CD4 inicial alto (>200). A probabilidade de morte após três anos de terapia para os pacientes não aderentes com CD4<50 foi equivalente a 70%, diminuindo para 26% para pacientes com CD4 entre 50 e 199, e para a 4% para CD4 ≥ 200 . Enquanto que para pacientes aderentes estas probabilidades foram bastante inferiores, aproximadamente iguais a 16%, 12% e 2%, respectivamente.

Os artigos de Olalla et al.⁷⁸, Lima et al.⁵⁸, Alexander et al.⁵⁵ e Wood et al.⁶⁶, além de Wood et al.⁶⁵, apresentaram probabilidades estratificadas para pacientes com e sem adesão. Observa-se nestes estudos que a probabilidade de morte dos pacientes não aderentes é maior que a probabilidade dos pacientes aderentes e, esta diferença aumenta com o passar dos anos. Na avaliação realizada por Olalla et al.⁷⁸ a probabilidade de morte após três anos do início de qualquer esquema com anti-retrovirais (mono, dupla ou tripla) foi estimada em 19% para pacientes aderentes e 27% para os não aderentes (Quadro 7). Mas também na avaliação por esquema as diferenças entre aderentes e não aderentes foram significativas: 6,4% vs 22,2% na terapia tripla; 22,2% vs 27,4% na terapia dupla e; 23,9% vs 35,2% na monoterapia. Os demais artigos avaliaram pacientes que iniciaram com tratamento com HAART, todos da coorte canadense, e encontraram probabilidades de morte significativamente maiores para os pacientes não aderentes.

No gráfico de Kaplan-Meier apresentado por Lima et al.⁵⁸ observou-se probabilidade de morte, após 36 meses de tratamento, de 4% para pacientes aderentes sem sintomas de depressão e de 5% com sintomas e de 13% para pacientes não aderentes sem sintomas de depressão e de 16% para pacientes com depressão. A mortalidade foi significativamente maior entre os pacientes sem adesão e os pacientes com sintomas depressivos. Quando somente os pacientes aderentes foram considerados, a mortalidade foi similar para aqueles com e sem sintomas depressivos. A avaliação apenas com os pacientes não aderentes resultou na mortalidade mais elevada para os pacientes com sintomas depressivos.

Alexander et al.⁵⁵ acompanharam 122 pacientes da coorte canadense que iniciaram terapia com IP ou INNTR por 12 meses, entre agosto/96 e setembro/99. Os autores avaliaram a adesão pelos dados da Farmácia e pela dosagem sérica das drogas em amostras de plasma, encontrando forte associação entre elas. Avaliaram a adesão com base no resultado da 1ª visita e em todas as visitas. Foi considerada baixa adesão se a dosagem sérica na 1ª visita ou em mais de 50% das visitas foi baixa. Os resultados foram equivalentes nas duas situações.

Em outro estudo Wood et al.⁶⁶ realizaram análises para dois níveis de adesão, 75% e 95%, como anteriormente mencionado. A análise foi ainda estratificada em 5 níveis da contagem de células CD4 no início do HAART: ≥ 350 , 300 – 349, 250 – 299, 200 – 249 e <200 . Os piores resultados foram apresentados pelos pacientes com adesão inferior a 75% e CD4 basal menor que 200 células (quadro 5). As diferenças nas probabilidades de morte para aderentes e não aderentes com diferentes níveis de CD4 basal tornaram-se significativas em função do tempo da avaliação. Assim, para CD4 basal < 200 a diferença entre as probabilidades de morte dos aderentes e não aderentes se tornam significativas no segundo ano de terapia (12% vs 30% e 14% vs 41% no 3º ano). Para os pacientes com CD4 basal >350 , porém, mesmo após o terceiro ano as diferenças não são tão expressivas (2% vs 7% e 6% vs 10%, no 2º e 3º ano, respectivamente). Quando a adesão foi categorizada em relação a 95%, os resultados encontrados foram equivalentes, porém com probabilidades de morte menores em cada estrato, tanto para aderentes como para não aderentes.

A densidade de incidência, apresentada por dez artigos (26%), variou entre 0,7 e 26 óbitos para 100 pacientes por ano, estimada nos estudos de Van Sighem et al.⁸⁵ e Stringer et al.⁸⁹, respectivamente (Quadro 5). Neste estudo, Stringer et al.⁸⁹ acompanharam 16.198 pacientes virgens de tratamento, entre 2004 e 2005 no Zâmbia, e estimaram adesão

ao tratamento (>90%) em 69%. Os autores avaliaram o indicador para dois períodos, para óbitos ocorridos antes e após 90 dias de tratamento, encontrando, respectivamente, 26 e 5 óbitos por 100 pacientes-ano. Van Sighem et al.⁸⁵ avaliaram, entre 1996 e 2001, uma coorte com 3.724 pacientes virgens de HAART arrolados em 22 hospitais da Holanda; 346 pessoas morreram durante o seguimento. Neste estudo a taxa de mortalidade da AIDS diminuiu significativamente entre 1996 e 2000, passando de 3,8 [2,4 – 5,9] por 100 pessoas-ano para 0,7 [0,5 – 1,1]. Enquanto que a taxa de mortalidade por causa não-relacionada com o HIV não se modificou de forma significativa ($p < 0,25$) ao longo do tempo, passando de 0,4 [0,0 – 1,3] para 0,9 [0,6 – 1,3], nos mesmos períodos. Apenas Gardner et al.⁹⁰ apresentaram este indicador estratificado para pacientes sem e com tomadas seletivas dos medicamentos do esquema HAART, ou seja, aderentes e não aderentes, estimadas em 1,4 e 6,6 óbitos por 100 pacientes-ano, respectivamente.

b. Odds Ratio

Lieb et al.⁷⁴ realizaram estudo caso-controle, tomando como casos os 120 óbitos de pacientes HIV positivos internados em uma unidade hospitalar da Flórida – USA, durante o ano de 1999. Foram usados como controles 240 pacientes internados no local com o mesmo diagnóstico. Os autores avaliaram a adesão pelos registros do prontuário no ano anterior ao óbito, sendo verificada a existência de relato de problemas na adesão para casos e controles que fizeram uso de TARV ou HAART - nem todos os pacientes fizeram uso de terapia. Na análise univariada a razão de chances (OR) de morte dos pacientes não aderentes foi estimada em 3,2 [1,9 – 5,4] vezes em relação aos aderentes. Em outra análise univariada apresentaram, em relação aos pacientes que fizeram uso ininterrupto de HAART, as razões de chances de morte dos pacientes que: 1) interromperam a HAART devido à ocorrência de eventos adversos em 2,3 [1,2 - 4,4] vezes; 2) não usaram HAART em 2,8 [1,5 – 5,1] vezes; 3) somente usaram TARV em 1,6 [0,5 - 4,7] vezes e; 4) usaram TARV com interrupções em 3,4 [1,7 - 6,5] vezes. No modelo ajustado, considerando a adesão ao tratamento e controlando por fatores clínicos e sociais, foram encontrados os seguintes resultados: OR= 3,5 [1,6 - 7,5] para pacientes com registro de problemas na

Quadro 5 – Indicadores de mortalidade por artigo

Artigo	Adesão	Indicador de Mortalidade					Densidade de Incidência ¹
		Taxa Bruta (%)		Probabilidade de Morte (Kaplan-Meier)			
		Global	AIDS	1º ano	2º ano	3º ano	
Alexander et al. ⁵⁵ *	95%			4 a 6 ⁶	6 a 19 ⁶	10 a 27 ⁶	
Berenguer et al. ⁷⁶	90%	1,4					1,2
Bouhnik et al. ⁸²	80%		0,8				
Brumme et al. ⁵⁶	Contínua		15,2	2 ⁷	5 a 7 ⁶	5 a 9 ^{7*}	
Cook et al. ⁷²	100%	17,1	8,6			4 e 8 ⁸	
Cook et al. ⁷¹	95%	24,9	11,7	1 a 7 ⁹	3 a 15 ⁹	5 a 19 ⁹	
Coetzee et al. ⁸⁰	100%				14		
Gardner et al. ⁹⁰ *	Contínua						1,4 a 6,6 ¹⁶
Hogg et al. ⁵⁷	75%	8,3	6,6	4			
Karcher et al. ⁸⁶	95%			15			19,2
Laurent et al. ⁸⁷	95%	17,6			16	19	7,4
Lima et al. ⁵⁹	95%	30,5			6 a 16 ¹⁰		4 a 17 ¹⁷
Lima et al. ⁵⁸ *	95%	10				4 a 16 ¹¹	
McGinnis et al. ⁷⁵	Não Infor.	11,2					3,8
Moore et al. ⁶¹	Contínua	12,4					
Moore et al. ⁶²	Contínua	11,2					
Moore et al. ⁶³	95%	6,2 a 23 ²					
Moore et al. ⁶⁰	95%		9 e 18 ³				
Moreno et al. ⁷⁷	90%	0,9					
Nachega et al. ⁸¹	100%	3,5					
Olalla et al. ⁷⁸ *	90%	17,3	14,7			19 a 27 ¹²	
Oyugi et al. ⁸⁸	Contínua	10,3					
Paterson et al. ¹⁵	95%	2,5					
Rebollo et al. ²²	100%		33				4 a 14 ¹⁸
Reddi et al. ⁷⁹	Não Infor.	8,6		9	9		
Stringer et al. ⁸⁹	90%	7,1					5 a 26 ¹⁹
Van Sighem et al. ⁸⁵	Não Infor.	9,3					0,7 a 3,8 ²⁰
Villes et al. ⁸³	80%	5,6					1,4
Wood et al. ⁶⁴	95%		10,8				
Wood et al. ⁶⁷	95%	31,6	26,2				
Wood et al. ⁶⁵ *	75%	9,3	7,8	0 a 13 ¹³	1 a 58 ¹³	2 a 70 ¹³	
Wood et al. ⁶⁸	Contínua			1 a 4 ¹⁴	3 a 8 ¹⁴	5 a 12 ¹⁴	
Wood et al. ⁶⁹	95%	7,2		3			
Wood et al. ⁶⁶ *	75 e 95%	7,1 e 15,2 ⁴	4,1 e 8,5 ⁵	2 a 9 ¹⁵	2 a 30 ¹⁵	6 a 41 ¹⁵	

* Avaliaram pelo menos um dos indicadores de mortalidade em função da adesão [%alta adesão].

¹ Óbitos por 100 pacientes-ano.

² Concordância/discordância da CV e CD4: 6,2%(CV+/CD4+), 11%(CV+/CD4-), 18%(CV-/CD4+) e 23%(CV-/CD4-).

³ Pacientes HCV (-) e HCV (+) respectivamente.

⁴ Pacientes com CD4 \geq 200: aderentes (>75%) e não aderentes, respectivamente.

⁵ Pacientes com CD4 \geq 200: aderentes (>95%) e não aderentes, respectivamente.

⁶ Pacientes aderentes e não aderentes, respectivamente.

⁷ Pacientes não usuárias e usuárias (intermitente e habitual) de drogas não injetáveis.

⁸ Pacientes com genótipo CCR5WTA32 e CCR5WT, respectivamente.

⁹ Pacientes sem e com sintomas de depressão, respectivamente.

¹⁰ Pacientes com início da terapia entre 93/95 (15,8%); 96/98 (9,4%); 99/00 (9,1%); e 02/04 (6,1%).

¹¹ Pacientes aderentes sem (4%) e com (5%) sintomas de depressão e não aderentes sem (13%) e com (16%) depressão.

¹² Pacientes aderentes e não aderentes às terapias mono, dupla ou tripla.

¹³ Pacientes aderentes e com CD4 basal \geq 200 e não aderentes e com CD4 basal <50, respectivamente.

¹⁴ Pacientes com CV<50.000 cópias (2%), entre 50 e 100 mil cópias (1%) e >100.000 cópias (4%).

¹⁵ Pacientes aderentes ou não a 75% e com CD4 basal <200 ou >350. Maiores probabilidades de morte entre não aderentes com CD4<200.

¹⁶ Pacientes sem e com tomadas seletivas, respectivamente.

¹⁷ Entre 2002/04 (4,1); 99/2000 (4,8); 96/98 (9,2) e entre 93/95 (16,9).

¹⁸ Em 1997 e 1994, respectivamente.

¹⁹ Óbitos ocorridos após 90 dias do início do tratamento e em menos de 90 dias, respectivamente.

²⁰ Por causa relacionada à AIDS em 2000 e 1996, respectivamente.

adesão em relação aos sem registro de problemas; OR=4,0 [1,5 - 10,9] para pacientes com interrupção da HAART por qualquer motivo em relação aos sem interrupção, e OR=2,6 [1,03 - 6,68] para pacientes sem HAART, em relação aos com uso contínuo.

c. Hazard Ratio e Risco Relativo

Dezenove artigos avaliaram o risco de morte dos pacientes não aderentes em relação aos pacientes aderentes. Para a maioria deles o período de observação se iniciou com o primeiro HAART e utilizou o modelo de riscos proporcionais de Cox (Quadro 6).

Como mencionado anteriormente, as análises realizadas por Cook et al.^{71 72} nos anos de 2004 e 2008 na coorte americana WIHS tiveram como ponto inicial de observação a entrada das pacientes na coorte e não o início de qualquer terapia. O resultado da análise realizada em 2004 corresponde ao risco das pacientes com relato de adesão inadequada no prontuário em pelo menos uma visita e foi ajustado para CD4 e carga viral basais, uso de serviço de saúde mental e depressão, além de outras variáveis não significativas. Neste estudo as mulheres que relataram não usar terapias para HIV foram incluídas na categoria de aderentes. Em 2008 os autores consideraram aderentes os pacientes com uso de 95% ou mais da medicação prescrita nos últimos 6 meses relatada em todas as consultas médicas. O risco de morte por causa relacionada à AIDS das pacientes não aderentes foi 93% maior que o risco dos pacientes aderentes, e também foram significativos no modelo, o uso de crack e de álcool, CD4 e carga viral basais. No primeiro estudo foram encontrados 37% de pacientes aderentes contra 25% na segunda avaliação.

Na avaliação da sobrevida de pacientes em uso de TARV, o maior risco dos pacientes não aderentes foi observado no estudo conduzido por Stringer et al.⁸⁹ que acompanharam 16.198 pacientes virgens de tratamento no Zâmbia. Neste estudo a mensuração da adesão foi por contador eletrônico que permitia o monitoramento da mesma em tempo real. E a adesão foi definida como o total de dias sem atraso em relação ao programado, e foi considerada alta se maior ou igual a 90%. Os autores observaram 69% de adesão entre os pacientes. Os autores modelaram o tempo da TARV até o óbito para 5.297 pacientes, estimando a *hazard ratio* dos não aderentes em 2,9 [2,2 – 3,9], controlando para IMC, hemoglobina, CD4 e estágio da doença (OMS) além de sexo, idade e presença de tuberculose, as três últimas não significativas no modelo (Quadro 6). Avaliaram ainda a *hazard ratio* dos pacientes não aderentes com óbitos ocorridos antes de 90 dias de tratamento (HR=2,3 [1,6 – 3,2]) e após 90 dias (HR=2,9 [1,7 – 5,0]). Em outra análise, com 3.810 pacientes, consideraram apenas a informação de adesão obtida nos 6 primeiros meses

de acompanhamento, avaliando os seis meses seguintes; neste caso, a *hazard ratio* dos pacientes não aderentes foi estimada em 5,5 [2,1 – 13,9].

Karcher et al.⁸⁶ avaliaram no Quênia entre 2004 e 2005, 159 pacientes, entre mulheres participantes de um programa de prevenção de transmissão vertical e seus parceiros. Sessenta e três por cento destes pacientes apresentaram adesão igual ou superior a 95%. Controlando por idade e estágio da doença (AIDS ou HIV), a *hazard ratio* de morte dos pacientes não aderentes nos dois primeiros meses de TARV em relação aos aderentes foi estimado em 1,05 [1,03 -1,07].

Moore et al.⁶¹ avaliaram 1.623 pacientes virgens de tratamento, observados do início do tratamento de HAART ao óbito. A adesão foi obtida dos registros da farmácia e avaliada como contínua (não categorizou e não apresentou resultados do percentual de pacientes aderentes). Foram registradas 202 mortes não acidentais na população do estudo durante o período de seguimento, com uma taxa global de mortalidade bruta de 12,4% em uma mediana de tempo de seguimento de 45 meses (Intervalo interquartil: 25-63 meses). Para estes pacientes a diminuição da adesão em 10%, ajustada por idade, carga viral basal, AIDS prévio e por CD4 correspondeu a um *Hazard Ratio* de 1,14 [1,04 – 1,24]. Para os 471 indivíduos sem AIDS prévio, a diminuição da adesão em 10%, ajustada por carga viral e percentual de CD4, acarretou um aumento no risco de morte em 18% (HR=1,18 [1,05-1,33]).

O maior risco dos pacientes não aderentes foi observado por Lima et al.⁵⁸, que analisaram 563 indivíduos HIV positivos virgens de TARV que iniciaram tratamento HAART entre ago/96 a jun/2002. A adesão observada no 1º ano entre estes pacientes foi de 77%. O risco relativo de morte, em relação a aderentes e sem sintomas de depressão, controlado por idade, sexo, renda, escolaridade e CD4 (nem todos significativos), foi de 1,4 [0,6 - 3,1] para pacientes aderentes e com depressão, 4,8 [1,9 - 12,0] para os não aderentes e sem depressão, e 5,9 [2,6 - 13,7] para os pacientes não aderentes e com sintomas de depressão.

Na análise multivariada, do estudo conduzido por Olalla et al.⁷⁸, as variáveis que apresentaram diferença significativa com relação à mortalidade foram, estágio clínico no início do tratamento (AIDS: HR= 2,97 [2,14- 4,13]), CD4 (<200: HR= 5,89 [3,44 – 10,10], tipo de tratamento (monoterapia: HR= 9,76 [4,56 – 20,90], terapia dupla: HR= 9,12 [4,23 – 19,64]) e adesão (não adesão: HR= 3,87 [1,77 – 8,46]), incluiu ainda um termo de interação entre adesão e terapia, tendo como referência a adesão ao HAART (HR= 3,87 [1,77– 8,46]

para os não aderentes ao HAART; HR= 9,12 [4,23–19,64] para terapia dupla com adesão, e HR= 10,07 [4,20 – 24,15] terapia dupla sem adesão; HR= 9,76 [4,56- 20,90] monoterapia com adesão e 12,23 [5,61 – 26,62] monoterapia sem adesão).

3.3.4.2 – Desfechos intermediários

O risco de desfechos intermediários foi apresentado em dezoito artigos (Quadro 7). Wood et al.⁶⁴ avaliaram a ocorrência de supressão viral (SV) e de rebote (R). Todos os artigos apresentaram pelo menos um indicador de incidência para pelo menos um dos desfechos avaliados, mas apenas oito deles^{15 55 64 70 73 82 89 90} apresentaram estes resultados em função da adesão. Dezesesseis artigos^{15 55 56 62 64 70 71 73 76 77 80 82 83 85 89 90} modelaram o tempo decorrido para a ocorrência do desfecho, e estimaram a *hazard ratio* (ou o risco relativo) dos pacientes não aderentes em relação aos aderentes. Oyugi et al.⁸⁸ e Tuboi et al.⁸⁴ estimaram a razão de chances de um desfecho intermediário da evolução da doença para pacientes aderentes ou não ao tratamento anti-retroviral. Alexander et al.⁵⁵ apresentaram OR para a ocorrência do sucesso virológico e RR para a ocorrência de falha imunológica, embora tenham utilizado o modelo proporcional de Cox.

a. Indicadores de ocorrência dos desfechos intermediários

Os indicadores de incidência de todos os desfechos foram significativamente melhores para os pacientes aderentes nas nove avaliações que estratificaram para adesão (Quadro 7).

Entre as avaliações da supressão viral, desfecho favorável e o mais avaliado nos artigos depois do óbito, apenas Wood et al.⁶⁴ apresentaram a taxa bruta de incidência para os pacientes aderentes e não aderentes, e esta foi significativamente maior para os primeiros (Quadro 7). Gardner et al.⁹⁰ observaram uma taxa bruta de incidência de novo episódio de AIDS ou óbito significativamente menor para pacientes aderentes. Do mesmo modo, o tempo mediano observado para a ocorrência deste desfecho por Kitahata et al.⁷³ foi maior entre os aderentes. Resultados equivalentes foram obtidos nas estratificações por adesão apresentadas por Stringer et al.⁸⁹, que avaliaram a ocorrência de falha de tratamento (FT); Paterson et al.¹⁵ na avaliação da taxa bruta de incidência de falha virológica; Bangsberg⁷⁰, Bouhnik⁸², Alexander⁵⁵ e Wood⁶⁴ e seus colaboradores ao estimarem o indicador para novo episódio de AIDS, falha imunológica e rebote (Quadro 7).

Quadro 6 – *Hazard Ratio* da ocorrência de óbito dos pacientes não aderentes ajustada por outros fatores segundo início da observação e artigo.

<i>Hazard Ratio (HR)</i> (<i>Não aderentes/ aderentes</i>)					
<i>Entrada na coorte ao óbito</i>		<i>TARV ao óbito</i>		<i>HAART ao óbito</i>	
Cook et al. ⁷² ⊕ e	1,5 [1,0-2,1]	Karcher et al. ⁸⁶ d	1,05 [1,03 -1,07]	Moore et al. ⁶¹ ♣ f	1,1 [1,04–1,2]
Cook et al. ⁷¹ ⊕ d	1,93 (p<0,01)	Wood et al. ⁶⁹ ♣ f	1,2 [1,1; 1,3]	Wood et al. ⁶⁶ ♣ a d	2,5 [1,5–4,4]
		Rebollo et al. ²² e	2,1 [1,5- 2,7]	Moore et al. ⁶³ ♣ d	2,8 [1,2-2,6]
		Lima et al. ⁵⁹ ♣ d	2,5 [2,1 - 2,9]	Wood et al. ⁶⁷ ♣ d	2,8 [2,3-3,5]
		Stringer et al. ⁸⁹ c	2,9 [2,2-3,9]	Hogg et al. ⁵⁷ ♣ a	2,9 [1,9-4,4]
				Wood et al. ⁶⁸ ♣ b	2,9 [2,5- 4,0]
				Nachega et al. ⁸¹ c e	3,2 [2,4-4,4]
				Brumme et al. ⁵⁶ ♣ f	3,2 [2,4-4,6]
				Wood et al. ⁶⁵ ♣ a	3,3 [2,2- 5,0]
				Moore et al. ⁶⁰ ♣ d	3,7 [2,3- 6,3]
				Olalla et al. ⁷⁸ c	3,9 [1,8–8,5]
				Van Sighem et al. ⁸⁵ g	4,0 [2,8-5,7]
				Lima et al. ⁵⁸ ♣ e	4,8 [1,9-12,0]

⊕ Coorte americana WIHS ♣ Coorte canadense HOMER

* Risco Relativo (RR) ** HR estimada para a adesão ≥75%

Alta adesão definida como:

a. ≥ 75%; b. ≥80%; c. ≥90%; d. ≥ 95%; e. =100%; f.Contínua/sem corte; g. Não informado/não se aplica

b. Odds Ratio

Três estudos avaliaram a evolução da infecção pelo HIV sob tratamento anti-retroviral usando metodologia de estudo caso-controle ou ajustando uma regressão logística para estimar a chance de ocorrência do desfecho considerando a adesão como um dos fatores.

Oyugi et al.⁸⁸ analisaram os preditores de adesão e sobrevida com supressão viral (CV < 400 cópias) em 24 semanas, para 97 pacientes virgens de TARV ao iniciar esquema HAART específico (Terapia anti-retroviral genérica Triomune composta com lamivudina, estavudina e nevirapina – 3TC+d4T+NVP) em Kampala, Uganda. Neste caso não foi realizada a contagem de tempo até a ocorrência do desfecho, mas sim a ocorrência ou não da supressão viral. Na análise multivariada apenas a adesão se mostrou significativamente associada à supressão viral (OR=10,7 [3,4–34,1]).

Quadro 7 – Indicadores de ocorrência de desfechos por artigo.

Desfecho	Artigo	Taxa bruta de incidência	Probabilidade de ocorrência do desfecho (%)			Densidade de Incidência ¹	Mediana (meses) ²
			1º ano	2º ano	3º ano		
AIDS ou óbito	Gardner et al. ⁸⁹ *	3,6 e 8,6 ³				89 e 30 ³	
	Kitahata et al. ⁷² *						
	Moore et al. ⁶¹	8,2					
	Van Sighem et al. ⁸⁴	12,4					
Doença definidora	Cook et al. ⁷⁰	32,3	8 e 12 ⁴	10 e 15 ⁴	12 e 21 ⁴		
Falha Imunológica	Alexander et al. ⁵⁴ *		6 e 18 ³	15 e 36 ³	18 e 44 ³		
Falha Terapêutica	Berenguer et al. ⁷⁵	14,4				13,5	
	Stringer et al. ⁸⁸ *					12,2 e 18,5 ³	
	Paterson et al. ¹⁵ *	21,7 e 82,1 ³					
Falha Viroológica	Tuboi et al. ⁸³	10,4 e 65,5 ⁵					
Novo Episódio de AIDS	Bangsberg et al. ⁶⁹ *		0 e 30 ³	0 e 70 ³			
	Bouhnik et al. ⁸¹ *		2 e 7 ³	5 e 15 ³	6 e 18 ³		
Rebote	Coetzee et al. ⁷⁹		8				
	Wood et al. ⁶³ *		6 e 37 ^{3 6}				
Supressão Viral	Brumme et al. ⁵⁵		76 e 84 ⁷			10 e 11 ⁷	
	Moreno et al. ⁷⁶		81				
	Oyugi et al. ⁸⁷		81 ⁸				
	Villes et al. ⁸²	66,5					
	Wood et al. ⁶³ *		31 e 74 ^{3 6}				

* Indicadores estratificados pela adesão.

¹ Por 100 paciente-ano

² Tempo mediano para a ocorrência do evento avaliado no artigo.

³ Pacientes aderentes e não aderentes, respectivamente.

⁴ Pacientes não usuárias de crack e usuárias (habituais e intermitentes), respectivamente.

⁵ Pacientes que iniciaram tratamento de 1999 em diante e entre 1996/98, respectivamente.

⁶ Incidência calculada para 6 meses após o início da HAART, para pacientes com carga viral basal >100.000 cópias.

⁷ Pacientes com genótipo CCR5WT e CCR5WTΔ32, respectivamente.

⁸ Incidência acumulada da ocorrência de supressão viral entre a 13ª e a 24ª semana (168 dias, aproximadamente 6 meses)

Tuboi et al.⁸⁴ avaliaram a ocorrência de falha virológica (FV) em função da adesão. Os autores incluíram no desfecho um óbito ocorrido antes de 6 meses de HAART.

Foram avaliados 454 pacientes virgens de tratamento (VT) que iniciaram HAART entre 1996 e 2003 (acompanhados até 2004) em Porto Alegre (RS). Destes pacientes, foram realizadas análises em dois subgrupos: 309 pacientes que iniciaram HAART a partir de 1999, e destes, 158 pacientes que tinham $CD4 \leq 200$. Os resultados encontrados foram: para os 454 pacientes, apenas alta carga viral basal foi associada à Falha Viroológica (OR=2,1 [1,1-4,0]). Para os 309 pacientes, a baixa adesão (OR=4,77 [1,47-15,50]) e a carga viral basal alta (OR=2,32 [1,03-5,25]) foram associadas com a ocorrência de FV. Para os 158 pacientes, os fatores associados à FV foram: baixa adesão (OR=8,78 [1,49-51,80]) e baixa escolaridade - menos de 5 anos de estudo formal (OR=6,05 [1,02-35,99]).

Alexander et al.⁵⁵ avaliaram a associação da adesão com a ocorrência de sucesso virológico – definido como carga viral <500 cópias em duas avaliações consecutivas, ajustando para outros fatores. Os autores analisaram 122 pacientes da coorte canadense e estimaram a razão de chances favorável aos pacientes aderentes – OR= 3,70 [1,39 – 10,0] quando a adesão foi avaliada com base na primeira amostra de plasma coletada no estudo.

c. Hazard Ratio e Risco Relativo

O risco aumentado do paciente não aderente foi também evidenciado nas avaliações dos desfechos intermediários da evolução da AIDS obtido na modelagem de Cox e na estimativa do risco relativo.

Um modelo de Cox foi usado para estimar o conjunto de covariáveis que melhor predizassem o tempo do início da HAART até o surgimento da AIDS ou a ocorrência do óbito nos estudos de Moore⁶², Villes⁸³, Gardner⁹⁰ e Kitahata⁷³ e seus colaboradores. Em todos eles a *hazard ratio* foi significativamente maior para os pacientes sem adesão mesmo quando ajustada para outros fatores. No estudo conduzido por Gardner et al.⁹⁰ para cada diminuição de 10% na adesão global avaliada durante os 6 primeiros meses de terapia, o risco de progressão da doença aumentou em 1,2 [1,1 - 1,4], ajustado para CD4 basal e tomada seletiva de drogas do esquema. Moore et al.⁶¹, controlando por idade, uso de droga injetável, CD4 basal e incremento no CD4, estimaram em 1,2 [1,1 - 1,4] a *hazard ratio* para 10% de decréscimo na adesão. Em Villes et al.⁸³, ajustando por idade, depressão, parceria sexual (fixo ou não), tempo de diagnóstico da AIDS, carga viral (< 10.000) e estágio clínico (assintomático vs sintomático), o risco de progressão clínica para não aderentes em relação a pacientes aderentes foi estimado em 2,0 [1,1 - 3,8]. Neste estudo foi considerado aderente o paciente que declarasse ingestão de 80% ou mais dos medicamentos prescritos nos últimos 4 dias. A *hazard ratio* estimada por Kitahata et al.⁷³ para os 168 pacientes

avaliados foi significativa apenas em relação aos pacientes com adesão inferior a 70% (HR=2,3 [1,3 - 4,17]), e foi ajustada para CD4 e carga viral basais, TARV prévio, fator de risco da transmissão e tipo de esquema (IP ou ITRNN).

Nos estudos de Wood⁶⁴, Moreno⁷⁷ e Brumme⁵⁶ e seus colaboradores foram encontradas significâncias estatísticas na associação entre a adesão e a ocorrência de supressão viral após o início da HAART, sempre favoráveis aos pacientes aderentes. Wood et al.⁶⁴ estimaram em 4,3 [3,7 - 5,0] a *hazard ratio* de supressão viral dos pacientes aderentes em relação aos não aderentes, ajustando para CD4 e carga viral basais. Moreno et al.⁷⁷ estimaram o risco relativo dos pacientes aderentes (>90%) alcançarem a supressão viral após o início da HAART em 16,7 [5,3; 50,0], controlando por diagnóstico de AIDS no início da HAART. Brumme et al.⁵⁶ não apresentaram o valor estimado para HR, informando apenas que o risco dos pacientes não aderentes foi significativamente maior, sendo o genótipo (CCR5Δ32 vs CCR5WT) o único fator adicional de ajuste no modelo multivariado.

Na análise realizada por Berenguer et al.⁷⁶ a ocorrência de falha no tratamento foi avaliada após o início da HAART, sendo a *hazard ratio* dos pacientes não aderentes estimada em 2,1 [1,4 - 3,2] e em 4,3 [2,6 - 6,8] quando foram consideradas como falhas de tratamento também as interrupções e as perdas de seguimento. Os modelos foram ajustados no primeiro caso para AIDS antes do início do tratamento, uso de metadona e carga viral basal, e no segundo para AIDS antes do início do tratamento, sexo e presença de hepatite C. Stringer et al.⁸⁹ avaliaram o tempo até a falha do tratamento a partir do início da TARV, controlando para IMC, hemoglobina e estágio da doença. Os pacientes não aderentes apresentaram *hazard ratio* de 1,8 [1,4 - 2,5]. Os autores também avaliaram a ocorrência da falha ou óbito, estimando a *hazard ratio* dos pacientes com baixa adesão em 2,2 [1,8 - 2,7] ajustado para sexo, estágio da doença, CD4, IMC e hemoglobina.

Na avaliação da ocorrência de um novo episódio de AIDS, Van Sighem⁸⁵, Bouhnik⁸², Cook⁷¹ e Bangsberg⁷⁰ e seus colaboradores também encontraram resultados significativamente melhores para os pacientes aderentes. Para Van Sighem et al.⁸⁵ os pacientes que apresentaram adesão média (entre 16 e 23 semanas de uso) tiveram a *hazard ratio* de progressão a AIDS aumentada em 2,0 [1,4 - 3,0] vezes e em 4,9 [3,8 - 6,4] vezes para quem teve adesão baixa (< 16 semanas de uso contínuo), em relação aos pacientes com uso contínuo nas 23 semanas do estudo. Bounik et al.⁸² estimaram em 1,2 [1,1 - 1,3] o risco relativo dos pacientes não aderentes apresentarem um evento indicativo de progressão

da doença, controlando por CD4 basal e para a presença de depressão, que apresentou risco relativo ainda mais elevado (RR=5,3 [2,2; 13,0]). Neste estudo a adesão foi avaliada com base no relato do paciente, sendo considerado com alta adesão se declarasse uso igual ou superior a 80% da medicação prescrita. Apenas para Cook et al.⁷¹ a adesão não foi significativa no risco de novo episódio de AIDS no ajuste do modelo clássico de Cox. No entanto, ao considerarem a variação temporal dos resultados da contagem de CD4 e carga viral, separadamente, a adesão mostrou-se significativa nos modelos. Mesmo no estudo realizado por Bangsberg et al.⁷⁰, com uma pequena amostra de pacientes sem teto e com baixa adesão (apenas 20% dos indivíduos com adesão igual ou superior a 90%), os resultados foram bastante positivos para os pacientes aderentes, que tiveram uma redução significativa no risco de evolução para a AIDS após o início do tratamento com algum esquema HAART (HR= 1,4 [1,2 – 1,7] para os pacientes não aderentes). No entanto, no modelo multivariado ajustado, apenas os fatores uso de crack e ano de diagnóstico do HIV, foram significativos.

Na avaliação do tempo decorrido entre o início da HAART e a ocorrência de falha virológica, Kitahata et al.⁷³ estimaram a *hazard ratio* dos pacientes com adesão média em 1,8 [1,1-2,7] e em 2,3 [1,3-4,1] com adesão baixa. O modelo foi ajustado por CD4, carga viral, ARV prévio, fator de risco e esquema. A mesma avaliação foi realizada por Paterson et al.¹⁵, que encontraram HR menor mas ainda significativa (HR = 1,03 [1,02; 1,04]) e por Gardner et al.⁹⁰, para os quais a adesão durante os primeiros 6 meses de tratamento foi a única variável associada ao tempo de falência virológica. Para cada 10% de diminuição na adesão, a *hazard ratio* da primeira falha virológica foi aumentado em 26% [21% a 31%].

Entre os artigos que avaliaram a ocorrência de falha imunológica, apenas Alexander et al.⁵⁵ apresentaram a *hazard ratio* estimada. Para Brumme et al.⁵⁶, cujo objetivo foi avaliar o prognóstico e a sobrevida dos pacientes com genótipo CCR5WT ou CCR5Δ32 em relação à resposta ao HAART, nem a adesão nem o genótipo foram associados à ocorrência deste desfecho no período considerado. Quanto aos resultados encontrados por Alexander et al.⁵⁵, que analisaram os dados de pacientes da mesma coorte, somente em um dos dois modelos ajustados – adesão avaliada pelo nível sérico da 1ª visita apenas ou obtido de todas as amostras coletadas durante o estudo – encontraram risco relativo significativamente maior para os pacientes com baixo nível sérico dos ARVs em metade ou mais das amostras, ajustado para uso de drogas injetáveis (RR= 2,7 [1,2 - 5,7]).

A *hazard ratio* da ocorrência de rebote viral a partir da supressão viral, estimada por Wood et al.⁶⁴, foi significativamente maior para os pacientes sem adesão (HR= 4,2 [3,3 – 5,0]). Coetzee et al.⁸⁰ não ajustaram nenhum modelo na avaliação deste desfecho que foi descrito apenas pelo método de Kaplan-Meier.

Moreno et al.⁷⁷ estimaram um risco relativo significativamente maior dos pacientes aderentes em obter resposta imunológica a partir do primeiro HAART em relação aos não aderentes (RR=3,4 [1,6-7,7]) controlando por carga viral basal.

Brumme et al.⁵⁶ e Coetzee et al.⁸⁰, na avaliação de alguns desfechos, não apresentaram os resultados dos modelos ajustados para adesão, por não serem significativos ou mesmo não ajustaram nenhum modelo para a avaliação do desfecho. Foi o caso de Brumme et al.⁵⁶ na avaliação da evolução da doença desde HAART até a supressão viral e desta ao rebote e de Coetzee et al.⁸⁰ na avaliação do início da TARV até a ocorrência de supressão viral.

3.5 Variáveis prognósticas

As variáveis mais importantes na avaliação do prognóstico do paciente além da adesão foram CD4, carga viral e estadiamento clínico no início do tratamento. O sexo e a idade do paciente ao iniciar o tratamento foram fatores de controle em muitos estudos, mesmo quando não significativos. Fatores sócio-econômicos avaliados nos estudos foram preditores independentes da progressão da doença ou morte em pelo menos um artigo, exceto status empregatício avaliado por Cook et al.⁷². A associação da ocorrência de eventos relacionados com a progressão da doença e o uso de drogas lícitas (álcool) e ilícitas, foi significativa nas avaliações realizadas por Alexander⁵⁵, Berenguer⁷⁶, Lieb⁷⁴, Moore⁶⁰, Moore⁶¹ e Cook⁷¹ et al. Por outro lado, nos artigos de Lima et al.^{58 59}, Wood et al.^{65 69} e Cook et al.⁷², o uso de drogas ilícitas não foi variável prognóstica significativa, embora tenha permanecido nos modelos ajustados. Os principais fatores de ajuste usados na avaliação da ocorrência dos desfechos estão apresentados no Quadro 8.

Além da adesão, a existência de sintomas de depressão foi outro fator independentemente associado à ocorrência de desfecho desfavorável na evolução da AIDS. Cook et al.⁷² estimaram um risco de morte significativamente maior para as mulheres não aderentes e com nível alto de depressão em modelo ajustado para uso de serviços de saúde mental entre outros fatores. Villes et al.⁸³ concluíram que a existência de sintomas depressivos e não adesão são preditores independentes para a progressão clínica e mortalidade, e que o rastreamento de sintomas depressivos e seu tratamento devem fazer

parte do atendimento padrão dos pacientes infectados pelo HIV. Paterson et al.¹⁵ também observaram um risco mais elevado de falha virológica para os pacientes com depressão. Bouhnik et al.⁸² avaliaram o risco de morte ajustando modelos separados para as variáveis de adesão e depressão. Neste estudo foi evidenciada a importância do diagnóstico de depressão como fator prognóstico de progressão da doença e na adesão ao tratamento nos pacientes HIV usuários de drogas injetáveis. A associação foi confirmada ainda por Lima et al.⁵⁸, que verificaram que a depressão potencializa o efeito da não adesão.

A falta de experiência do médico no tratamento de pacientes HIV/AIDS foi fator de risco independente para a ocorrência do óbito nos artigos de Lima et al.⁵⁹ e Wood et al.⁶⁵. Ainda que estes artigos sejam resultados de análises da mesma coorte, foram usados conceitos diferentes na avaliação da experiência clínica: número de pacientes atendidos previamente⁵⁹ ou categorizado pelo atendimento prévio de mais 100 pacientes⁶⁵.

O artigo de Alexander et al.⁵⁵ foi o único que avaliou a adesão usando dosagem sérica, método que permite verificar precisamente se o uso dos medicamentos prescritos foi adequado. Os autores comprovaram que, além da adesão - avaliada durante todo o primeiro ano de uso de HAART - apenas o uso de IP no esquema e não ser usuário de drogas foram fatores importantes para o alcance do sucesso virológico. No entanto, para a ocorrência de falha imunológica, apenas o uso de drogas injetáveis e a não adesão foram determinantes. Para Brumme et al.⁵⁶ a mutação genética CCR5Δ32 foi fator prognóstico independente para supressão viral mas não para os demais desfechos.

Apenas na avaliação conduzida por Cook et al.⁷¹ em 2008, a adesão não se mostrou associada a um dos desfechos avaliados - ocorrência de novo episódio de AIDS - mas no modelo ajustado considerando a variação temporal dos resultados laboratoriais a adesão apresentou-se significativa juntamente com outras variáveis de controle. Deve-se ressaltar, neste caso, que a população avaliada era constituída de mulheres predominantemente usuárias de crack.

A quantidade de drogas no esquema usado pelos pacientes foi avaliada apenas no artigo de Lima et al.⁵⁹, no entanto não permaneceu no modelo ajustado.

Outros possíveis fatores associados com o risco de ocorrência do desfecho de progressão da AIDS foram avaliados nos estudos de Reddi⁷⁹, McGinnis⁷⁵ e Laurent⁸⁷ e seus colaboradores, que consideraram, respectivamente, o peso das crianças, a etnia dos veteranos e o nível de gravidade da doença do paciente avaliada pelo score de Karnofsky. Entretanto, estes autores não incluíram a adesão nos modelos ajustados, embora

dispusessem desta informação. No estudo conduzido por Coetzee et al.⁸⁰ nenhum modelo foi ajustado aos dados para estimar o risco de morte.

Quadro 8 – Covariáveis incluídas no modelo multivariado de estimação do risco de ocorrência do desfecho avaliado segundo o artigo.

Variável de ajuste (significativa ou não)	Artigo
CD4 no início do tratamento	Bangsberg et al. ^{70(a)} , Bouhnik et al. ⁸² , Brumme et al. ⁵⁶ , Cook et al. ^{71(b),72} , Gardner et al. ⁹⁰ , Hogg et al. ⁵⁷ , Kitahata et al. ⁷³ , Lieb et al. ⁷⁴ , Lima et al. ^{58,59} , Moore et al. ^{60,62,63} , Nachega et al. ⁸¹ , Paterson et al. ¹⁵ , Stringer et al. ⁸⁹ , Tuboi et al. ⁸⁴ , Van Sighem et al. ⁸⁵ , Villes et al. ⁸³ , Wood et al. ^{64,65,67,68,69(d)} , Berenguer et al. ^{76 NS}
Carga viral no início do tratamento	Bangsberg et al. ^{70(a)} , Berenguer et al. ⁷⁶ , Brumme et al. ⁵⁶ , Cook et al. ^{71,72} , Kitahata et al. ⁷³ , Moore et al. ⁶¹ , Moreno et al. ⁷⁷ , Nachega et al. ^{81(e)} , Paterson et al. ¹⁵ , Van Sighem et al. ⁸⁵ , Villes et al. ⁸³ , Wood et al. ^{64,65,67,68,69}
Estágio clínico	Berenguer et al. ⁷⁶ , Brumme et al. ⁵⁶ , Cook et al. ⁷² , Karcher et al. ⁸⁶ , Moore et al. ⁶¹ , Moreno et al. ⁷⁷ , Van Sighem et al. ⁸⁵ , Villes et al. ⁸³ , Stringer et al. ⁸⁹ , Wood ^{65 NS}
Co-morbidades	Lieb et al. ⁷⁴ (doença hepática), Stringer et al. ⁸⁹ (tuberculose), Berenguer et al. ^{76 NS} (hepatite C)
Depressão	Bouhnik et al. ^{82(f)} , Cook et al. ⁷² , Lima et al. ^{58(g)} , Paterson et al. ¹⁵ , Villes et al. ⁸³
Profilaxia	Lieb et al. ⁷⁴ (influenza), Rebollo et al. ²² (PCP)
Experiência clínica	Lima et al. ⁵⁹ , Wood et al. ^{65,67} , Lima et al. ^{58 NS} , Hogg et al. ^{57 NS}
Genótipo CCR5	Brumme et al. ⁵⁶
Pré-tratamento	Kitahata et al. ⁷³ , Van Sighem et al. ⁸⁵
Sexo	Berenguer et al. ⁷⁶ , Lima et al. ⁵⁸ , Stringer et al. ⁸⁹ , Nachega et al. ^{81 NS}
Idade	Brumme et al. ⁵⁶ , Cook et al. ^{72,71} , Karcher et al. ⁸⁶ , Lima et al. ^{58,59} , Moore et al. ^{60,61,62,63} , Stringer et al. ⁸⁹ , Van Sighem et al. ⁸⁵ , Villes et al. ⁸³ , Wood et al. ⁶⁵ , Berenguer et al. ^{76 NS} , Nachega et al. et al. ^{81 NS}
Escolaridade	Bangsberg et al. ^{70(a)} , Lima et al. ⁵⁸ , Tuboi et al. ⁸⁴ , Cook et al. ^{72,71 NS}
Etnia	Cook et al. ^{71,72 NS} , Parteson et al. ^{15 NS}
Renda	Lima et al. ⁵⁸ , Cook et al. ^{71,72 NS}
Seguro saúde	Lieb et al. ⁷⁴
Status conjugal	Villes et al. ⁸³ (parceiro fixo), Lieb et al. ⁷⁴ , Cook et al. ^{72 NS}
Status empregatício	Cook et al. ^{72 NS}
Condição de moradia	Lieb et al. ⁷⁴ , Cook et al. ^{72 NS}
Tipo de transmissão	Kitahata et al. ⁷³ , Van Sighem et al. ⁸⁵
Esquema	Alexander et al. ^{55(h)} , Cook et al. ⁷² , Kitahata et al. ⁷³ , Moore et al. ⁶³ , Paterson et al. ¹⁵
Número de comprimidos/dia	Lima et al. ⁵⁹
Ano de diagnóstico do HIV	Cook et al. ⁷¹ , Lima et al. ⁵⁹ , Villes et al. ⁸³ (diagnóstico de AIDS)
Tempo de tratamento	Bangsberg et al. ^{70(a)}
Número de visitas	Cook et al. ⁷¹
Perda de consultas agendadas	Berenguer et al. ^{76 NS}
Uso de drogas lícitas/ilícitas	Alexander et al. ⁵⁵ , Bangsberg et al. ^{70(a)} , Berenguer et al. ⁷⁶ , Cook et al. ⁷¹ , Moore et al. ⁶² , Lieb et al. ⁷⁴ , Cook et al. ^{72 NS} , Wood et al. ^{65 NS}

NS – Não Significativo. (a).Análise bi-variada. (b).Modelo de efeitos aleatórios. (c).Valor absoluto e relativo(%). (d).Estratificado por CD4. (e).Log da carga viral. (f).Modelos separados para adesão e depressão. (g).Estratificado por depressão. (h).HAART com IP - significativo para sucesso virológico, mas não para falha imunológica.

4 Discussão

Foi localizado um número expressivo de estudos que avaliaram a adesão ao tratamento da AIDS, em geral, e de artigos específicos sobre a associação da adesão com algum desfecho de progressão da doença, objetivo do presente trabalho. Chamou a atenção a grande diversidade de fontes e técnicas usadas para a obtenção de dados sobre adesão, os diferentes desfechos considerados, assim como as diversas metodologias utilizadas que incluíram desde análises de sobrevivência até estudos de caso-controle. No entanto, a adesão como modificador de efeito da terapia, que parece natural e de fácil interpretação, foi considerada em apenas um artigo. As várias formas de medir e analisar os efeitos da adesão e de verificar a progressão da doença indicaram a relevância da sistematização das informações dos artigos incluídos neste estudo.

Em relação às fontes de informação, os registros da farmácia foram os mais utilizados, seja de forma exclusiva ou associada. Na revisão de estudos que avaliaram a adesão a tratamentos de doenças crônicas em geral, realizada por Krueger et al.⁹³, também foi observado o uso mais freqüente desta fonte.

O prontuário do paciente também foi uma fonte importante de informação. Embora apenas cinco artigos tenham utilizado o prontuário para obter dados sobre a adesão, outros 35 utilizaram o prontuário para obter dados sobre os desfechos considerados nas avaliações. Assim, os registros médicos e de outros profissionais de saúde, em que pesem as limitações na qualidade e heterogeneidade, podem ser uma importante via de monitoramento da adesão dos pacientes, já que afetam diretamente o trabalho da equipe envolvida no tratamento.

É importante frisar que em outros estudos de revisão sistemática sobre adesão em AIDS, outras fontes foram mais freqüentes para obtenção dos dados de adesão. Vale mencionar o estudo realizado por Malta et al.⁴⁸ que revisaram artigos que avaliaram a adesão ao HAART de pacientes usuários de drogas, e Fogarty et al.⁹⁴, em revisão sobre adesão no tratamento da AIDS em artigos e resumos de congresso. Estes autores encontraram nas avaliações subjetivas – como auto-relato e entrevista - a forma mais frequentemente usada. De qualquer modo, o estudo de Oyugi et al.⁸⁸ que comparou avaliações subjetivas com métodos quantitativos - como contagem eletrônica e manual de comprimidos - evidenciou pequena diferença nos percentuais de adesão. Porém, a diferença entre os períodos de avaliação pode ser significativa. De fato, em outros artigos, observou-se que, conforme aumenta o tempo de tratamento ou o período de avaliação da adesão,

diminui a proporção de pacientes aderentes, independente do método e do ponto de corte estipulado para a adesão^{95 96}. Ainda que todas as fontes de informação sobre adesão tenham aspectos positivos e negativos, o uso dos dados da farmácia tem como vantagens adicionais, o baixo custo - em função de usar dados já disponíveis - o fato de não interferir na rotina de médicos e pacientes e, por outro lado, diminuir a possibilidade de viés, visto que, não influencia no comportamento de adesão do paciente. Além disso, a forte associação entre as informações de adesão obtidas nos registros da farmácia e o nível dos anti-retrovirais encontrados no sangue dos pacientes, descrita no estudo de Alexander et al.⁵⁵ ou os resultados obtidos por Bisson et al.⁹⁷ que mostraram associação entre a contagem de CD4 e dados da farmácia, indicam que estes registros se constituem em uma fonte confiável para a avaliação da adesão ao tratamento da AIDS.

Ressalte-se que Alexander et al.⁵⁵ encontraram forte associação entre as informações de adesão obtidas nos registros da farmácia e o nível dos anti-retrovirais encontrados no sangue dos pacientes, indicando que estes registros se constituem em uma fonte confiável para a avaliação da adesão ao tratamento da AIDS.

Karcher et al.⁸⁶ apresentaram uma das maiores taxas de mortalidade, apesar da baixa *hazard ratio* de morte dos pacientes não aderentes em relação aos aderentes. Este fato deve-se, certamente, ao curto período de avaliação da adesão dos pacientes, controlada apenas por idade e estágio da doença. Por outro lado, o estudo de Stringer et al.⁸⁶, também realizado em um país africano, estimou *hazard ratio* equivalente, mais alta e com maior nível de significância, para níveis de alta adesão similares. Este resultado provavelmente foi obtido por terem sido incorporadas, neste modelo, variáveis referentes às condições clínicas dos pacientes e o comportamento de adesão ter sido observado por um período mais longo. O ajuste do modelo por CD4, além do estágio clínico da AIDS e da presença de comorbidades permitiu estimar a *hazard ratio* da adesão ao tratamento sem a influência destes fatores. Desta forma, possíveis atrasos no diagnóstico da doença e início de tratamentos tardios podem ter sido controlados.

O óbito foi o principal desfecho analisado. A maioria dos estudos desta revisão que começaram o período de observação quando os pacientes iniciaram qualquer terapia anti-retroviral (TARV) observou a ocorrência do óbito, enquanto os artigos que iniciaram a observação no uso de HAART avaliaram também o tempo até a ocorrência de desfechos intermediários (supressão viral, rebote, falha virológica, imunológica ou clínica). Estes eventos poderiam revelar mais precocemente do que a mortalidade os efeitos das diversas

covariáveis. No entanto, para qualquer desfecho avaliado a adesão ao tratamento foi fator significativo no melhor prognóstico. Os pontos de corte considerados para definir adesão variaram, mas independente dos limites estabelecidos, dos desfechos considerados, da avaliação ter sido realizada em relação a TARV ou HAART e do estudo ter incluído pacientes virgens de tratamento ou com uso prévio, em todos os estudos analisados as diferenças entre aderentes e não aderentes foram estatisticamente significativas. Pacientes com menor adesão tiveram maiores taxas de mortalidade, maior risco de morte, menor tempo de sobrevivência, menor tempo até a ocorrência de um novo episódio de doença definidora, menor chance de alcançar a supressão viral ou a resposta imunológica.

A comparação do risco relativo de qualquer desfecho entre os pacientes não aderentes e aderentes nos estudos que categorizaram a adesão ficou limitada em função da maior parte deles terem avaliado a mesma coorte ou por analisarem indicadores distintos.

Entre os desfechos considerados observa-se que a falha do tratamento – falha virológica, imunológica, clínica ou o óbito, pode ocorrer em função da existência de resistência viral, intolerância e interações medicamentosas, além da baixa adesão ao tratamento², avaliada nos artigos da presente revisão. Entretanto, a supressão viral, como avaliada nos estudos conduzidos por Wood⁶⁴, Moreno⁷⁷ e Brumme et al.⁵⁶ ocorre apenas quando a utilização do tratamento anti-retroviral é adequada.

Vale ressaltar que outras variáveis apresentaram-se associadas aos desfechos considerados. Independente da adesão foi evidenciado que a experiência clínica pode ser associada a maior sobrevivência desde que seja mensurada de forma mais rigorosa, ou seja, ter atendido previamente mais de 100 pacientes^{65 59}. O uso de drogas também apareceu como importante variável no prognóstico dos desfechos avaliados^{55 62 76 74 71}.

A depressão está fortemente associada com o comportamento de não adesão no tratamento das doenças crônicas^{98 99 100}, incluindo a AIDS^{72 82 83 101}. Mesmo para pacientes com comportamento de não adesão esperado, como os usuários de drogas, a depressão é um importante fator para a ocorrência de desfechos desfavoráveis^{101 102}. Fatores clínicos de controle habituais como CD4 e estadiamento da doença mostraram-se fortemente associados aos desfechos avaliados. Assim, chama a atenção o estudo de Wood et al.⁶⁵ que calcularam a adesão segundo três estratos de CD4 basal. Os resultados desse estudo mostraram que, quando considerado cada estrato, pacientes não aderentes têm maior probabilidade de morte que pacientes aderentes. Entretanto, a comparação entre os diferentes estratos mostra que pacientes não aderentes com CD4 basal ≥ 200 células

tiveram, após 3 anos de terapia, menor probabilidade de morte (4%) que pacientes aderentes cujo CD4 basal ficava entre 50 e 199 células (12%) ou era menor que 50 cel/mm³ (16%). Um outro artigo de Wood et al.⁶⁶ mostrou que para pacientes com CD4 > 350 cel/mm³ as diferenças entre aderentes e não aderentes não são expressivas. Esses resultados apontam para a importância do diagnóstico precoce e para a necessidade do acompanhamento clínico permanente.

Por último cabe enfatizar que este trabalho teve como principal limitação as dificuldades comuns aos estudos de revisão sistemática, especialmente quando referentes a adesão. Definir e medir adesão é um procedimento de difícil operacionalização, o que possivelmente explica os diferentes entendimentos sobre o grau de cumprimento da prescrição para considerar um paciente aderente. Definições mais exigentes, que consideram alta adesão a partir de percentuais mais elevados, tornam mais provável a detecção de diferenças nos desfechos de interesse. Também é extensa a gama de métodos e técnicas utilizadas na mensuração da adesão. Além disso, ainda que se utilize o mesmo método, a adesão pode ser mensurada em diferentes períodos de tempo o que aumenta a probabilidade de resultados diferentes. A questão do tempo pode ainda estar ligada ao tipo de método utilizado. A entrevista, por exemplo, é frequentemente usada para medir a adesão em um período específico, geralmente curto. Já a avaliação da adesão a partir de dados de farmácia pode se estender por períodos bem mais longos. Mesmo o tipo de nomenclatura pode variar e possuir significados diferentes no que tange ao objeto de investigação. A título de exemplo, a expressão “persistência no uso de medicamento”, mensurada em um dos artigos incluído nesta revisão e, portanto, tratada como sinônimo de adesão, pode não ter sido totalmente adequado. Assim, o principal desafio do presente trabalho constituiu-se em agrupar os diferentes desfechos e metodologias de maneira a permitir a comparação dos resultados, ainda que com restrições, e possibilitar a sistematização das informações.

Em suma, a adesão, ainda que medida por diferentes métodos e períodos de tempo, se configurou como preditor independente e importante para a ocorrência dos desfechos marcadores da progressão da doença, também avaliado de múltiplas formas, e ajustado para diversas co-variáveis. Entre elas, o CD4 basal e o estadiamento da doença foram as mais importantes, o que aponta para a necessidade do diagnóstico precoce e do monitoramento dos pacientes. As menores proporções de adesão observadas, quando avaliados períodos mais longos, indicam que o trabalho visando a adesão do paciente deve

ser permanente. Desse modo, é importante envolver outros profissionais de saúde além do médico, no sentido de prestar uma assistência integral ao paciente, que permita detectar possíveis fatores desencadeadores de imunodepressão como, por exemplo, a depressão. O presente trabalho pode colaborar para que clínicos e pesquisadores possam dimensionar as dificuldades no entendimento dos problemas relacionados à adesão ao tratamento da AIDS e na avaliação dos resultados alcançados.

Referências Bibliográficas

1. Osmond D, Charlebois E, Lang W, Shiboski S, Moss A. Changes in AIDS survival time in two San Francisco cohorts of homosexual men, 1983 to 1993. *Jama* 1994;271(14):1083-7.
2. Bartlett JG, Gallant JE. 2005-2006 *Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV*. Viterbo's Editoração Eletrônica e Produção ed. Niterói, 2005.
3. Mannheimer SB, Matts J, Telzak E, Chesney M, Child C, Wu AW, Friedland G; Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. Quality of life in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy is related to adherence. *AIDS Care* 2005;1:10-22.
4. Campos DP, Ribeiro SR, Grinsztejn B, Veloso VG, Valente JG, Bastos FI, et al. Survival of AIDS patients using two case definitions, Rio de Janeiro, Brazil, 1986-2003. *Aids* 2005;19 Suppl 4:S22-6.
5. Egger M, Hirschel B, Francioli P, Sudre P, Wirz M, Flepp M, et al. Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. Swiss HIV Cohort Study. *Bmj* 1997;315(7117):1194-9.
6. Fonseca MGP BD. A evolução da Mortalidade por AIDS no país, segundo sua distribuição geográfica. *Boletim Epidemiológico AIDS* 2000;XIII(3):43-49.
7. Marins JR, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES, Barbosa AA, et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *Aids* 2003;17(11):1675-82.
8. Mayor AM, Gomez MA, Rios-Oliveras E, Hunter-Mellado RF. Mortality trends of HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy: analysis of a cohort of 3,322 HIV-infected persons. *Ethn Dis* 2005;15(4 Suppl 5):S5-57-62.
9. Mocroft A, Brettle R, Kirk O, Blaxhult A, Parkin JM, Antunes F, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *Aids* 2002;16(12):1663-71.
10. Mouton Y, Alfandari S, Valette M, Cartier F, Dellamonica P, Humbert G, et al. Impact of protease inhibitors on AIDS-defining events and hospitalizations in 10 French AIDS reference centres. Federation National des Centres de Lutte contre le SIDA. *Aids* 1997;11(12):F101-5.
11. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human

- immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338(13):853-60.
12. Signorini DJHP, Codeço CT, Carvalho MS, Campos DP, Monteiro MCM, Andrade MdFCd, et al. Effect of sociodemographic, clinical-prophylactic and therapeutic procedures on survival of AIDS patients assisted in a Brazilian outpatient clinic. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2005;8:253-261.
 13. Brasil. Ministério da Saúde. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV, 1999.
 14. Carvalho CV, Duarte DB, Merchán-Hamann E, Bicudo E, Laguardia J. Determinantes de aderência à terapia anti-retroviral combinada em Brasília. *Cad Saude Publica* 2003;2:593-604.
 15. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133(1):21-30.
 16. Grover G, Shivraj SO. Survival pattern of reported HIV infected individuals in the city of Delhi (India). *J Commun Dis* 2004;36(2):83-92.
 17. Wolff MJ, Beltran CJ, Vasquez P, Ayala MX, Valenzuela M, Berrios G, et al. The Chilean AIDS cohort: a model for evaluating the impact of an expanded access program to antiretroviral therapy in a middle-income country--organization and preliminary results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40(5):551-7.
 18. Brito AM, Castilho EA, Szwarcwald CL. Regional patterns of the temporal evolution of the AIDS epidemic in Brazil following the introduction of antiretroviral therapy. *Braz J Infect Dis* 2005;9(1):9-19.
 19. Hacker MA, Petersen ML, Enriquez M, Bastos FI. Highly active antiretroviral therapy in Brazil: the challenge of universal access in a context of social inequality. *Rev Panam Salud Publica* 2004;16(2):78-83.
 20. Saraceni V, da Cruz MM, Lauria Lde M, Durovni B. Trends and characteristics of AIDS mortality in the Rio de Janeiro city after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Braz J Infect Dis* 2005;9(3):209-15.
 21. Jabs DA, Holbrook JT, Van Natta ML, Clark R, Jacobson MA, Kempen JH, et al. Risk factors for mortality in patients with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmology* 2005;112(5):771-9.
 22. San Andres Rebollo FJ, Rubio Garcia R, Castilla Catalan J, Pulido Ortega F, Palao G, de Pedro Andres I, et al. [Mortality and survival in a cohort of 1,115 HIV-infected patients (1989-97)]. *An Med Interna* 2004;21(11):523-32.
 23. Sterne JA, Hernan MA, Ledergerber B, Tilling K, Weber R, Sendi P, et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet* 2005;366(9483):378-84.
 24. Bartlett JA. Addressing the challenges of adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29 Suppl 1:S2-10.
 25. Bamberger JD, Unick J, Klein P, Fraser M, Chesney M, Katz MH. Helping the urban poor stay with antiretroviral HIV drug therapy. *Am J Public Health* 2000;90(5):699-701.

26. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23(8):1296-310.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Taxas de prevalência das DST em mulheres brasileiras relatadas na literatura científica: Coordenação de DST / AIDS, 2008.
28. Moher D, Altman DG. Elaboración de Directrices para la publicación de investigación biomédica: proceso y fundamento científico. *Medicina Clinica (Barc)* 2005;125(1):8-13.
29. May MT SJ, Costagliola D, Sabin CA, Phillips AN, Justice AC, Dabis F, Gill J, Lundgren J, Hogg RS, Wolf F, Fätkenheuer G, Staszewski S, d'Arminio Monforte A, Egger M; Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration. HIV Treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. *The Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration* 2006;368(9534):451-8.
30. Cozzi Lepri A PA, d'Arminio Monforte A, Castelli F, Antinori A, de Luca A, Pezzotti P, Alberici F, Cargnel A, Grima P, Piscopo R, Prestileo T, Scalise G, Vigevani M, Moroni M. When to start highly active antiretroviral therapy in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. 2001.
31. Paiva V LB, Nigro R, Caraciolo J. Lidando com a adesão: a experiência de profissionais e ativistas na cidade de São Paulo. *Tá difícil de engolir? Experiências de adesão ao tratamento anti-retroviral em São Paulo* 2000:22-59.
32. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353(5):487-97.
33. Brasil. Ministério da Saúde. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV. 7ª Edição ed. Brasília: Consenso 2008 - Secretaria de Vigilância em Saúde - Programa Nacional de DST e AIDS, 2008.
34. Hirsch MS, Conway B, D'Aquila RT, Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, et al. Testes de resistência aos agentes anti-retrovirais nos adultos HIV-positivos. *Jama Brasil* 1999(3):1642-1656.
35. Vitória M. Conceitos e Recomendações básicas para melhorar a adesão ao tratamento anti-retroviral. 2004. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/15conceitos_rec_basicas.pdf [acesso em 28/11/2005]
36. Turner BJ, Hecht FM. Improving on a coin toss to predict patient adherence to medications. *Ann Intern Med* 2001;134(10):1004-6.
37. Steiner JF, Koepsell TD, Fihn SD, Inui TS. A general method of compliance assessment using centralized pharmacy records. Description and validation. *Med Care* 1988;26(8):814-23.
38. Choo PW, Rand CS, Inui TS, Lee ML, Cain E, Cordeiro-Breault M, et al. Validation of patient reports, automated pharmacy records, and pill counts with electronic monitoring of adherence to antihypertensive therapy. *Med Care* 1999;37(9):846-57.
39. Singh N, Berman SM, Swindells S, Justis JC, Mohr JA, Squier C, et al. Adherence of human immunodeficiency virus-infected patients to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1999;29(4):824-30.

40. Lignani L, Jr., Greco DB, Carneiro M. [Assessment of the compliance to antiretroviral drugs among HIV/AIDS patients]. *Rev Saude Publica* 2001;35(6):495-501.
41. Ostrop NJ, Hallett KA, Gill MJ. Long-term patient adherence to antiretroviral therapy. *Ann Pharmacother* 2000;34(6):703-9.
42. Parruti G, Manzoli L, Toro PM, D'Amico G, Rotolo S, Graziani V, et al. Long-term adherence to first-line highly active antiretroviral therapy in a hospital-based cohort: predictors and impact on virologic response and relapse. *AIDS Patient Care STDS* 2006;20(1):48-56.
43. Eldred LJ, Wu AW, Chaisson RE, Moore RD. Adherence to antiretroviral and pneumocystis prophylaxis in HIV disease. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;18(2):117-25.
44. Mocroft A, Madge S, Johnson AM, Lazzarin A, Clumeck N, Goebel FD, et al. A comparison of exposure groups in the EuroSIDA study: starting highly active antiretroviral therapy (HAART), response to HAART, and survival. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;22(4):369-78.
45. Stone VE. Optimizing the care of minority patients with HIV/AIDS. *Clin Infect Dis* 2004;38(3):400-4.
46. Jordan M, Lopes, JF, Okazaki, E, Komatsu, CL, Nemes, MIB. Aderência ao tratamento anti-retroviral em AIDS: Revisão da literatura médica. *Ta difícil de engolir? Experiências de adesão ao tratamento anti-retroviral em São Paulo*. 2000:11-21.
47. Nemes M, Souza, MFM, Kalichman, AO, Grangeiro, A, Souza, RA, Lopes, JF. Avaliação da aderência por anti-retrovirais em usuários de ambulatórios do Sistema público de assistência a AIDS no Estado de São Paulo. 2000.
48. Malta M, Petersen ML, Clair S, Freitas F, Bastos FI. Adherence to antiretroviral therapy: a qualitative study with physicians from Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica* 2005;21(5):1424-32.
49. Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002;360(9327):119-29.
50. Crystal S, Sambamoorthi U, Moynihan PJ, McSpirtt E. Initiation and continuation of newer antiretroviral treatments among medicaid recipients with AIDS. *J Gen Intern Med* 2001;16(12):850-9.
51. Bonolo Pde F, Cesar CC, Acurcio FA, Ceccato MG, de Padua CA, Alvares J, et al. Non-adherence among patients initiating antiretroviral therapy: a challenge for health professionals in Brazil. *Aids* 2005;19 Suppl 4:S5-13.
52. Verdugo RM, Martín LAK, Saavedra EM, Alonso IM, Criado SA, González CA, Del Corral MM. Análisis de las causas de suspensión del régimen antirretroviral simplificado abacavir, lamivudina y zidovudina. *Farm Hosp* 2005;29(3):164-70.
53. Knobel H VG, Guelar A, Pedrol E, Soler A, Carmona A, Saballs P, Gonzalez A, Gimeno JL, Colomé JL. Simplified therapy with zidovudine, lamivudine, and abacavir for very nonadherent, treatment-failing patients. *HIV Clin Trials*. 2004;5(2):65-73.

54. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, Montaner JSG. Earlier initiation of highly active antiretroviral therapy does not protect against the deleterious effects of non-adherence. *AIDS* 2004;Volume 18(18):2432-2434.
55. Alexander CS, Asselin JJ, Ting LS, Montaner JS, Hogg RS, Yip B, et al. Antiretroviral concentrations in untimed plasma samples predict therapy outcome in a population with advanced disease. *J Infect Dis* 2003;188(4):541-8.
56. Brumme ZL, Henrick BM, Brumme CJ, Hogg RS, Montaner JS, Harrigan PR. Short communication. Association of the CCR5delta32 mutation with clinical response and >5-year survival following initiation of first triple antiretroviral regimen. *Antivir Ther* 2005;10(7):849-53.
57. Hogg RS, Heath K, Bangsberg D, Yip B, Press N, O'Shaughnessy MV, et al. Intermittent use of triple-combination therapy is predictive of mortality at baseline and after 1 year of follow-up. *Aids* 2002;16(7):1051-8.
58. Lima VD, Geller J, Bangsberg DR, Patterson TL, Daniel M, Kerr T, et al. The effect of adherence on the association between depressive symptoms and mortality among HIV-infected individuals first initiating HAART. *Aids* 2007;21(9):1175-83.
59. Lima VD, Hogg RS, Harrigan PR, Moore D, Yip B, Wood E, et al. Continued improvement in survival among HIV-infected individuals with newer forms of highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2007;21(6):685-92.
60. Moore DM, Hogg RS, Braitstein P, Wood E, Yip B, Montaner JS. Risks of non-accidental mortality by baseline CD4+ T-cell strata in hepatitis-C-positive and -negative individuals initiating highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2006;11(1):125-9.
61. Moore DM, Hogg RS, Chan K, Tyndall M, Yip B, Montaner JS. Disease progression in patients with virological suppression in response to HAART is associated with the degree of immunological response. *Aids* 2006;20(3):371-7.
62. Moore DM, Hogg RS, Yip B, Craib K, Wood E, Montaner JS. CD4 percentage is an independent predictor of survival in patients starting antiretroviral therapy with absolute CD4 cell counts between 200 and 350 cells/microL. *HIV Med* 2006;7(6):383-8.
63. Moore DM, Hogg RS, Yip B, Wood E, Tyndall M, Braitstein P, et al. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40(3):288-93.
64. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, Montaner JS. Why are baseline HIV RNA levels 100,000 copies/mL or greater associated with mortality after the initiation of antiretroviral therapy? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38(3):289-95.
65. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Is there a baseline CD4 cell count that precludes a survival response to modern antiretroviral therapy? *Aids* 2003;17(5):711-20.
66. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350 x 10⁹ cells/L. *Ann Intern Med* 2003;139(10):810-6.

67. Wood E, Hogg RS, Yip B, Moore D, Harrigan PR, Montaner JS. Impact of baseline viral load and adherence on survival of HIV-infected adults with baseline CD4 cell counts \geq 200 cells/microl. *Aids* 2006;20(8):1117-23.
68. Wood E, Hogg RS, Yip B, Quercia R, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, et al. Higher baseline levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA are associated with increased mortality after initiation of triple-drug antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2003;188(10):1421-5.
69. Wood E, Montaner JS, Chan K, Tyndall MW, Schechter MT, Bangsberg D, et al. Socioeconomic status, access to triple therapy, and survival from HIV-disease since 1996. *Aids* 2002;16(15):2065-72.
70. Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Roberston M, Zolopa AR, et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *Aids* 2001;15(9):1181-3.
71. Cook JA, Burke-Miller JK, Cohen MH, Cook RL, Vlahov D, Wilson TE, et al. Crack cocaine, disease progression, and mortality in a multicenter cohort of HIV-1 positive women. *Aids* 2008;22(11):1355-63.
72. Cook JA, Grey D, Burke J, Cohen MH, Gurtman AC, Richardson JL, et al. Depressive symptoms and AIDS-related mortality among a multisite cohort of HIV-positive women. *Am J Public Health* 2004;94(7):1133-40.
73. Kitahata MM, Reed SD, Dillingham PW, Van Rompaey SE, Young AA, Harrington RD, et al. Pharmacy-based assessment of adherence to HAART predicts virologic and immunologic treatment response and clinical progression to AIDS and death. *Int J STD AIDS* 2004;15(12):803-10.
74. Lieb S, Brooks RG, Hopkins RS, Thompson D, Crockett LK, Liberti T, et al. Predicting death from HIV/AIDS: a case-control study from Florida public HIV/AIDS clinics. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30(3):351-8.
75. McGinnis KA, Fine MJ, Sharma RK, Skanderson M, Wagner JH, Rodriguez-Barradas MC, et al. Understanding racial disparities in HIV using data from the veterans aging cohort 3-site study and VA administrative data. *Am J Public Health* 2003;93(10):1728-33.
76. Berenguer J, Perez-Elias MJ, Bellon JM, Knobel H, Rivas-Gonzalez P, Gatell JM, et al. Effectiveness and safety of abacavir, lamivudine, and zidovudine in antiretroviral therapy-naive HIV-infected patients: results from a large multicenter observational cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41(2):154-9.
77. Moreno A, Perez-Elias MJ, Casado JL, Munoz V, Antela A, Drona F, et al. Effectiveness and pitfalls of initial highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients in routine clinical practice. *Antivir Ther* 2000;5(4):243-8.
78. Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, Lopez-Colomes JL, Cayla JA. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30(1):105-10.
79. Reddi A, Leeper SC, Grobler AC, Geddes R, France KH, Dorse GL, et al. Preliminary outcomes of a paediatric highly active antiretroviral therapy cohort from KwaZulu-Natal, South Africa. *BMC Pediatr* 2007;7:13.

80. Coetzee D, Boulle A, Hildebrand K, Asselman V, Van Cutsem G, Goemaere E. Promoting adherence to antiretroviral therapy: the experience from a primary care setting in Khayelitsha, South Africa. *Aids* 2004;18 Suppl 3:S27-31.
81. 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.
82. Bouhnik AD, Preau M, Vincent E, Carrieri MP, Gallais H, Lepeu G, et al. Depression and clinical progression in HIV-infected drug users treated with highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2005;10(1):53-61.
83. Villes V, Spire B, Lewden C, Perronne C, Besnier JM, Garre M, et al. The effect of depressive symptoms at ART initiation on HIV clinical progression and mortality: implications in clinical practice. *Antivir Ther* 2007;12(7):1067-74.
84. Tuboi SH, Harrison LH, Sprinz E, Albernaz RK, Schechter M. Predictors of virologic failure in HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy in Porto Alegre, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40(3):324-8.
85. van Sighem AI, van de Wiel MA, Ghani AC, Jambroes M, Reiss P, Gyssens IC, et al. Mortality and progression to AIDS after starting highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2003;17(15):2227-36.
86. Karcher H, Omondi A, Odera J, Kunz A, Harms G. Risk factors for treatment denial and loss to follow-up in an antiretroviral treatment cohort in Kenya. *Trop Med Int Health* 2007;12(5):687-94.
87. Laurent C, Ngom Gueye NF, Ndour CT, Gueye PM, Diouf M, Diakhate N, et al. Long-term benefits of highly active antiretroviral therapy in Senegalese HIV-1-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38(1):14-7.
88. Oyugi JH, Byakika-Tusiime J, Ragland K, Laeyendecker O, Mugerwa R, Kityo C, et al. Treatment interruptions predict resistance in HIV-positive individuals purchasing fixed-dose combination antiretroviral therapy in Kampala, Uganda. *Aids* 2007;21(8):965-71.
89. Stringer JS, Zulu I, Levy J, Stringer EM, Mwango A, Chi BH, et al. Rapid scale-up of antiretroviral therapy at primary care sites in Zambia: feasibility and early outcomes. *Jama* 2006;296(7):782-93.
90. Gardner EM, Burman WJ, Maravi ME, Davidson AJ. Selective drug taking during combination antiretroviral therapy in an unselected clinic population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40(3):294-300.
91. Barkan SE, Melnick SL, Preston-Martin S, Weber K, Kalish LA, Miotti P, et al. The Women's Interagency HIV Study. WIHS Collaborative Study Group. *Epidemiology* 1998;9(2):117-25.
92. Anastos K, Kalish LA, Hessel N, Weiser B, Melnick S, Burns D, et al. The relative value of CD4 cell count and quantitative HIV-1 RNA in predicting survival in HIV-1-infected women: results of the women's interagency HIV study. *Aids* 1999;13(13):1717-26.
93. Krueger KP, Berger BA, Felkey B. Medication adherence and persistence: a comprehensive review. *Adv Ther* 2005;22(4):313-56.

94. Fogarty L, Roter D, Larson S, Burke J, Gillespie J, Levy R. Patient adherence to HIV medication regimens: a review of published and abstract reports. *Patient Educ Couns* 2002;46(2):93-108.
95. Mannheimer S, Friedland G, Matts J, Child C, Chesney M.. Self-reported antiretroviral adherence correlates with HIV viral load and declines over time. *13th International AIDS Conference 2000*.
96. Liu H, Golin CE, Miller LG, Hays RD, Beck CK, Sanandaji S, et al. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Ann Intern Med* 2001;134(10):968-77.
97. 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.
98. Carney RMF, Kenneth E.; Eisen, Seth A.; Rich, Michael W.; Jaffe, Allan S. Major depression and medication adherence in elderly patients with coronary artery disease. *Health Psychology* 1995;14(1):88-90.
99. Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, Gatto N, Baumann KA, Rudick RA. Treatment of depression improves adherence to interferon beta-1b therapy for multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1997;54(5):531-3.
100. Wang PS BR, Knight E, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Noncompliance with antihypertensive medications: the impact of depressive symptoms and psychosocial factors. *J Gen Intern Med* 2002;17:504-511.
101. Gordillo V, del Amo J, Soriano V, Gonzalez-Lahoz J. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *Aids* 1999;13(13):1763-9.
102. Pence BW. The impact of mental health and traumatic life experiences on antiretroviral treatment outcomes for people living with HIV/AIDS. *J Antimicrob Chemother* 2009;63(4):636-40.

3º Artigo

Avaliação da associação entre adesão a HAART
e evolução clínica dos pacientes HIV/AIDS.

Resumo

Introdução: A adesão ao tratamento anti-retroviral é considerada fundamental para obter supressão viral e melhora imunológica nos portadores de HIV, e a não adesão é uma das causas principais de falha terapêutica. **Objetivo:** Avaliar a evolução clínica dos pacientes em uso da terapia anti-retroviral altamente potente (HAART) em função da sua adesão ao tratamento. **Método:** Foram avaliados pacientes do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) em uso de HAART entre janeiro de 2006 e dezembro de 2008. Os dados sobre o fornecimento de medicamentos (dispensas) foram provenientes do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM). Os dados clínicos e laboratoriais foram obtidos no banco de dados mantido na instituição. A adesão foi avaliada pela proporção de dias acumulados de atraso/antecipação durante o acompanhamento. A ocorrência de falha terapêutica (falha virológica, imunológica, clínica ou óbito) foi avaliada pelo modelo de Cox estendido. Os pressupostos do modelo foram verificados na análise de resíduos e com métodos não paramétricos para a avaliação da forma funcional. Para permitir a avaliação de eventos múltiplos foi usada variância robusta. **Resultados:** Ocorreram 17 óbitos entre os 711 pacientes analisados, 6 por causas não relacionadas à AIDS. Para 351 pacientes (49,4%) a adesão foi igual ou superior 90%. Ocorreram 169 falhas terapêuticas em 153 pacientes, 49 (14%) entre os pacientes aderentes ($\geq 90\%$) e 124 ($< 50\%$) entre os menos aderentes. O risco de falha terapêutica dos pacientes não aderentes foi significativamente maior do que o dos pacientes com adesão $\geq 90\%$ depois de ajustar para fatores sócio-demográficos, assistenciais, clínicos e de tratamento na análise multivariada. A *hazard ratio* (HR) dos pacientes com adesão entre 50% e 75% e $< 50\%$ foi de, respectivamente, 2,5 [IC95% 1,7-3,8] e 8,4 [IC95% 5,6-12,6] em relação aos pacientes com adesão $\geq 90\%$, controlando por idade, sexo, período só com dispensas, acompanhamento regular o mesmo médico, doença prévia, falha terapêutica prévia e nº de medicamentos no esquema. **Conclusão:** O grau de adesão à HAART está diretamente associado com o risco de ocorrência de desfechos desfavoráveis e a adesão $< 75\%$ teve impacto substancial na evolução da doença, independente de outros fatores.

Palavras chave: Aids, HAART, adesão, sobrevida, falha terapêutica, Brasil.

Evaluation of association between adherence to HAART and HIV-positive patients' clinical evolution

Abstract

Background: Adherence to antiretroviral treatment is fundamental to achieve viral suppression and immunological improvement in individuals infected with HIV. Non-adherence is one of the major causes of therapeutic failure. Objective: To evaluate the clinical evolution of patients in use of higher activity antiretroviral therapy (HAART) according to their adherence to treatment. **Methods:** Patients with HAART were evaluated at the Institute of Clinical Research Evandro Chagas (IPEC) from January 2006 to December 2008. Data from drugs supplied to patients were obtained from the System of Logistic Drug Control (SICLOM). Adherence was assessed by the proportion of cumulative days of delay/anticipation during the follow-up period. Clinical and laboratory data were obtained from the database maintained at the institution. Therapeutic failure (virological, immunological, clinical or death) was evaluated with extended Cox model. Model assumptions were verified by residual analysis and non-parametric methods for the evaluation of functional form. Robust variance was used to allow for the evaluation of multiple events. **Results:** There were 17 deaths among the 711 patients analyzed, 6 by causes not related to AIDS. In 351 patients (49.4%) adherence was 90% or higher. There were 169 therapeutic failures in 153 patients, 49 (14%) being in patients with high adherence (>90%) and 124 (25%) among the less adherent. The risk of therapeutic failure in patients non-adherent to HAART was significantly higher than in patients who adhered $\geq 90\%$, after adjusting for socio-demographic, healthcare, clinical and treatment factors in multivariate analysis. The hazard ratio (HR) was 2.5 [CI95% 1.7-3.9] and 8.4 [CI95% 5.6 - 12.6] for patients who adhered between 50% and 75%, and <50%, respectively, compared to those who adhered < 90%, controlling for age, sex, missed medical appointments, been regularly seen by the same doctor, prior defining disease, prior failure, and number of drugs in scheme. **Conclusion:** Rate of adherence to the treatment is directly associated to the risk of unfavorable outcomes and adherence $\leq 75\%$ has a substantial impact on the evolution of the disease, independent of other factors.

Keywords: Aids, HAART, adherence, survival, therapeutic failure, Brazil.

Introdução

Após a introdução da terapia com anti-retroviral e das quimioprofilaxias para as doenças oportunistas, em 1987, e a evolução do tratamento nos anos posteriores, a Síndrome de Imunodeficiência Humana Adquirida (SIDA/AIDS) assumiu características de um agravo crônico. Desta forma, a progressão da infecção pelo HIV até o desenvolvimento de doenças definidoras de AIDS e a ocorrência do óbito têm sido postergadas¹⁻⁴. O aumento da adesão dos pacientes ao tratamento é um dos maiores desafios a serem vencidos por profissionais de saúde e pacientes para alcançar resultados ainda melhores⁴.

O tratamento anti-retroviral é capaz de recuperar o sistema imunológico do paciente, ineficiente em função da ação do HIV, evitando, assim, a progressão da doença, a ocorrência de infecções oportunistas e a morte⁵. Para a eficácia dos esquemas terapêuticos, o paciente deve ter adesão quase perfeita ao tratamento, que, entretanto, é de difícil alcance, devido às suas características próprias⁴. A terapia atualmente inclui esquemas compostos por 2 a 5 medicamentos, usados de 2 a 4 vezes ao dia, continuamente e que podem causar diversos eventos adversos a curto e médio prazo. Em alguns casos, deve-se ainda observar restrições alimentares e estar atento às possíveis interações medicamentosas⁶. A adesão adequada ao tratamento se reflete na supressão viral e conseqüente melhora imunológica e redução das internações⁷. A não adesão, ao contrário, é uma das causas principais de falha no tratamento e contribui diretamente para a resistência viral, outra causa importante na ocorrência de falha⁴. Muitos fatores estão associados à não adesão do paciente ao tratamento da AIDS. Idade, sexo e etnia estão entre os fatores sócio-demográficos mais frequentemente avaliados e associados com a adesão a este tratamento^{8 9}.

O Brasil foi pioneiro na distribuição gratuita de anti-retrovirais com acesso universal ao tratamento¹⁰. Entre os sistemas que o programa Nacional de DST/Aids utiliza ou gerencia para a execução desta política, encontra-se o Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM), que monitora a distribuição dos medicamentos anti-retrovirais (ARV) em todo o território nacional. Um dos objetivos adicionais do sistema é possibilitar ações que promovam a adesão do paciente ao tratamento ARV, uma vez que identifica cada usuário, suas dispensações e os esquemas utilizados, além das unidades de saúde dispensadoras¹¹.

Muitos estudos têm avaliado os fatores associados à adesão ao tratamento com anti-retrovirais (TARV) ou a HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*)^{12 13} e à sobrevivência¹⁴⁻²⁰. Relativamente poucos estudos, porém, avaliaram simultaneamente os dois fatores,

estimando o impacto da adesão na sobrevida e na evolução clínica dos pacientes, em especial no Brasil. Avaliações desta natureza necessitam de dados detalhados, não de todo disponíveis nos sistemas de informações nacionais. O objetivo deste estudo é avaliar a evolução clínica dos pacientes em uso de HAART em função da adesão em pacientes acompanhados em uma instituição de excelência na assistência ao portador do HIV/AIDS.

Método

População de estudo

Pacientes HIV positivos têm sido atendidos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) desde 1986 e, até 31/12/2008, existiam 3.720 pacientes registrados. O banco institucional de dados destes pacientes, constituído a partir da transcrição dos prontuários, em formulário próprio e por equipe treinada, foi usado para a obtenção dos dados pessoais, clínicos e epidemiológicos dos pacientes (Anexo 1). A descrição completa do processo de elaboração do banco foi realizada em outra publicação²¹.

Para a finalidade deste estudo, foram elegíveis indivíduos soropositivos para HIV com atendimento integral no IPEC, que tenham usado HAART no período de janeiro/2006 a dezembro/2008, com informações de fornecimento de anti-retrovirais (dispensas) pela farmácia do IPEC registradas no SICLOM (Anexo 4). Foi critério de inclusão a carga viral indetectável ($CV < 400$ cópias ou supressão viral) ou ter iniciado HAART há menos de seis meses na data da primeira dispensa disponível de cada paciente⁶.

Foram excluídos da análise os indivíduos que fizeram parte de algum ensaio clínico realizado na instituição, os que não tiveram acompanhamento integral da infecção pelo HIV no IPEC e os pacientes infectados por transmissão vertical devido às suas características próprias de evolução. Foram ainda excluídos os pacientes que abandonaram o tratamento durante o período de observação (pacientes sem dispensa ou consulta por mais de 6 meses) por não disporem, em geral, das informações clínicas definidoras do desfecho.

Variáveis

A falha terapêutica foi definida pela ocorrência de falha virológica (carga viral detectável por 6 meses após o início da HAART ou carga viral detectável após alcançar a supressão viral), falha imunológica (declínio acentuado na contagem de CD4, ou seja, inferior a 75% do CD4 basal, sem que se disponha de informação de carga viral na mesma data, isto é, na existência de resultado da carga viral este prevalece), novo episódio de doença definidora de AIDS ou ainda a ocorrência de óbito por causa relacionada à AIDS⁶.

Foram censurados os tempos nos quais não ocorreram falhas terapêuticas, seja pelo fim do estudo ou por perda de seguimento ou ainda pela ocorrência de óbito por causa não relacionada à AIDS. Como se trata de dado prevalente utilizou-se a data da primeira dispensa como início do acompanhamento e a data da falha ou da censura (data da última dispensa ou do óbito) como data fim, com o objetivo de eliminar o potencial viés de sobreviventes.

Os atrasos ou antecipações do paciente entre as dispensas dos medicamentos durante o período avaliado foram calculados como a diferença entre a data prevista para o retorno e a data de retorno real, com base nas informações registradas no SICLOM. As datas previstas para cada retorno do paciente foram obtidas em função da posologia e da quantidade fornecida. A soma dos atrasos ou antecipações antes de cada falha foi usada como indicador de adesão no período de avaliação (Anexo 5). Dos períodos de atraso foram descontados os dias em que o paciente se encontrava internado. Considerou-se, como definição operacional de adesão, a proporção de dias acumulados de atraso/antecipação no período, em relação ao tempo de acompanhamento, analisada como variável contínua e categorizada a partir da análise univariada. A variável “duração dos atrasos” (maior atraso do paciente observado no período) foi elaborada para captar diferenças na progressão em função de atrasos mais prolongados (nenhum atraso > 1 mês, nenhum atraso > 2 meses, algum atraso > 2 meses).

Foram analisadas as variáveis sócio-demográficas: idade na data da primeira dispensa, sexo, etnia, escolaridade, estado civil, região de residência, distância da moradia ao IPEC (em quilômetros – obtida no Google Earth²² - e categorizada em menos ou mais de 5 km) e, forma de exposição ao HIV (sexual e sanguínea). Para estabelecer a via de exposição ao vírus, em casos de existência de mais de uma, foi usado o sistema de classificação hierárquica de risco de infecção pelo HIV estabelecido pela UNAIDS e adotado pelo Ministério da Saúde²³. As variáveis categóricas - escolaridade, estado civil e via de exposição - foram avaliadas inicialmente em todas as suas categorias básicas e reagrupadas em função das suas freqüências e do significado.

As seguintes covariáveis relacionadas à assistência médica foram analisadas: período só com dispensa (**sim** – paciente sem consulta médica por mais de 180 dias, mas com registro de dispensa de medicamento; **não** – consultas e dispensas com intervalos menores que 180 dias); acompanhamento regular com médico assistente (**sim** – mais de

50% das consultas realizadas foram com o mesmo médico; **não** – com médicos diferentes); e período de diagnóstico (até 1989, de 1990 a 1995 e 1996 em diante).

Foram analisadas também covariáveis relacionadas aos antecedentes clínicos: doença prévia (episódio de doença definidora de AIDS antes da primeira dispensa avaliada); falha prévia (falha terapêutica antes da dispensa); contagem de CD4 e carga viral próxima da dispensa (até seis meses antes da data da dispensa avaliada). As covariáveis relacionadas ao tratamento foram: quantidade média de comprimidos prescritos para o paciente no período avaliado (os medicamentos injetáveis e as soluções foram considerados como uma dose/comprimido); média de medicamentos no esquema usados no período observado; tempo de uso de TARV ou HAART até a primeira dispensa avaliada; e TARV prévio ao iniciar HAART.

Análise estatística

A análise de sobrevivência avalia o tempo decorrido até um desfecho qualquer e permite descrever a probabilidade da sua ocorrência e ajustar modelos com os fatores que atuam sobre o risco da sua ocorrência. Utilizamos o método de Kaplan-Meier e teste de log-rank para descrever o tempo decorrido entre a primeira dispensa observada e a ocorrência da falha terapêutica, considerando as censuras e para testar as diferenças entre as categorias das covariáveis²⁴. O modelo semi-paramétrico de Cox permite estimar a razão de risco da variável de interesse, controlando por fatores relevantes no tempo decorrido até o desfecho²⁵. Como o estudo analisou dados prevalentes, utilizamos o modelo de Cox estendido onde a probabilidade de ocorrência do evento está condicionada ao fato do paciente estar em um período de supressão viral, ou seja, sujeito ao risco de falha terapêutica.

O paciente foi considerado em risco de falha a partir da data da primeira dispensa na qual estivesse em supressão viral ou a até 6 meses do início da HAART. O paciente foi excluído da população em risco durante o período de falha terapêutica. Um novo período de observação se iniciava com uma nova supressão viral (carga viral < 400 cópias). Neste caso, para o reinício do período de observação foi considerada a data da dispensa seguinte à data da supressão. No primeiro caso, a data da última dispensa foi considerada como a data de fim da observação (data final máxima em 17/12/2008) (Anexo 6).

As duas formas de avaliação da adesão (adesão contínua e categorizada) foram ajustadas por Cox uni e multivariado, separadamente. As variáveis de controle tiveram sua inclusão no modelo multivariado avaliadas por blocos, sócio-demográficas, assistenciais,

clínicas e de tratamento, sendo avaliada a inclusão das que apresentaram associação estatística significativa ou limítrofe (p -valor $< 0,20$) no Cox univariado²⁴⁻²⁷. Não houve exclusão posterior em caso de perda de significância com a inclusão de variável de outra classe.

A comparação entre os modelos multivariados ajustados baseou-se na log-verossimilhança e no teste de Wald. A qualidade do ajuste foi avaliada pela medida global (R^2) e pelo índice prognóstico²⁵. Na verificação dos pressupostos do método de Cox para as covariáveis do modelo final utilizou-se a análise dos resíduos de Schoenfeld, Martingale e escore.

Todas as variáveis contínuas - idade, distância da residência, tempo de TARV, média de comprimidos, média de medicamentos e percentual de adesão no período - tiveram sua forma funcional investigada através da análise de resíduos e da extensão do modelo de Cox para a incorporação do termo não paramétrico integrando uma função de suavização (*spline*). Quando indicado, a variável foi categorizada nos pontos indicados pela inspeção visual dos gráficos das análises mencionadas²⁸. Para as estimativas dos intervalos de confiança de 95% foi utilizada a variância robusta em função da ocorrência de múltiplas falhas no mesmo indivíduo^{25 28}. Foram usados na análise estatística dos dados o software livre *R* Versão 2.8.1²⁹ e a biblioteca *Survival*³⁰.

O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas aprovou a análise dos dados do banco e o Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública aprovou a realização do projeto.

Resultados

Dos 885 pacientes elegíveis, 711 (80,3%) atenderam os critérios de inclusão (Anexo 6) e tiveram 15.434 dispensas (média de 22 dispensas avaliadas por paciente), em 819 períodos de observação, iniciados a partir da supressão viral ou do início do HAART. Apenas 49 pacientes (6,9%) foram observados a partir do primeiro esquema HAART.

A maioria dos pacientes era constituída de homens (64,1%), brancos (61%), solteiros (63,9%), residentes na cidade do Rio de Janeiro (58,6%) e que haviam estudado no máximo até o ensino fundamental (51,3%). Na primeira dispensa observada, a idade média era de 43,2 anos (desvio padrão, DP=9,3) e os pacientes tinham, em média, 6,2 anos (DP=3,7) de uso de TARV e 4,9 anos (DP=2,9) de HAART. Entre os pacientes 81% apresentavam carga viral indetectável e 75% tinham mais de 200 células T CD4 em data próxima da primeira dispensa (até 6 meses antes da data da dispensa). Entretanto, os

resultados dos exames de contagem de células CD4 e carga viral plasmática não estavam disponíveis até seis meses antes da dispensa para, respectivamente, 109 (15,3%) e 96 (13,5%) pacientes, embora o último exame de carga viral disponível indicasse supressão viral.

Até dezembro de 2008 ocorreram 17 óbitos na população estudada (taxa bruta cumulativa de mortalidade de 2,4%), 6 deles por causas não relacionadas à AIDS (4 casos de câncer e dois por causa externa), o que representou uma taxa bruta cumulativa de mortalidade por AIDS de 1,5%. Foram observadas 13 perdas de seguimento (1,8%) entre os pacientes acompanhados em períodos de supressão viral. Durante o período de observação, os pacientes tomavam, em média, 5,7 (DP=2,6) comprimidos por dia, sendo observado 24 comprimidos/dia como número máximo, com 2,7 (DP=0,7) medicamentos em média no esquema e máximo de 5 drogas.

Na Figura 1 estão representados todos os dias em atraso entre as dispensas dos pacientes e encontra-se em destaque uma pequena amostra, na qual é possível observar as trajetórias de atrasos (dias de atraso/antecipação > 0) ou antecipações (dias de atraso/antecipação < 0) de alguns pacientes durante o estudo. A maior concentração encontra-se entre um mês de antecipação e dois meses de atraso (entre -30 e 60 dias). A variável indicadora de adesão, obtida a partir destes prazos em relação ao período da prescrição, apresentou mediana de 89,9% de adesão entre os pacientes avaliados durante os 3 anos de observação.

Para a adesão avaliada para cada período de observação, o gráfico dos resíduos de Martingale bem como a curva *spline* ajustada, indicaram forma não linear (Figura 2), o que contra-indicou a sua inclusão no modelo na sua forma original. Deste modo, a adesão foi avaliada na forma suavizada com 8 segmentos (nós) e, baseado na inspeção visual, optou-se por categorizar a adesão em quatro grupos: maior ou igual a 90%, entre 75% e 90% (75% inclusive), entre 50 e 75% (50% inclusive) ou inferior a 50% (Anexo 7).

Na análise da forma funcional da idade do paciente na data da primeira dispensa também se observou não linearidade, com riscos aumentados nas idades extremas, sobressaindo dois possíveis pontos de corte, em idades próximas a 35 e 55 anos. No ajuste dos modelos a idade foi avaliada com esta modificação, considerando a faixa etária intermediária como referência. A mesma análise, realizada para distância da residência e tempo de uso de TARV ou HAART, indicou os pontos de corte adotados na análise. No caso da distância foram avaliados pacientes que residiam a menos ou mais de 5km do

IPEC. Ainda que a suavização da variável tempo de uso de TARV/HAART tenha indicado que a variável não era significativa para ocorrência do desfecho na análise univariada, procedeu-se a categorização por terem sido observados riscos maiores no início e após 10 anos de tratamento. Desta forma, adotaram-se as categorias: até 2 anos, entre 2 e 10 anos e, 10 anos ou mais, sendo o período intermediário a referência para fins de comparação. Foram consideradas lineares as variáveis: média de comprimidos e de medicamentos.

Entre os 819 períodos de observação ocorreram 169 falhas (20,6%) (Tabela 1), em 153 pacientes (21,5%). Destes, 15 apresentaram duas falhas e um paciente apresentou três falhas terapêuticas. Do total de falhas, 141 foram falhas virológicas (83%), 22 clínicas (13%), quatro imunológicas (2%) e duas falhas foram determinadas pela ocorrência de óbito por causa relacionada à AIDS (1%), sem detecção anterior de falha de outro tipo. Das 56 falhas ocorridas em períodos nos quais os pacientes tiveram alta adesão (33%), a maior parte (71%) foi virológica. O mesmo ocorreu entre as 40 falhas observadas (24%) nos períodos em que se observou adesão mais baixa. Os óbitos foram devidos à síndrome consumptiva e septicemia e foram observados em períodos em que os pacientes tiveram alta adesão (Tabela 1). Em todo o período avaliado, 351 pacientes (49,4%) tiveram adesão igual ou superior a 90% e 76% dos pacientes tiveram adesão $\geq 75\%$. Entre os 351 pacientes com alta adesão ($\geq 90\%$) avaliada em todo o período de observação das dispensas, apenas 49 (14%) apresentaram alguma falha, contra 23 falhas (62,2%) entre os 37 pacientes com adesão inferior a 50% (Tabela 1). Os 49 pacientes com menos de 6 meses de HAART na primeira dispensa observada (6,9%) foram acompanhados em 62 períodos. Estes pacientes tiveram 13 falhas ao iniciar o tratamento (26,5%) e em três deles observou-se uma segunda falha.

Após 255 dias da primeira dispensa avaliada (IC95% [390-514]) observou-se falha terapêutica em 10% dos períodos de observação (Tabela 2). Na avaliação da ocorrência de falhas por nível de adesão houve diferença significativa ($p < 0,000$). No entanto, a diferença entre as funções de sobrevivência (Figura 3) foi bastante acentuada apenas entre as faixas de adesão superior e inferior a 75%. Não se observou diferença importante entre os pacientes que aderiram mais de 75% porém menos que 90% em relação aos pacientes com adesão igual ou superior a 90% na ocorrência de falha terapêutica. Entre os 351 pacientes com 90% ou mais de adesão (Tabela 2), observados em 397 períodos, transcorreram 584 dias (IC95% [380-821]) até que 10% dos pacientes tivessem uma falha terapêutica (percentil 90). Muito próxima dos 656 dias (IC95% [442-1018]) observado entre os 196 pacientes que

aderiram entre 75% e 90%. Já entre os 127 pacientes com adesão de 75% a 50% e os 37 com adesão menor que 50%, este tempo foi de 225 (IC95% [172-514]) e 128 dias (IC95% [380-821]), respectivamente.

Ainda na avaliação de Kaplan-Meier (Tabela 2) se observou diferença significativa para a ocorrência de falha terapêutica entre as categorias das variáveis, idade na dispensa, duração dos atrasos, período só com dispensa (sem consulta médica), doença definidora de AIDS antes da dispensa observada, falha terapêutica prévia e tempo de uso de TARV ou HAART (Anexo 8). Foram também significativas as diferenças para a ocorrência de falha terapêutica observadas entre os grupos de pacientes com $CD4 < 100$, entre 100 e 199, entre 200 e 349 e com $CD4 \geq 350$ ($p < 0,001$).

A *Hazard Ratio* (HR) de falha terapêutica dos pacientes menos aderentes (adesão $< 50\%$) foi estimada em 8,4 [5,6-12,7] em comparação com os pacientes com adesão igual ou superior a 90% (Tabela 3). A *Hazard Ratio* também foi significativa no modelo de Cox univariado para a duração do atraso, idade, período só com dispensa, novo episódio de doença definidora de AIDS antes da dispensa, falha terapêutica prévia e tempo de uso de TARV/HAART, número médio de medicamentos e de comprimidos no esquema.

No modelo multivariado inicial, que incluía apenas a adesão e as variáveis sócio-demográficas, somente idade e sexo permaneceram no modelo, ainda que apenas a idade tenha sido significativa (Tabela 3). Com a inclusão das variáveis relacionadas à assistência médica, a adesão permaneceu altamente significativa para o tempo até a ocorrência de falha terapêutica e foram incluídas no modelo de ajuste as variáveis: ocorrência de falha terapêutica prévia, período só com dispensas e ter acompanhamento regular com médico assistente. Com a avaliação das variáveis clínicas foram significativas no modelo: ter tido doença definidora de AIDS prévia e já ter tido falha terapêutica. Ressalta-se que com a inclusão das variáveis desta classe, ter médico assistente deixou de ser fator de proteção significativo no modelo. Com a avaliação das variáveis relacionadas com o tratamento, do último bloco, somente o número médio de medicamentos tomados por dia foi incluído no modelo ajustado. E, neste caso, perdeu também a significância a variável falha prévia. Ao final do ajuste, a *hazard ratio* dos pacientes menos aderentes sofreu uma leve diminuição, passando para 2,53 [IC95% 1,67-3,82] entre os pacientes com adesão entre 50 e 75% e para 8,42 [IC95% 5,62-12,62] entre os pacientes com menos de 50% de adesão em relação aos pacientes com adesão igual ou superior a 90%. O efeito da adesão na ocorrência de falha

terapêutica não foi influenciado pelo tempo de uso de TARV/HAART, observado na análise estratificada (dados não mostrados).

O modelo final apresentou um ajuste considerado adequado na avaliação do gráfico índice de prognóstico e nas análises de resíduos (Anexo 9) e coeficiente de determinação (R²) relativo de 20,2% (Tabela 3). Em comparação, num modelo ajustado com todos os cofatores do modelo completo exceto a variável adesão, este coeficiente foi estimado em 9,3%. Considerando a adesão contínua com suavização *spline* esse coeficiente aumentou para 21,6%. Embora este modelo apresente um melhor ajuste relativo, tem menor interpretação prática. O uso da variância robusta não alterou os resultados de nenhuma estimativa, dado o baixo número de falhas repetidas observadas entre os pacientes no período.

Discussão

Os principais resultados deste estudo referem-se a caracterização da adesão como principal variável na determinação do prognóstico do paciente; ao número elevado de pacientes com alta adesão; a indicação de um ponto de corte no percentual de adesão capaz de discriminar pacientes em risco de falha terapêutica; a utilização de informações sobre dispensa de medicamentos – como indicador de adesão – a partir de dados já disponíveis, não interferindo assim na rotina do serviço e dos pacientes.

Em relação ao percentual de alta adesão, nos três anos de acompanhamento, quase metade dos pacientes (49%) tiveram 90% ou mais de adesão ao tratamento. Em outros estudos este percentual variou entre 20% e 69%³¹⁻³⁶. Levando-se em conta que a adesão tende a diminuir com tempo de tratamento^{4 33 37-39}, há que considerar que os pacientes da presente análise tinham, em média, seis anos de uso de TARV ou HAART na primeira dispensa e foram acompanhados por três anos, enquanto que os demais estudos avaliaram pacientes no início de HAART, e por, no máximo, um ano de tratamento³¹⁻³⁶. Assim é possível inferir que por terem sido acompanhados por mais tempo o percentual de adesão tenderia a ser menor. O fato de o estudo ter sido realizado em uma instituição de pesquisa clínica em doenças infecciosas e contar com atendimento multiprofissional, além de fornecer todas as demais medicações necessárias para o tratamento e prevenção das doenças oportunistas, podem ter contribuído para este resultado. De acordo com Jordan et al.³⁷ a adesão aumenta com o apoio de grupo de equipe multidisciplinar, existência de grupos de apoio à adesão e acesso a medicamentos sem custo financeiro.

De acordo com Bartlett⁴, o motivo mais importante de falha terapêutica é a baixa adesão, e o segundo motivo é a resistência viral que, na maioria das vezes, é também causada pela baixa adesão. Os achados deste estudo vão ao encontro dessa premissa. Nenhuma variável apresentou risco tão elevado para a falha terapêutica como a adesão. O risco foi significativamente maior para os pacientes com adesão inferior a 75% da medicação prescrita em relação aos pacientes com adesão igual ou superior a 90%, independente dos fatores sócio-demográficos, assistenciais, clínicos e do tratamento. Este resultado foi similar aos obtidos em estudos que avaliaram a ocorrência de falha a partir do início da HAART^{31 32 40-43}, ou ao obtido no estudo que avaliou a ocorrência de rebote após a supressão viral⁴⁴. Cabe ainda a observação de que na presente análise houve um gradiente de aumento da *Hazard Ratio* dos pacientes com menores percentuais de adesão em relação aos pacientes altamente aderentes, como o observado no estudo de Kitathata et al.³¹.

Entre as variáveis sócio-demográficas, apenas a idade no momento da dispensa foi significativa, com risco aumentado nas faixas extremas. Este resultado pode ser devido ao fato da medicação necessária ao tratamento ser de acesso universal, minimizando algumas limitações ao acesso por razões sócio-econômicas, o que justificaria a maior importância das variáveis assistenciais, clínicas e de tratamento, a despeito da complexidade do uso adequado das medicações e das condições alimentares, entre outras. Dessa forma, a distância ou a localização do município não se mostraram significativamente associadas com a ocorrência de falha terapêutica, mesmo quando avaliadas de forma univariada, o mesmo ocorrendo com a escolaridade e a etnia. Na avaliação realizada por outros autores a idade foi associada a ocorrência de desfechos^{32 42 43 45-54}, mas outros cofatores sócio demográficos como sexo^{32 40 49}, escolaridade^{33 49 55} e condição de moradia⁵⁶ também apresentaram esta associação. Vale ressaltar que a etnia também não se mostrou associada a ocorrência de desfecho em outros estudos que controlaram a adesão^{7 46 47}.

O tempo de uso de TARV/HAART foi significativo apenas na análise univariada e, embora tenha sido avaliado, não permaneceu no ajuste do modelo final. No estudo realizado por Bangsberg e colaboradores³³ o mesmo fato foi observado, embora, nessa avaliação não tenha sido ajustado nenhum modelo multivariado. Nos estudos realizados por Cook e colaboradores^{46 47} os pacientes avaliados também já estavam em tratamento, mas o tempo deste tratamento não foi considerado no modelo ajustado. Mesmo assim, se pode inferir que é possível a avaliação do tempo decorrido até a falha terapêutica a partir de qualquer momento do curso da doença e do tratamento e não apenas ao se iniciar a

HAART. Este fato pode ser útil no monitoramento prático da adesão dos pacientes já em tratamento, acrescido dos pacientes que o iniciem. A adesão adequada no início do tratamento pode não ser preditor de boa adesão por longo período³⁷. Além disso, como referido por Bartlett⁴, a adesão deve ser avaliada permanentemente e deve-se buscar constantemente mecanismos que a aumentem.

O fato dos cofatores “TARV prévio” e “média de comprimidos por dia” não terem sido significativos no modelo final pode indicar que em função do paciente estar em uso de um tratamento mais complexo, por qualquer razão, não o impede de alcançar resultados favoráveis, desde que seja possível manter a adesão de, no mínimo, 75%. Por outro lado, o modelo controlou a influência de falha terapêutica prévia na ocorrência de todas as falhas observadas em pacientes já em tratamento. O uso do modelo de Cox estendido permitiu essa flexibilidade na abordagem e poderia facilmente incluir, caso necessário, cofatores que mudam no tempo, como, por exemplo, variáveis relacionadas com tratamento e comportamento.

A perda da significância estatística da variável “médico assistente”, após a inclusão das variáveis clínicas (doença e falha prévias), no terceiro modelo, possivelmente pode ser explicada pela gravidade do caso e pelo fato da instituição contar com quase 60% de infectologistas em seu corpo clínico. Ainda assim, a adesão não sofreu alterações expressivas na sua magnitude. Do mesmo modo, a perda de significância da “falha prévia”, com a inclusão da variável “número médio de medicamentos”, pode refletir a necessidade de esquemas mais complexos, devido à ocorrência prévia de falhas clínicas e virológicas. Ou seja, o número médio de medicamentos, por ser uma variável mais proximal, englobaria a importância relativa das variáveis mais distais (falha prévia e médico assistente). Mais uma vez, a alteração observada no risco dos pacientes menos aderentes foi desprezível, permanecendo esta variável fortemente associada ao risco de falha terapêutica. Em outras palavras pode-se dizer que mesmo diante de um paciente em estágio mais avançado de evolução da doença, com esquemas complexos e que exijam o uso de vários medicamentos, manter a adesão alta pode trazer resultados satisfatórios. Vale destacar, no entanto, que, ficar um longo período só com dispensas, sem acompanhamento médico regular, ainda que não seja com o mesmo médico assistente, se mostrou como fator de risco independente.

A avaliação da linearidade da adesão permitiu a indicação dos pontos de corte mais adequados, e que, além disso, estavam de acordo com a literatura. Embora a adesão avaliada como variável contínua, após suavização, tenha apresentado um melhor ajuste,

optou-se pela sua forma categorizada devida à busca de maior interpretação prática. No entanto, a indicação do nível mínimo de 75% de adesão como suficiente para manter resultados satisfatórios difere dos 95% sugeridos por Bartlett e Paterson, mas que reconhecem ser quase impossível mantê-lo por longo período^{4 7}. Entretanto resultados semelhantes ao da presente análise foram observados no estudo de Kitahata et al.³¹ cujos pontos de corte e desfechos analisados foram similares ao deste estudo. Quando somente a falha virológica foi considerada como desfecho, pelos autores, observou-se diferença significativa dos pacientes com adesão média e baixa em relação aos pacientes com adesão alta. Entretanto, quando considerados como desfecho a AIDS ou óbito, a diferença foi significativa apenas entre os que tiveram adesão baixa (< 70%) e a alta (> 90%), resultado bastante próximo ao deste estudo. Ainda que seja necessário se tentar obter o máximo de adesão do paciente, o alarme deve ser ativado quando a não adesão atinge patamares mais realistas sem que haja um comprometimento dos resultados, por exemplo, níveis de adesão abaixo de 80% ou 85%.

A adesão pode ser medida por diversos métodos e diferentes fontes, todos apresentando vantagens e desvantagens. Alguns deles, por serem subjetivos, incorrem em maiores probabilidades de erro. Paterson et al. analisaram a capacidade de profissionais de saúde predizerem a adesão de seus pacientes e concluíram que os médicos erram em 41% das vezes e os enfermeiros em 30%, tomando como referência o contador eletrônico de comprimidos. Já os dados de farmácia são objetivos e ainda que o fato dos medicamentos terem sido dispensados não signifique que toda a orientação médica tenha sido cumprida⁴, essa tem sido a principal fonte para a obtenção de informação sobre adesão^{32 35 36 40-42 44 45 48 49 51-54 57 58}. Ademais, a associação observada entre as informações de adesão obtidas nos registros da farmácia e a dosagem sérica dos anti-retrovirais dos pacientes⁵⁷ e a contagem de CD4⁵⁹, indicaram que estes registros se constituem em uma fonte confiável para a avaliação da adesão. Neste estudo a adesão foi mensurada como uma proporção dos dias com medicamentos disponíveis no período de seguimento. A partir dos registros do SICLOM foram obtidas as dispensas de medicamentos da farmácia relativas aos pacientes do IPEC. Para a avaliação da adesão dos pacientes foram descontados os dias de internação, mas não foi considerada a possibilidade de haver recomendação clínica de suspensão temporária do tratamento durante algum período considerado como atraso.

A dificuldade de obter as informações da dispensa desde o início da HAART dos pacientes forçou a adoção da primeira dispensa disponível como o início da observação. A

avaliação da adesão a partir de uma dispensa qualquer, desde que o paciente se encontrasse em supressão, e não a partir da primeira dispensa da HAART, como a maior parte dos estudos, limita comparações. Ainda assim, obteve-se resultados com magnitude de associação semelhante aos estudos de Kitahata et al. e Stringer et al.^{31 32}, indicando que avaliações em qualquer ponto do acompanhamento trazem informações relevantes e com maiores aplicações práticas.

O Consenso brasileiro de 2008 recomenda que se proceda à confirmação do exame para a caracterização de falha imunológica. Este procedimento, no entanto, não foi adotado na caracterização das quatro falhas imunológicas identificadas neste estudo. O Consenso recomenda ainda que para a caracterização de falha clínica sejam descartadas as síndromes de reconstituição imune. Também neste caso, na identificação das 22 falhas clínicas não foram consideradas a carga viral em data próxima para descartar a síndrome. Estas simplificações podem ter superestimado o risco de falha dos pacientes. No entanto, como a grande maioria das falhas foram virológicas e esta teve primazia sobre as demais na identificação das falhas, o potencial viés foi minimizado.

Limitações relacionadas às coortes retrospectivas e dados obtidos de prontuários estiveram presentes nesta avaliação, destacando-se a falta de resultados de exames nos seis meses anteriores a dispensa, em parte considerável dos pacientes analisados. Possíveis variáveis de confusão, tais como, uso de substâncias lícitas e ilícitas, doenças psiquiátricas e outras co-morbidades, não foram avaliadas, o que pode ter contribuído para superestimar a *Hazard Ratio* da adesão. Por outro lado, a avaliação da variável médico assistente pode ter sido prejudicada pela maneira como a mesma foi elaborada. Foram considerados os atendimentos realizados no pronto atendimento da mesma forma que as consultas agendadas, ou seja, prevaleceu o fato do atendimento ter sido realizado pelo mesmo médico, ainda que em consultas de pronto atendimento.

Embora tenha havido neste período alterações nos esquemas indicados para o tratamento, com o desenvolvimento de novas drogas e recolhimento de uma delas devido a possível contaminação com agente cancerígeno, as principais características da terapêutica não sofreram modificações importantes que não tenham sido passíveis de controle.

Concluindo, pode-se dizer que o grau de adesão ao tratamento está diretamente associado com o risco de ocorrência de desfechos desfavoráveis. Ainda que não exista consenso sobre que proporção de adesão seria ideal para inibir falhas terapêuticas – evento que agrega todos os desfechos desfavoráveis - os resultados mostram que a adesão igual ou

inferior a 75% tem um impacto substancial na evolução da doença, independente de outros fatores. Assim, o alcance dos resultados esperados, ou seja, manter o paciente hígido, com níveis de CD4 e carga viral plasmática aceitáveis depende, pelo menos em grande parte, do cumprimento da prescrição médica de forma adequada. O fato das dispensas de medicamento terem se mostrado consistente na mensuração da adesão e do SICLOM ter permitido, de forma relativamente simples, o acesso a essas informações, sugerem que um indicador baseado no monitoramento das dispensas de medicamento pode se constituir num instrumento útil na avaliação da adesão do paciente e viabilizar intervenções em tempo hábil.

Figura 1 – Atrasos e antecipações observadas entre as dispensas dos pacientes

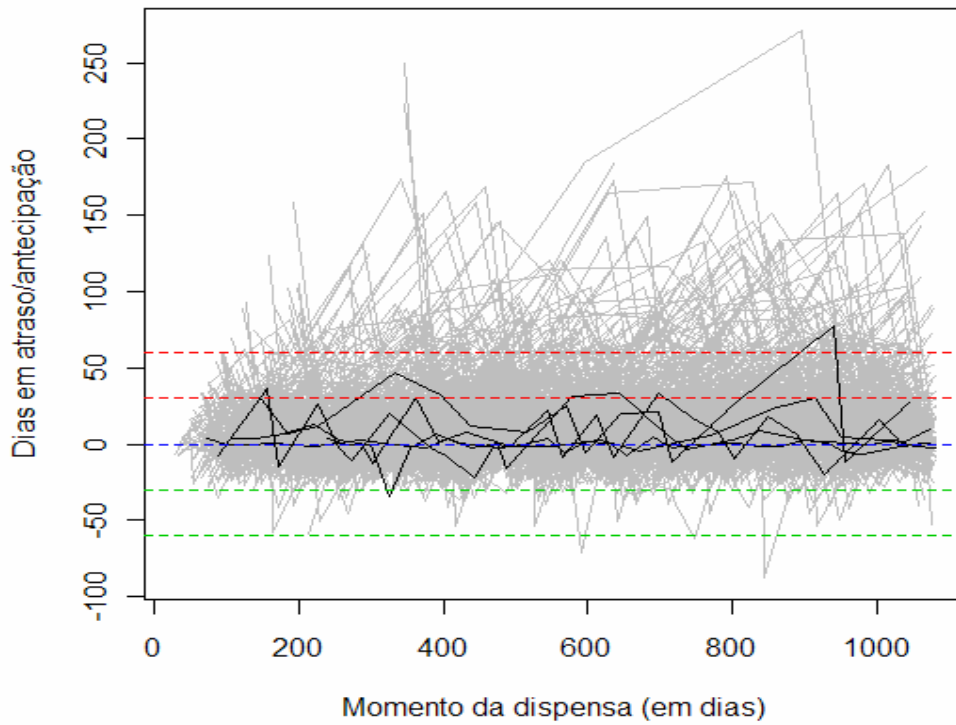


Figura 2 – Análise da forma funcional da adesão – suavizada (Spline)

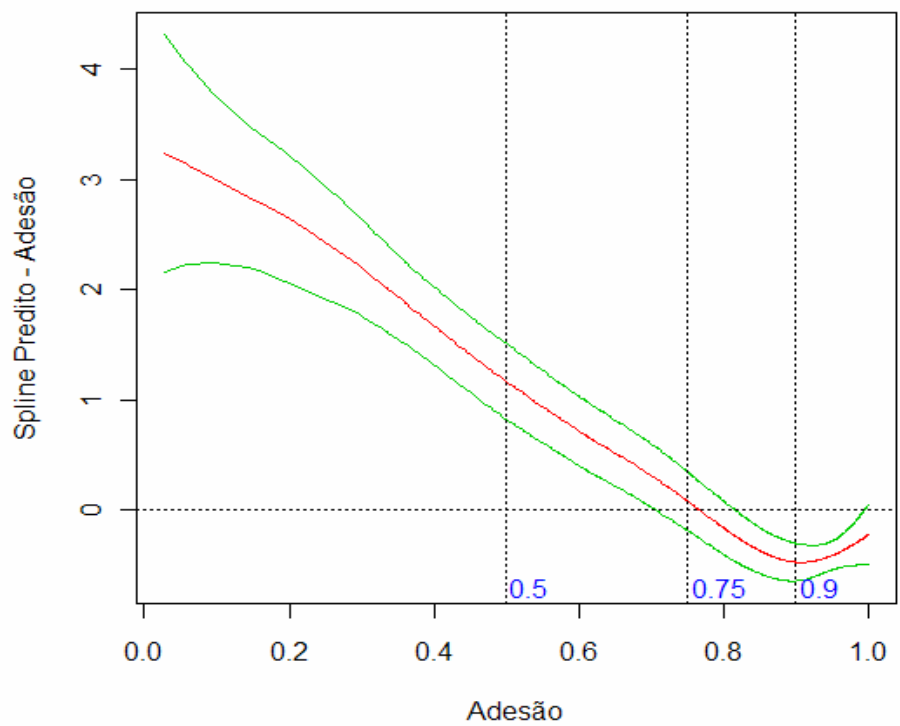


Figura 3 – Probabilidade de ocorrência de falha por percentual de adesão

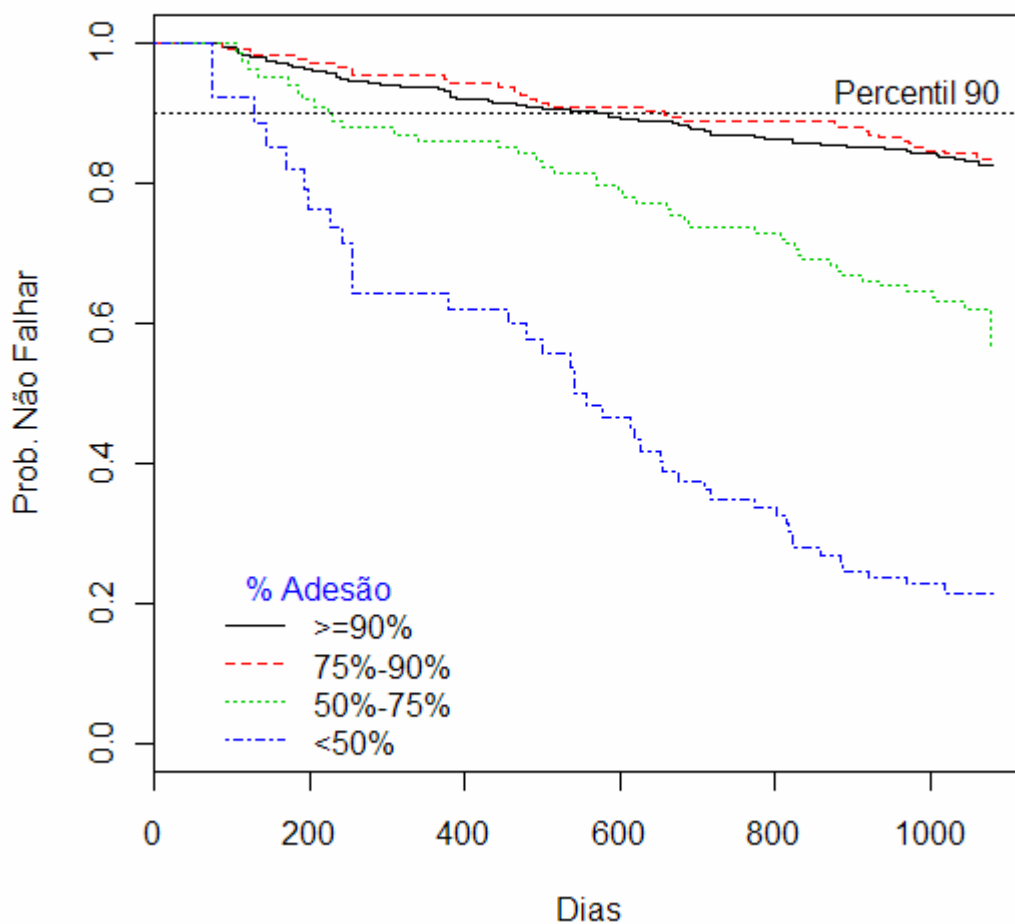


Tabela 1 – Motivo do fim do período de observação por tipo de falha e nível de adesão

Motivo do fim do período de observação	Percentual de Adesão								Total	%
	>90%		90% a 75%		75% a 50%		<50%			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Por falha	56	14,1	30	13,6	43	31,2	40	62,5	169	20,6
Clínica	12	21,4	4	13,3	4	9,3	2	5,0	22	13,0
Imunológica	2	3,6	1	3,3	1	2,3	-	-	4	2,4
Óbito	2	3,6	-	-	-	-	-	-	2	1,2
Viroológica	40	71,4	25	83,3	38	88,4	38	95,0	141	83,4
Fim do estudo	341	85,9	190	86,4	95	68,8	24	37,5	650	79,4
Total de períodos	397	100,0	220	100,0	138	100,0	64	100,0	819	100,0

Tabela 2 – Avaliação de pacientes e períodos de observação por características de adesão, sócio demográficas, assistenciais, clínicas e de tratamento quanto à ocorrência de falhas terapêuticas.

	Co-fator	Pacientes			Períodos			Percentil 90 (dias)	Log rank	
		Total	Falha	%	Total	Falha	%			
	Total de pacientes	711	153	21,5	819	169	20,6	255 [390 – 514]	-	
Adesão	% Adesão									
		≥ 90%	351	49	14	397	56	14,1	584 [380 – 821]	0,000
		Entre 75% e 90%	196	31	15,8	220	30	13,6	656 [442 – 1018]	
		Entre 50% e 74%	127	50	39,4	138	43	31,2	225 [172 – 514]	
		≤ 50%	37	23	62,2	64	40	62,5	128 [73 – 255]	
	Duração do atraso	Sem atraso > 1 mês	203	30	14,8	227	32	14,1	585 [380 – 878]	0,000
	Sem atraso > dois meses	297	44	14,8	331	48	14,5	500 [225 – 871]		
	Com atraso > 2 meses	211	79	37,4	261	89	34,1	255 [192 – 463]		
Sócio-Demográficas	Sexo	Masculino	456	99	21,7	529	111	21,1	267 [187 – 383]	0,851
		Feminino	255	54	21,2	290	58	20	236 [144 – 537]	
	Etnia	Branca	434	84	19,4	493	94	19,1	468 [373 – 624]	0,085
		Não branca	277	69	24,2	326	75	22,3	255 [191 – 514]	
	Estado Civil	Não solteiro	256	55	21,5	294	61	20,7	491 [205 -682]	0,999
		Solteiro	455	98	21,5	525	108	20,6	435 [256 – 541]	
	Região de residência	Capital	417	85	20,4	473	96	20,3	267 [167 – 393]	0,896
		Metropolitana	272	63	23,2	320	67	20,9	334 [187 – 501]	
		Outras regiões e estados	22	5	22,7	26	6	23,1	169 [110 – NA]	
	Escolaridade	Até fundamental	356	84	23,6	414	93	22,5	241 [198 – 507]	0,114
		Médio ou Superior	355	69	19,4	405	76	18,8	491 [390 – 654]	
	Idade na dispensa	≤ 35 anos	137	37	27	161	40	24,8	256 [172 – 576]	0,001
		De 35 a 55 anos	505	90	17,8	572	99	17,3	536 [435 – 667]	
		≥ 55 anos	69	26	37,7	86	30	34,9	205 [184 -478]	
	Distância da Moradia	Até 5 km	39	12	30,8	46	13	28,3	191 [178 – 878]	0,090
	Mais de 5 km	672	141	21	773	156	20,2	435 [256 – 535]		
Via de exposição¹	Sanguínea	37	5	13,5	41	6	14,6	272 [161 – NA]	0,416	
	Sexual	584	124	21,2	669	137	20,5	267 [187 – 388]		
Assistenciais	Período só com dispensas	Não	662	133	20,1	757	147	19,4	457 [290 – 584]	0,000
		Sim	49	20	40,8	62	22	35,5	276 [205 – 514]	
	Médico assistente	Sim	405	80	19,8	460	85	18,5	276 [205 – 514]	0,072
		Não	306	73	23,9	359	84	23,4	442 [255 – 569]	
	Período do 1º HIV+	Até 1989	22	5	22,7	26	6	23,1	204 [106 – NA]	0,433
	1990 a 1995	182	45	24,7	206	49	23,8	339 [225 – 570]		
	1996 em diante	507	103	20,3	587	114	19,4	478 [276 – 599]		
Clínicas	Doença prévia	Não	355	48	13,5	390	53	13,6	661 [390 – 912]	0,000
		Sim	356	105	29,5	429	116	27	256 [220 – 457]	
	Falha terapêutica prévia	Não	285	51	17,9	335	54	16,1	435 [241 – 661]	0,028
	Sim	426	102	23,9	484	114	23,6	390 [255 – 535]		
Tratamento	Tempo de TARV/HAART	≤ 2 anos	128	34	26,6	158	38	24,1	256 [172 - 618]	0,016
		Entre 2 e 10 anos	464	86	18,5	524	94	17,9	479 [374 - 603]	
		≥10 anos	119	33	27,7	137	37	27	225 [198 - 654]	
	TARV prévio	Não	421	84	20	484	92	19	463 [276 – 618]	0,118
		Sim	290	69	23,8	335	77	23	339 [225 – 500]	

1. Via de exposição ignorada para 90 pacientes (12,7%). NA – Limite não alcançado.

Tabela 3 – Análise uni e multivariada dos fatores associados com a ocorrência de falha terapêutica em 819 períodos de observação

Co-fator	Univariado		Modelo Ajustado (HR)					
	HR	Wald	Sócio-demog.	Assistenciais	Clínicas	Tratamento		
Adesão	Adesão (contínua suavizada) *	-	0,000					
	Adesão	75%-90%	0,964 [0,62- 1,50]	0,000	0,964 [0,62 - 1,50]	0,973 [0,62 - 1,52]	0,946 [0,61 - 1,48]	0,992 [0,60 - 1,45]
		50%-74%	2,651 [1,78 - 3,95]		2,839 [1,90 - 4,25]	2,758 [1,84 - 4,13]	2,476 [1,65 - 3,72]	2,526 [1,68 - 3,79]
		≤ 50%	8,436 [5,62 -12,67]		9,399 [6,28 - 14,19]	8,953 [5,88 - 13,62]	8,446 [5,54 - 12,87]	8,419 [5,54 - 12,79]
	Duração do atraso	Nenhum >2 meses	0,958 [0,61-1,50]	0,000				
	Algum > 2 meses	3,047 [2,034-4,56]						
Socio-demográfica	Idade na dispensa	35 anos ou menos	1,60 [1,11 - 2,31]	0,000	1,564 [1,08 - 2,26]	1,569 [1,09 - 2,27]	1,708 [1,17 - 2,49]	1,776 [1,21 - 2,60]
		55 anos ou mais	2,35 [1,56 - 3,54]		2,918 [1,93 - 4,41]	2,821 [1,86 - 4,28]	3,051 [2,01 - 4,63]	2,994 [1,97 - 4,55]
	Escolaridade	Médio ou Superior	0,778 [0,57-1,05]	0,105				
	Etnia	Não Branca	1,28 [0,94-1,73]	0,115				
	Distância	Mais de 5 km	0,650 [0,369-1,14]	0,135				
	Exposição	Sexual	1,41 [0,62- 3,19]	0,412				
	Sexo	Feminino	0,967 [0,70-1,33]	0,835	0,828 [0,60 - 1,14]	0,840 [0,61 - 1,16]	0,892 [0,64-1,23]	0,880 [0,64-1,22]
	Região de Residência	Metropolitana	1,06 [0,77-1,45]	0,899				
	Outras regiões e estados	1,16 [0,51-2,64]						
Estado Civil	Solteiro	1,01 [0,735-1,38]	0,967					
Assistência	Período só com dispensas	Sim	2,42 [1,55-3,79]	0,000		1,680 [1,06 - 2,66]	1,951 [1,23 - 3,10]	2,040 [1,28 - 3,24]
	Médico assistente	Sim	0,765 [0,57-1,03]	0,082		0,724 [0,53 - 0,98]	0,769 [0,57 - 1,04]	0,787 [0,58 - 1,07]
	Período do 1º HIV+	1990 a 1996	1,02 [0,436-2,38]	0,426				
	1997 em diante	0,82 [0,36-1,86]						
Clin.	Doença prévia	Sim	2,30 [1,66-3,19]	0,000			2,164 [1,56 - 3,01]	2,155 [1,55 - 3,00]
	Falha terapêutica prévia	Sim	1,54 [1,11-2,12]	0,009			1,506 [1,08 - 2,10]	1,331 [0,94 - 1,89]
Tratamento	Média comprimidos por dia		1,11 [1,05-1,16]	0,000				
	Média medicamentos por dia		1,37 [1,11-1,68]	0,003				1,332 [1,06 - 1,68]
	Tempo de TARV/HAART	≤ 2 anos	1,43 [0,98 -2,08]	0,017				
		≥ 10 anos	1,66 [1,14-2,43]					
TARV prévio	Não	0,783 [0,58-1,06]	0,113					
-ln(verossimilhança)			-1073,54 **		-1.010,790	-1.006,752	-991,914	-988,991
Anova (p-valor)					0,00	0,04	0,01	0,02
R² modelo /R² máximo					15,32	16,18	19,53	20,17

* Suavizada pela função *spline* com 8 segmentos (nós). ** Modelo saturado

Referências

1. Jacobson LP, Kirby AJ, Polk S, Phair JP, Besley DR, Saah AJ, et al. Changes in survival after acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): 1984-1991. *Am J Epidemiol* 1993;138(11):952-64.
2. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987;317(4):185-91.
3. Bartlett JG, JE. *2005-2006 Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV*. Viterbo's Editoração Eletrônica e Produção ed. Niterói, 2005.
4. Bartlett JA. Addressing the challenges of adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29 Suppl 1:S2-10.
5. Brasil MS. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV, 1999.
6. Brasil MS. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV. 7ª ed. Brasília: Consenso 2008 - Secretaria de Vigilância em Saúde - Programa Nacional de DST e AIDS, 2008.
7. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133(1):21-30.
8. Fogarty L, Roter D, Larson S, Burke J, Gillespie J, Levy R. Patient adherence to HIV medication regimens: a review of published and abstract reports. *Patient Educ Couns* 2002;46(2):93-108.
9. Colombrini MR, de l'opes M H, de Figueiredo RM. [Adherence to the antiretroviral therapy for HIV/AIDS]. *Rev Esc Enferm USP* 2006;40(4):576-81.
10. Brasil MS. AIDS VINTE ANOS - Esboço histórico para entender o Programa Brasileiro: Coordenação de DST / AIDS, 2009.
11. Brasil MS. Referência rápida de dispensação de medicamentos ARV pelo SICLOM - Sistema de Controle Logístico de Medicamentos.: Programa Nacional de DST e AIDS - Secretaria de Vigilância em Saúde - SVS, 2007.
12. Carvalho CD, DB; Merchán-Hamann E; Bicudo E; Laguardia J. Determinantes de aderência à terapia anti-retroviral combinada em Brasília. *Cad Saude Publica* 2003;2:593-604.
13. Stone VE. Strategies for optimizing adherence to highly active antiretroviral therapy: lessons from research and clinical practice. *Clin Infect Dis* 2001;33(6):865-72.
14. Campos DP, Ribeiro SR, Grinsztejn B, Veloso VG, Valente JG, Bastos FI, et al. Survival of AIDS patients using two case definitions, Rio de Janeiro, Brazil, 1986-2003. *Aids* 2005;19 Suppl 4:S22-6.
15. Egger M, Hirschel B, Francioli P, Sudre P, Wirz M, Flepp M, et al. Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland:

- prospective multicentre study. Swiss HIV Cohort Study. *Bmj* 1997;315(7117):1194-9.
16. Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002;360(9327):119-29.
 17. Marins JR, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES, Barbosa AA, et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *Aids* 2003;17(11):1675-82.
 18. Mouton Y, Alfandari S, Valette M, Cartier F, Dellamonica P, Humbert G, et al. Impact of protease inhibitors on AIDS-defining events and hospitalizations in 10 French AIDS reference centres. Federation National des Centres de Lutte contre le SIDA. *Aids* 1997;11(12):F101-5.
 19. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338(13):853-60.
 20. Signorini DJHP, Codeço CT, Carvalho MS, Campos DP, Monteiro MCM, Andrade MdFCd, et al. Effect of sociodemographic, clinical-prophylactic and therapeutic procedures on survival of AIDS patients assisted in a Brazilian outpatient clinic. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2005;8:253-261.
 21. Campos DP, Lisboa C.S.V., Matzenbacher LA, Grinstejn B., Veloso V.G., Ribeiro S.R., Braga E.B., Jashar E. Banco de dados de indivíduos HIV positivos para fins de pesquisa clínica: elaboração e atualização. *X Congresso Brasileiro de Informática em Saúde. Prontuário Eletrônico do paciente: Realidade e perspectivas.* 2006.
 22. Google E. Data SIO.NOAA. US nAVY. NGA. GEBCO. iMAGE 2009. Terra Metrics., 2009.
 23. UNAIDS. Abstracts of the UNAIDS 3rd Meeting of the Latin America and Caribbean Epidemiological Network. Cuernavaca, Mexico, 1999: The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS.
 24. Kleinbaum DG. *Survival Analysis: A Self-Learning Text.* New York: Springer-verlag, 1996.
 25. Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT, Barbosa MTS, Shimakura SE. *Análise de Sobrevida: teoria e aplicações em saúde.* Brasil: FIOCRUZ, 2005.
 26. Cox D. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society* 1972;34:187-202.
 27. Cox DR, Oakes D. *Analysis of Survival Data (Monographs on Statistics and Applied Probability).* Chapman & Hall/CRC ed: 1984-06-01, 1984.
 28. Therneau TM, Grambsch, Patricia M. *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model.* New York: Springer, 2000.
 29. R. A language and environment for statistical computing. Development Core Team ed. Viena, Austria, 2008: R Foundation for Statistical Computing.

30. Therneau TM, Grambsch, Patricia M. Survival: Survival analysis, including penalised likelihood. 2.35-4 ed: 2009-04-01, 2009.
31. Kitahata MM, Reed SD, Dillingham PW, Van Rompaey SE, Young AA, Harrington RD, et al. Pharmacy-based assessment of adherence to HAART predicts virologic and immunologic treatment response and clinical progression to AIDS and death. *Int J STD AIDS* 2004;15(12):803-10.
32. Stringer JS, Zulu I, Levy J, Stringer EM, Mwango A, Chi BH, et al. Rapid scale-up of antiretroviral therapy at primary care sites in Zambia: feasibility and early outcomes. *Jama* 2006;296(7):782-93.
33. Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Roberston M, Zolopa AR, et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *Aids* 2001;15(9):1181-3.
34. Eldred LJ, Wu AW, Chaisson RE, Moore RD. Adherence to antiretroviral and pneumocystis prophylaxis in HIV disease. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;18(2):117-25.
35. Moreno A, Perez-Elias MJ, Casado JL, Munoz V, Antela A, Dronda F, et al. Effectiveness and pitfalls of initial highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients in routine clinical practice. *Antivir Ther* 2000;5(4):243-8.
36. Olalla PG, Knobel H, Carmona A, Guelar A, Lopez-Colomes JL, Cayla JA. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30(1):105-10.
37. Jordan M, Lopes, JF, Okazaki, E, Komatsu, CL, Nemes, MIB. Aderência ao tratamento anti-retroviral em AIDS: Revisão da literatura médica. *Ta difícil de engolir? Experiências de adesão ao tratamento anti-retroviral em São Paulo*. 2000:11-21.
38. Liu H, Golin CE, Miller LG, Hays RD, Beck CK, Sanandaji S, et al. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Ann Intern Med* 2001;134(10):968-77.
39. Mannheimer S, Friedland G, Matts J, Child C, Chesney M. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. *Clin Infect Dis* 2002;34(8):1115-21.
40. Berenguer J, Perez-Elias MJ, Bellon JM, Knobel H, Rivas-Gonzalez P, Gatell JM, et al. Effectiveness and safety of abacavir, lamivudine, and zidovudine in antiretroviral therapy-naive HIV-infected patients: results from a large multicenter observational cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41(2):154-9.
41. Gardner EM, Burman WJ, Maravi ME, Davidson AJ. Selective drug taking during combination antiretroviral therapy in an unselected clinic population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40(3):294-300.
42. Moore DM, Hogg RS, Yip B, Craib K, Wood E, Montaner JS. CD4 percentage is an independent predictor of survival in patients starting antiretroviral therapy with absolute CD4 cell counts between 200 and 350 cells/microL. *HIV Med* 2006;7(6):383-8.

43. Villes V, Spire B, Lewden C, Perronne C, Besnier JM, Garre M, et al. The effect of depressive symptoms at ART initiation on HIV clinical progression and mortality: implications in clinical practice. *Antivir Ther* 2007;12(7):1067-74.
44. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, Montaner JS. Why are baseline HIV RNA levels 100,000 copies/mL or greater associated with mortality after the initiation of antiretroviral therapy? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38(3):289-95.
45. Brumme ZL, Henrick BM, Brumme CJ, Hogg RS, Montaner JS, Harrigan PR. Short communication. Association of the CCR5delta32 mutation with clinical response and >5-year survival following initiation of first triple antiretroviral regimen. *Antivir Ther* 2005;10(7):849-53.
46. Cook JA, Burke-Miller JK, Cohen MH, Cook RL, Vlahov D, Wilson TE, et al. Crack cocaine, disease progression, and mortality in a multicenter cohort of HIV-1 positive women. *Aids* 2008;22(11):1355-63.
47. Cook JA, Grey D, Burke J, Cohen MH, Gurtman AC, Richardson JL, et al. Depressive symptoms and AIDS-related mortality among a multisite cohort of HIV-positive women. *Am J Public Health* 2004;94(7):1133-40.
48. Karcher H, Omondi A, Odera J, Kunz A, Harms G. Risk factors for treatment denial and loss to follow-up in an antiretroviral treatment cohort in Kenya. *Trop Med Int Health* 2007;12(5):687-94.
49. Lima VD, Geller J, Bangsberg DR, Patterson TL, Daniel M, Kerr T, et al. The effect of adherence on the association between depressive symptoms and mortality among HIV-infected individuals first initiating HAART. *Aids* 2007;21(9):1175-83.
50. Lima VD, Hogg RS, Harrigan PR, Moore D, Yip B, Wood E, et al. Continued improvement in survival among HIV-infected individuals with newer forms of highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2007;21(6):685-92.
51. Moore DM, Hogg RS, Braitstein P, Wood E, Yip B, Montaner JS. Risks of non-accidental mortality by baseline CD4+ T-cell strata in hepatitis-C-positive and -negative individuals initiating highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2006;11(1):125-9.
52. Moore DM, Hogg RS, Chan K, Tyndall M, Yip B, Montaner JS. Disease progression in patients with virological suppression in response to HAART is associated with the degree of immunological response. *Aids* 2006;20(3):371-7.
53. Moore DM, Hogg RS, Yip B, Wood E, Tyndall M, Braitstein P, et al. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40(3):288-93.
54. 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.
55. Tuboi SH, Harrison LH, Sprinz E, Albernaz RK, Schechter M. Predictors of virologic failure in HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy in Porto Alegre, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40(3):324-8.

56. Lieb S, Brooks RG, Hopkins RS, Thompson D, Crockett LK, Liberti T, et al. Predicting death from HIV/AIDS: a case-control study from Florida public HIV/AIDS clinics. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30(3):351-8.
57. Alexander CS, Asselin JJ, Ting LS, Montaner JS, Hogg RS, Yip B, et al. Antiretroviral concentrations in untimed plasma samples predict therapy outcome in a population with advanced disease. *J Infect Dis* 2003;188(4):541-8.
58. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Is there a baseline CD4 cell count that precludes a survival response to modern antiretroviral therapy? *Aids* 2003;17(5):711-20.
59. 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.

Considerações Finais

Considerações Finais

A constatação da eficácia crescente das drogas no tratamento dos pacientes infectados pelo HIV foi observada nos estudos de sobrevida, que inicialmente tiveram como desfecho a morte e como ponto de partida a data do diagnóstico de AIDS. Desta forma, da definição de caso de AIDS adotada nas avaliações (frequentemente não explicitada) depende, em muito, a comparabilidade dos resultados observados. A adoção simultânea de dois critérios de definição de caso dos mesmos indivíduos, identificou diferentes casos, com tempos de sobrevida distintos, além de obter estimativas de riscos com fatores diversos.

Ainda que tenha sido evidenciada a superioridade do HAART no tratamento dos indivíduos HIV/AIDS na sobrevida, neste e em outros os estudos que realizaram esta comparação^{22 23}, a adesão aos tratamentos, sejam eles quais forem, é o fator de maior importância na obtenção de resultados favoráveis²².

Apesar dos inúmeros desfechos de importante significado na evolução da doença e das diversas formas de avaliar a adesão e ainda das dificuldades de se comparar resultados nessa área em função destas características, a revisão sistemática apresentou um panorama completo e extenso das formas de mensuração, fontes dos dados da adesão e sua implicação nos diversos desfechos usados para avaliar a evolução da AIDS. Em todos os estudos a adesão sempre foi o principal cofator associado com a ocorrência do desfecho de evolução da doença avaliado.

Embora seja intuitivo que a adesão dos pacientes ao tratamento é fundamental para o melhor prognóstico, desta e de outras doenças, é fundamental conhecer e quantificar o nível de adesão dos pacientes em acompanhamento, os resultados alcançados, bem como identificar os co-fatores relacionados. Ainda que, a população analisada não esteja sujeita aos problemas mais severos de acesso ao medicamento que contribuem de forma a diminuir a adesão, devem ser desenvolvidas ações que permitam identificar pacientes não aderentes para ser possível alcançar os bons resultados do tratamento. Neste trabalho, no entanto, não se avaliou os possíveis fatores associados com a baixa adesão dos pacientes ao tratamento da AIDS e sim os fatores associados à ocorrência de falha neste tratamento, entre os quais a adesão é, sem dúvida, o mais importante.

A adesão é uma condição transitória: o paciente “está aderente” e não “é aderente” permanentemente. Estudos concluíram que pacientes de doenças crônicas, em algum momento, deixam de ter adesão ao tratamento e por vários motivos²⁴. Com a AIDS não

poderia ser diferente. Acrescido do preconceito que ainda carrega, poderia se esperar encontrar percentuais de adesão ainda menores. Assim, a adesão deve ser monitorada, de forma objetiva e contínua, e medidas que promovam a adesão devem ser tomadas.

O SICLOM atende a necessidade e a oportunidade de criar mecanismos de monitoramento da adesão dos pacientes ao tratamento antiretroviral, embora algumas alterações tenham que ser implementadas no sistema. O uso deste sistema tem como vantagens o baixo custo e complexidade, ser mais objetivo e ter maior precisão, de maneira a ser possível detectar a possibilidade de falhas terapêuticas antes que estas ocorram. Essa fonte é isenta de avaliações subjetivas ainda que passível de superestimar a adesão devido à falta de garantia do uso da medicação dispensada e da sua impossibilidade de avaliar a utilização adequada, ou seja, conforme prescrito. Por outro lado, estes dados – de registro contínuo e que atende a questões administrativas – não altera a rotina dos pacientes, consciente ou inconscientemente, por não necessitarem ficar cientes da ação de controle da adesão realizada, como ocorre no uso de contador de comprimidos ²⁵.

O IPEC possui uma unidade hospitalar de pequeno porte e tem corpo clínico peculiar, basicamente formado por infectologistas, mas conta com especialistas de outras áreas que possuem conhecimento e experiência em infectologia. Desta forma, mesmo quando o paciente não é atendido pelo seu médico assistente, ou seja, em uma intercorrência ou durante internação, ele é atendido por infectologista ou tem acesso às informações adequadas ao tratamento. Por isso, provavelmente, apenas a ausência prolongada no atendimento médico, ficando somente com a manutenção do uso dos medicamentos, se apresentou como fator de risco para a ocorrência de falha terapêutica, mas o cofator médico assistente não. Vale destacar ainda que a instituição conta com uma estrutura bastante adequada para o atendimento integral do paciente. A equipe é constituída de especialistas médicos, psicólogos, assistentes sociais, farmacêuticos e enfermeiras integradas no programa de AIDS, além da existência de grupo de adesão. Na gestão da informação conta com prontuário eletrônico, o que permite fácil acesso as informações relevantes do paciente, mesmo em um atendimento médico eventual. Estes fatores podem justificar uma adesão mais elevada e, conseqüentemente, apresentar um maior intervalo para ocorrência de falhas terapêuticas. Porém, esta pode não ser a realidade da maioria das instituições que fazem a assistência ao portador de HIV/AIDS. Apesar das possíveis diferenças entre as instituições nacionais que prestam assistência aos pacientes HIV/AIDS é

possível considerar as estimativas deste estudo válidas para outros ambientes principalmente devido à universalidade do acesso ao tratamento.

Consideramos que o SICLOM deva dispor de mecanismo que permita o acesso aos dados agrupados dos pacientes da unidade de saúde de forma a ser possível realizar análises, como a do presente estudo, sem a necessidade de solicitação ao nível central. Atualmente, apenas relatórios por paciente e por medicamentos, em separado, são acessíveis ao nível local, em formato não adequados a avaliações quantitativas (PDF).

A inclusão no relatório da data de retorno prevista, em função da quantidade e posologia, também facilitaria futuras análises. Atualmente o sistema permite informar apenas se a medicação fornecida é para 30 ou 60 dias e se está sendo de fato fornecida ou se o paciente dispõe da medicação do esquema. A data de retorno prevista poderá indicar inconsistências causadas por diferenças nas quantidades fornecidas dos medicamentos do esquema, ser repassada ao paciente durante seu atendimento e até mesmo sinalizar atrasos anteriores.

É possível estabelecer um evento sentinela para atendentes da Farmácia e/ou para os médicos (incluindo o Pronto Atendimento) para indicar os pacientes com perfil de atraso ou, por exemplo, com adesão inferior a 80% ou 85% ou ainda com mais de 60 dias de atraso entre duas dispensas. Neste caso, se poderia encaminhar o paciente para um programa de incentivo a adesão ou passar por um atendimento médico, de enfermagem ou farmacêutico. Embora Paterson et al.²⁵ afirmem que os médicos falhem com frequência na avaliação da adesão dos pacientes, Bartlett²⁶ acredita que a melhor orientação sobre a importância da adesão é a fornecida pelo médico.

É importante conhecer os fatores que estão associados com o nível de adesão dos pacientes do IPEC e estabelecer um perfil dos pacientes que frequentemente atrasam nos seus retornos à Farmácia. São ainda necessários estudos que incorporem informações mais recentes sobre a evolução da AIDS, como as doenças causadas pelo próprio tratamento, tais como dislipidemia, doenças cardiovasculares e hepatites, e as relativas à resistência viral. Dois aspectos diretamente relacionados com a adesão.

De forma mais ampla, considerando o fato do SICLOM abranger praticamente todas as unidades dispensadoras de antiretrovirais, um monitoramento similar da adesão de todos os indivíduos em tratamento poderá vir a ser realizada, o que permitiria comparações entre as instituições. E, indo além, associar as informações geradas por outros sistemas de informações nacionais, como SISCEL, AIH, SIM e SINAN, para ser possível realizar

estudos semelhantes a este, e estimar os principais fatores de risco para falhas no tratamento, com uma maior representatividade.

A rápida evolução do tratamento da AIDS, com novas drogas e em diferentes combinações de esquemas, trouxe resultados incontestáveis. Estes resultados são evidenciados apesar das dificuldades de se comparar os estudos, em função da própria evolução, dos inúmeros desfechos e formas de avaliações. Ainda que o sucesso do tratamento dependa da adesão, e esta, por sua vez, dependa de inúmeros fatores, é possível concluir que a qualquer momento que o paciente melhore a adesão ao tratamento antiretroviral, independente de praticamente todos os fatores clínicos prévios, é possível obter um bom prognóstico para a evolução da doença.

Referências da Introdução e das Considerações Finais

1. EUA. Department of Health Human Services. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Impact of the Expanded AIDS Surveillance Case Definition on AIDS Case Reporting. *Morbidity and Mortality Weekly Report - MMWR*: 42(16), 1993:308-310.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças: Programa Nacional de DST e AIDS - Séries Manuais nº60, 2004.
3. Osmond D, Charlebois E, Lang W, Shiboski S, Moss A. Changes in AIDS survival time in two San Francisco cohorts of homosexual men, 1983 to 1993. *Jama* 1994;271(14):1083-7.
4. Bartlett JG GJ. 2005-2006 Medical Management of HIV Infection. 2005.
5. Ruiz-Perez I, Olry de Labry-Lima A, Lopez-Ruz MA, del Arco-Jimenez A, Rodriguez-Bano J, Causse-Prados M, et al. [Clinical status, adherence to HAART and quality of life in HIV-infected patients receiving antiretroviral treatment]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(10):581-5.
6. Dore GJ, Li Y, McDonald A, Ree H, Kaldor JM. Impact of highly active antiretroviral therapy on individual AIDS-defining illness incidence and survival in Australia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29(4):388-95.
7. Marins JR, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES, Barbosa AA, et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *Aids* 2003;17(11):1675-82.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV. 7ª ed. Brasília: Consenso 2008 - Secretaria de Vigilância em Saúde - Programa Nacional de DST e AIDS, 2008.
9. Chequer P, Hearst N, Hudes ES, Castilho E, Rutherford G, Loures L, et al. Determinants of survival in adult Brazilian AIDS patients, 1982-1989. The Brazilian State AIDS Program Co-Ordinators. *Aids* 1992;6(5):483-7.

10. Campos DP, Lisboa C.S.V., Matzenbacher LA, Grinstejn B., Veloso V.G., Ribeiro S.R., Braga E.B., Jashar E. Banco de dados de indivíduos HIV positivos para fins de pesquisa clínica: elaboração e atualização. *X Congresso Brasileiro de Informática em Saúde. Prontuário Eletrônico do paciente: Realidade e perspectivas*. 2006.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Taxas de prevalência das DST em mulheres brasileiras relatadas na literatura científica: Coordenação de DST / AIDS, 2008.
12. Harris JE. Improved short-term survival of AIDS patients initially diagnosed with *Pneumocystis carinii* pneumonia, 1984 through 1987. *Jama* 1990;263(3):397-401.
13. Vella S, Chiesi A, Volpi A, Giuliano M, Floridia M, Dally LG, et al. Differential survival of patients with AIDS according to the 1987 and 1993 CDC case definitions. *Jama* 1994;271(15):1197-9.
14. Shapiro S. Is There Is or Is There Ain't No Baby? Dr. Shapiro Replies to Drs. Petitti and Greenland. *American Journal of Epidemiology* 1994;140(9):788-791.
15. Shapiro S. Meta-analysis/Shmeta-analysis. *American Journal of Epidemiology* 1994;140(9):771-778.
16. Greenland S. Can Meta-analysis Be Salvaged? *American Journal of Epidemiology* 1994;140(9).
17. Petitti DB. Of Babies and Bathwater. *American Journal of Epidemiology* 1994;140(9):779-782.
18. Atallah AC, AA. *Revisão Sistemática e Metanálise em: Evidências para melhores decisões clínicas*. São Paulo, 1998.
19. Clarke M, Horton R. Bringing it all together: Lancet-Cochrane collaborate on systematic reviews. *Lancet* 2001;357(9270):1728.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Referência rápida de dispensação de medicamentos ARV pelo SICLOM - Sistema de Controle Logístico de Medicamentos.: Programa Nacional de DST e AIDS - Secretaria de Vigilância em Saúde - SVS, 2007.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Inserção da assistência farmacêutica na política de acesso universal à terapia Anti-retroviral. *SICLOM - Sistema de Controle de Logística de Medicamentos*: Coordenação de DST AIDS, 2009.
22. Olalla PG, Knobel H, Carmona A, Guelar A, Lopez-Colomes JL, Cayla JA. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30(1):105-10.
23. Signorini DJHP, Codeço CT, Carvalho MS, Campos DP, Monteiro MCM, Andrade MdFCd, et al. Effect of sociodemographic, clinical-prophylactic and therapeutic procedures on survival of AIDS patients assisted in a Brazilian outpatient clinic. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2005;8:253-261.
24. Leite SN, Vasconcellos MPC. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Ciência & Saúde Coletiva* 2003;8(3):775-782.
25. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133(1):21-30.

26. Bartlett JG, Gallant JE. *2005-2006 Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV*. Viterbo's Editoração Eletrônica e Produção ed. Niterói, 2005.

Bibliografia Completa

Alexander CS, Asselin JJ, Ting LS, Montaner JS, Hogg RS, Yip B, et al. Antiretroviral concentrations in untimed plasma samples predict therapy outcome in a population with advanced disease. *J Infect Dis* 2003;188(4):541-8.

Amundsen EJ, Fekjaer H. Progression to AIDS slowed even more after the first two years with highly active antiretroviral therapy. *Scand J Public Health* 2003; 31:312–318.

Anastos K, Kalish LA, Hessel N, Weiser B, Melnick S, Burns D, et al. The relative value of CD4 cell count and quantitative HIV-1 RNA in predicting survival in HIV-1-infected women: results of the women's interagency HIV study. *Aids* 1999;13(13):1717-26.

Atallah AC, AA. Revisão Sistemática e Metanálise em: Evidências para melhores decisões clínicas. São Paulo, 1998.

Bamberger JD, Unick J, Klein P, Fraser M, Chesney M, Katz MH. Helping the urban poor stay with antiretroviral HIV drug therapy. *Am J Public Health* 2000;90(5):699-701.

Barkan SE, Melnick SL, Preston-Martin S, Weber K, Kalish LA, Miotti P, et al. The Women's Interagency HIV Study. WIHS Collaborative Study Group. *Epidemiology* 1998;9(2):117-25.

Bartlett JA. Addressing the challenges of adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29 Suppl 1:S2-10.

Bartlett JG, Gallant JE. *2005-2006 Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV*. Viterbo's Editoração Eletrônica e Produção ed. Niterói, 2005.

Berenguer J, Perez-Elias MJ, Bellon JM, Knobel H, Rivas-Gonzalez P, Gatell JM, et al. Effectiveness and safety of abacavir, lamivudine, and zidovudine in antiretroviral therapy-naive HIV-infected patients: results from a large multicenter observational co

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.

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

Bouhnik AD, Preau M, Vincent E, Carrieri MP, Gallais H, Lepeu G, et al. Depression and clinical progression in HIV-infected drug users treated with highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2005;10(1):53-61.

Brasil. Ministério da Saúde. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV, 1999.

Brazil. Ministry of Health in Brazil. National DST/AIDS program. Brazilian AIDS profile and government goals for epidemic control. 2003; p. 3.

Brasil. Ministério da Saúde. Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças: Programa Nacional de DST e AIDS - Séries Manuais nº60, 2004.

Brasil. Ministério da Saúde. Referência rápida de dispensação de medicamentos ARV pelo SICLOM - Sistema de Controle Logístico de Medicamentos.: Programa Nacional de DST e AIDS - Secretaria de Vigilância em Saúde - SVS, 2007.

Brasil. Ministério da Saúde. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV. 7ª ed. Brasília: Consenso 2008 - Secretaria de Vigilância em Saúde - Programa Nacional de DST e AIDS, 2008.

Brasil. Ministério da Saúde. Taxas de prevalência das DST em mulheres brasileiras relatadas na literatura científica: Coordenação de DST / AIDS, 2008.

Brasil. Ministério da Saúde. AIDS VINTE ANOS - Esboço histórico para entender o Programa Brasileiro: Coordenação de DST / AIDS, 2009.

Brasil. Ministério da Saúde. Inserção da assistência farmacêutica na política de acesso universal à terapia Anti-retroviral. SICLOM - Sistema de Controle de Logística de Medicamentos: Coordenação de DST AIDS, 2009.

Brito AM, Castilho EA, Szwarcwald CL. Regional patterns of the temporal evolution of the AIDS epidemic in Brazil following the introduction of antiretroviral therapy. *Braz J Infect Dis* 2005;9(1):9-19.

Brockington A, Scott GR. Trends in survival of HIV infected patients attending the Department of Genito-Urinary Medicine. Royal Infirmary of Edinburgh. *Scot Med J* 1997; 42:114-115.

Brumme ZL, Henrick BM, Brumme CJ, Hogg RS, Montaner JS, Harrigan PR. Short communication. Association of the CCR5delta32 mutation with clinical response and >5-year survival following initiation of first triple antiretroviral regimen. *Antivir Ther* 2005;10

Campos DP, Lisboa C.S.V., Matzenbacher LA, Grinstejn B., Veloso V.G., Ribeiro S.R., Braga E.B., Jashar E. Banco de dados de indivíduos HIV positivos para fins de pesquisa clínica: elaboração e atualização. X Congresso Brasileiro de Informática em Saúde. P

Campos DP, Ribeiro SR, Grinsztejn B, Veloso VG, Valente JG, Bastos FI, et al. Survival of AIDS patients using two case definitions, Rio de Janeiro, Brazil, 1986-2003. *Aids* 2005;19 Suppl 4:S22-6.

Carney RMF, Kenneth E.; Eisen, Seth A.; Rich, Michael W.; Jaffe, Allan S. Major depression and medication adherence in elderly patients with coronary artery disease. *Health Psychology* 1995;14(1):88-90.

Carvalho CV, Duarte DB, Merchán-Hamann E, Bicudo E, Laguardia J. Determinantes de aderência à terapia anti-retroviral combinada em Brasília. *Cad Saude Publica* 2003;2:593-604.

Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT, Barbosa MTS, Shimakura SE. Análise de Sobrevida: teoria e aplicações em saúde. Brasil: FIOCRUZ, 2005.

CASCADE. Changes in the uptake of antiretroviral therapy and survival in people with known duration of HIV infection in Europe: results from CASCADE. *Br HIV Assoc HIV Med* 2000; 1:224-231.

- Chequer P, Hearst N, Hudes ES, Castilho E, Rutherford G, Loures L, et al. Determinants of survival in adult Brazilian AIDS patients, 1982-1989. The Brazilian State AIDS Program Co-Ordinators. *Aids* 1992;6(5):483-7.
- Choo PW, Rand CS, Inui TS, Lee ML, Cain E, Cordeiro-Breault M, et al. Validation of patient reports, automated pharmacy records, and pill counts with electronic monitoring of adherence to antihypertensive therapy. *Med Care* 1999;37(9):846-57.
- Clarke M, Horton R. Bringing it all together: Lancet-Cochrane collaborate on systematic reviews. *Lancet* 2001;357(9270):1728.
- Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23(8):1296-310.
- Coetzee D, Boulle A, Hildebrand K, Asselman V, Van Cutsem G, Goemaere E. Promoting adherence to antiretroviral therapy: the experience from a primary care setting in Khayelitsha, South Africa. *Aids* 2004;18 Suppl 3:S27-31.
- Colombrini MRC, Lopes MHB, Figueiredo RM. Adherence to the antiretroviral therapy for HIV/AIDS. *Rev Esc Enferm USP* 2006;40(4):576-81.
- Cook JA, Burke-Miller JK, Cohen MH, Cook RL, Vlahov D, Wilson TE, et al. Crack cocaine, disease progression, and mortality in a multicenter cohort of HIV-1 positive women. *Aids* 2008;22(11):1355-63.
- Cook JA, Grey D, Burke J, Cohen MH, Gurtman AC, Richardson JL, et al. Depressive symptoms and AIDS-related mortality among a multisite cohort of HIV-positive women. *Am J Public Health* 2004;94(7):1133-40.
- Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society* 1972;34:187-202.
- Cox DR, Oakes D. Analysis of Survival Data (Monographs on Statistics and Applied Probability). Chapman & Hall/CRC ed: 1984-06-01, 1984.
- Cozzi Lepri A PA, d'Arminio Monforte A, Castelli F, Antinori A, de Luca A, Pezzotti P, Alberici F, Cargnel A, Grima P, Piscopo R, Prestileo T, Scalise G, Vigevani M, Moroni M. When to start highly active antiretroviral therapy in chronically HIV-infected
- Crystal S, Sambamoorthi U, Moynihan PJ, McSpirtt E. Initiation and continuation of newer antiretroviral treatments among medicaid recipients with AIDS. *J Gen Intern Med* 2001;16(12):850-9.
- Detels R, Muñoz A, McFarlane G, Kingsley LA, Margolick JB, Giorgi J, et al. Effectiveness of potent anti-retroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. Multicenter AIDS cohort study investigators. *JAMA* 1998; 280:14
- Dore GJ, Li Y, McDonald A, Ree H, Kaldor JM. Impact of highly active antiretroviral therapy on individual AIDS – defining illness incidence and survival in Australia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:388–395.
- Dworkin MS, Hanson DL, Navin TR. The adult and adolescent spectrum HIV survival of patients with AIDS, after diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia, in the United States. *J Infect Dis* 2001; 183:1409–1412.

- Egger M, Hirschel B, Francioli P, Sudre P, Wirz M, Flepp M, et al. Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. *Swiss HIV Cohort Study. Bmj* 1997;315(7117):1194-9.
- Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002;360(9327):119-29.
- Eldred LJ, Wu AW, Chaisson RE, Moore RD. Adherence to antiretroviral and pneumocystis prophylaxis in HIV disease. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;18(2):117-25.
- EUA. Department of Health Human Services. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC).. Impact of the Expanded AIDS Surveillance Case Definition on AIDS Case Reporting. *Morbidity and Mortality Weekly Report - MMWR*: 42(16), 1993:308-310.
- Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987;317(4):185-91
- Fogarty L, Roter D, Larson S, Burke J, Gillespie J, Levy R. Patient adherence to HIV medication regimens: a review of published and abstract reports. *Patient Educ Couns* 2002;46(2):93-108.
- Fonseca LA, Reingold AL, Casseb JR, Brígido LF, Duarte AJ. AIDS incidence and survival in a hospital-based cohort of asymptomatic HIV seropositive patients in São Paulo, Brazil. *Int J Epidemiol* 1999; 28:1156–1160.
- Fonseca MGP BD. A evolução da Mortalidade por AIDS no país, segundo sua distribuição geográfica. *Boletim Epidemiológico AIDS* 2000;XIII(3):43-49.
- Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, Lopez-Colomes JL, Cayla JA. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30(1):105-10.
- Gardner EM, Burman WJ, Maravi ME, Davidson AJ. Selective drug taking during combination antiretroviral therapy in an unselected clinic population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40(3):294-300.
- Google E. Data SIO.NOAA. US nAVY. NGA. GEBCO. iMAGE 2009. Terra Metrics., 2009.
- Gordillo V, del Amo J, Soriano V, Gonzalez-Lahoz J. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *Aids* 1999;13(13):1763-9.
- Greenland S. Can Meta-analysis Be Salvaged? *American Journal of Epidemiology* 1994;140(9).
- Grover G, Shivraj SO. Survival pattern of reported HIV infected individuals in the city of Delhi (India). *J Commun Dis* 2004;36(2):83-92.
- Guerreiro MF, Kerr-Pontes LRS, Mota RS, Marcondes CF Jr, Tavora FF, Caminha I. Survival of adult AIDS patients in a reference hospital of a metropolitan area in Brazil. *Revista de Saude Pública* 2002; 36:278–284.

- Hacker MA, Petersen ML, Enriquez M, Bastos FI. Highly active antiretroviral therapy in Brazil: the challenge of universal access in a context of social inequality. *Rev Panam Salud Publica* 2004;16(2):78-83.
- Harris JE. Improved short-term survival of AIDS patients initially diagnosed with *Pneumocystis carinii* pneumonia, 1984 through 1987. *Jama* 1990;263(3):397-401.
- Hirsch MS, Conway B, D'Aquila RT, Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, et al. Testes de resistência aos agentes anti-retrovirais nos adultos HIV-positivos. *Jama Brasil* 1999(3):1642-1656.
- Hogg RS, Heath K, Bangsberg D, Yip B, Press N, O'Shaughnessy MV, et al. Intermittent use of triple-combination therapy is predictive of mortality at baseline and after 1 year of follow-up. *Aids* 2002;16(7):1051-8.
- Jabs DA, Holbrook JT, Van Natta ML, Clark R, Jacobson MA, Kempen JH, et al. Risk factors for mortality in patients with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmology* 2005;112(5):771-9.
- Jacobson LP, Kirby AJ, Polk S, Phair JP, Besley DR, Saah AJ, et al. Changes in survival after acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): 1984-1991. *Am J Epidemiol* 1993;138(11):952-64.
- Jordan M, Lopes, JF, Okazaki, E, Komatsu, CL, Nemes, MIB. Aderência ao tratamento anti-retroviral em AIDS: Revisão da literatura médica. Ta difícil de engolir? Experiências de adesão ao tratamento anti-retroviral em São Paulo. 2000:11-21.
- Karcher H, Omondi A, Odera J, Kunz A, Harms G. Risk factors for treatment denial and loss to follow-up in an antiretroviral treatment cohort in Kenya. *Trop Med Int Health* 2007;12(5):687-94.
- Kitahata MM, Reed SD, Dillingham PW, Van Rompaey SE, Young AA, Harrington RD, et al. Pharmacy-based assessment of adherence to HAART predicts virologic and immunologic treatment response and clinical progression to AIDS and death. *Int J STD AIDS* 2004;15(1)
- Kleinbaum DG. *Survival Analysis – A self-learning text. Statistics in the health sciences.* New York: Springer-Verlag. 1997.
- Knobel H VG, Guelar A, Pedrol E, Soler A, Carmona A, Saballs P, Gonzalez A, Gimeno JL, Colomé JL. Simplified therapy with zidovudine, lamivudine, and abacavir for very nonadherent, treatment-failing patients. *HIV Clin Trials*. 2004;5(2):65-73.
- Krueger KP, Berger BA, Felkey B. Medication adherence and persistence: a comprehensive review. *Adv Ther* 2005;22(4):313-56.
- Laurent C, Ngom Gueye NF, Ndour CT, Gueye PM, Diouf M, Diakhate N, et al. Long-term benefits of highly active antiretroviral therapy in Senegalese HIV-1-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38(1):14-7.
- Lee ML, Karon MJ, Selik R, Neal JJ, Fleming PL. Survival after AIDS diagnosis in adolescents and adults during the treatment era, United States 1984–1997. *JAMA* 2001; 285:1308–1315.
- Leite SN, Vasconcellos MPC. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Ciência & Saúde Coletiva* 2003;8(3):775-782.

- Li Y, McDonald AM, Dore GJ, Kaldor JM. Improving survival following AIDS in Australia. National HIV Surveillance Committee. *AIDS* 2000; 14:2349–2354.
- Lieb S, Brooks RG, Hopkins RS, Thompson D, Crockett LK, Liberti T, et al. Predicting death from HIV/AIDS: a case-control study from Florida public HIV/AIDS clinics. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30(3):351-8.
- Lignani L, Jr., Greco DB, Carneiro M. [Assessment of the compliance to antiretroviral drugs among HIV/AIDS patients]. *Rev Saude Publica* 2001;35(6):495-501.
- Lima VD, Geller J, Bangsberg DR, Patterson TL, Daniel M, Kerr T, et al. The effect of adherence on the association between depressive symptoms and mortality among HIV-infected individuals first initiating HAART. *Aids* 2007;21(9):1175-83.
- Lima VD, Hogg RS, Harrigan PR, Moore D, Yip B, Wood E, et al. Continued improvement in survival among HIV-infected individuals with newer forms of highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2007;21(6):685-92.
- Liu H, Golin CE, Miller LG, Hays RD, Beck CK, Sanandaji S, et al. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Ann Intern Med* 2001;134(10):968-77.
- Malta M, Petersen ML, Clair S, Freitas F, Bastos FI. Adherence to antiretroviral therapy: a qualitative study with physicians from Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica* 2005;21(5):1424-32.
- Mannheimer S, Friedland G, Matts J, Child C, Chesney M.I. Self-reported antiretroviral adherence correlates with HIV viral load and declines over time. 13th International AIDS Conference 2000.
- Mannheimer S, Friedland G, Matts J, Child C, Chesney M. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. *Clin Infect Dis* 2002;34(8):1115-21.
- Mannheimer SB, Matts J, Telzak E, Chesney M, Child C, Wu AW, Friedland G; Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. Quality of life in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy is related to adherence. *AIDS Care* 2005;1:10-22.
- Marins JR, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES, Barbosa AA, et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS* 2003; 17:1675–1682.
- May MT SJ, Costagliola D, Sabin CA, Phillips AN, Justice AC, Dabis F, Gill J, Lundgren J, Hogg RS, Wolf F, Fätkenheuer G, Staszewski S, d'Arminio Monforte A, Egger M; Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration. HIV Treatment response and prognosis
- Mayor AM, Gomez MA, Rios-Oliveras E, Hunter-Mellado RF. Mortality trends of HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy: analysis of a cohort of 3,322 HIV-infected persons. *Ethn Dis* 2005;15(4 Suppl 5):S5-57-62.
- McGinnis KA, Fine MJ, Sharma RK, Skanderson M, Wagner JH, Rodriguez-Barradas MC, et al. Understanding racial disparities in HIV using data from the veterans aging cohort 3-site study and VA administrative data. *Am J Public Health* 2003;93(10):1728-33.
- Mocroft A, Madge S, Johnson AM, Lazzarin A, Clumeck N, Goebel FD, et al. A comparison of exposure groups in the EuroSIDA study: starting highly active antiretroviral

therapy (HAART), response to HAART, and survival. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;22(4):369-78.

Mocroft A, Brettle R, Kirk O, Blaxhult A, Parkin JM, Antunes F, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *Aids* 2002;16(12):1663-71.

Moher D, Altman DG. Elaboración de Directrices para la publicación de investigación biomédica: proceso y fundamento científico. *Medicina Clinica (Barc)* 2005;125(1):8-13.

Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, Gatto N, Baumann KA, Rudick RA. Treatment of depression improves adherence to interferon beta-1b therapy for multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1997;54(5):531-3.

Moore DM, Hogg RS, Yip B, Wood E, Tyndall M, Braitstein P, et al. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40(3):288-93.

Moore DM, Hogg RS, Braitstein P, Wood E, Yip B, Montaner JS. Risks of non-accidental mortality by baseline CD4+ T-cell strata in hepatitis-C-positive and -negative individuals initiating highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2006;11(1):125-9.

Moore DM, Hogg RS, Chan K, Tyndall M, Yip B, Montaner JS. Disease progression in patients with virological suppression in response to HAART is associated with the degree of immunological response. *Aids* 2006;20(3):371-7.

Moore DM, Hogg RS, Yip B, Craib K, Wood E, Montaner JS. CD4 percentage is an independent predictor of survival in patients starting antiretroviral therapy with absolute CD4 cell counts between 200 and 350 cells/microL. *HIV Med* 2006;7(6):383-8.

Moreno A, Perez-Elias MJ, Casado JL, Munoz V, Antela A, Dronda F, et al. Effectiveness and pitfalls of initial highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients in routine clinical practice. *Antivir Ther* 2000;5(4):243-8.

Mouton Y, Alfandari S, Valette M, Cartier F, Dellamonica P, Humbert G, et al. Impact of protease inhibitors on AIDS-defining events and hospitalizations in 10 French AIDS reference centres. *Federation National des Centres de Lutte contre le SIDA. Aids* 1997;11(12):F101-5.

Nachege 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.

Nemes M, Souza, MFM, Kalichman, AO, Grangeiro, A, Souza, RA, Lopes, JF. Avaliação da aderência por anti-retrovirais em usuários de ambulatórios do Sistema público de assistência a AIDS no Estado de São Paulo. 2000.

Olalla PG, Knobel H, Carmona A, Guelar A, Lopez-Colomes JL, Cayla JA. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30(1):105-10.

Osmond D, Charlebois E, Lang W, Shiboski S, Moss A. Changes in AIDS survival time in two San Francisco cohorts of homosexual men, 1983 to 1993. *Jama* 1994;271(14):1083-7.

Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353(5):487-97.

- Ostrop NJ, Hallett KA, Gill MJ. Long-term patient adherence to antiretroviral therapy. *Ann Pharmacother* 2000;34(6):703-9.
- Oyugi JH, Byakika-Tusiime J, Ragland K, Laeyendecker O, Mugerwa R, Kityo C, et al. Treatment interruptions predict resistance in HIV-positive individuals purchasing fixed-dose combination antiretroviral therapy in Kampala, Uganda. *Aids* 2007;21(8):965-71.
- Paiva V LB, Nigro R, Caraciolo J. Lidando com a adesão: a experiência de profissionais e ativistas na cidade de São Paulo. Tá difícil de engolir? Experiências de adesão ao tratamento anti-retroviral em São Paulo 2000:22-59.
- Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338(13):853-60.
- Parruti G, Manzoli L, Toro PM, D'Amico G, Rotolo S, Graziani V, et al. Long-term adherence to first-line highly active antiretroviral therapy in a hospital-based cohort: predictors and impact on virologic response and relapse. *AIDS Patient Care STDS* 2006;20(1):48-56.
- Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133(1):21-30.
- Pence BW. The impact of mental health and traumatic life experiences on antiretroviral treatment outcomes for people living with HIV/AIDS. *J Antimicrob Chemother* 2009;63(4):636-40.
- Petitti DB. Of Babies and Bathwater. *American Journal of Epidemiology* 1994;140(9):779-782.
- R. A language and environment for statistical computing. Development Core Team ed. Viena, Austria, 2008:R Foundation for Statistical Computing.
- Reddi A, Leeper SC, Grobler AC, Geddes R, France KH, Dorse GL, et al. Preliminary outcomes of a paediatric highly active antiretroviral therapy cohort from KwaZulu-Natal, South Africa. *BMC Pediatr* 2007;7:13.
- Ruiz-Perez I, Olry de Labry-Lima A, Lopez-Ruz MA, del Arco-Jimenez A, Rodriguez-Bano J, Causse-Prados M, et al. [Clinical status, adherence to HAART and quality of life in HIV-infected patients receiving antiretroviral treatment]. *Enferm Infecc Microbiol*
- San Andres Rebollo FJ, Rubio Garcia R, Castilla Catalan J, Pulido Ortega F, Palao G, de Pedro Andres I, et al. [Mortality and survival in a cohort of 1,115 HIV-infected patients (1989-97)]. *An Med Interna* 2004;21(11):523-32.
- Santoro-Lopes G, Harrison LH, Moulton LH, Lima LA, Pinho AM, Hofer C, Schechter M. Gender and survival after AIDS in Rio de Janeiro Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 19:403–407.
- Saraceni V, da Cruz MM, Lauria Lde M, Durovni B. Trends and characteristics of AIDS mortality in the Rio de Janeiro city after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Braz J Infect Dis* 2005;9(3):209-15.
- Shapiro S. Is There Is or Is There Ain't No Baby? Dr. Shapiro Replies to Drs. Petitti and Greenland. *American Journal of Epidemiology* 1994;140(9):788-791.

- Shapiro S. Meta-analysis/Smeta-analysis. *American Journal of Epidemiology* 1994;140(9):771-778.
- Signorini DJHP, Codeço CT, Carvalho MS, Campos DP, Monteiro MCM, Andrade MdFCd, et al. Effect of sociodemographic, clinical-prophylactic and therapeutic procedures on survival of AIDS patients assisted in a Brazilian outpatient clinic. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2005;8:253-261.
- Singh N, Berman SM, Swindells S, Justis JC, Mohr JA, Squier C, et al. Adherence of human immunodeficiency virus-infected patients to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1999;29(4):824-30.
- Steiner JF, Koepsell TD, Fihn SD, Inui TS. A general method of compliance assessment using centralized pharmacy records. Description and validation. *Med Care* 1988;26(8):814-23.
- Sterne JA, Hernan MA, Ledergerber B, Tilling K, Weber R, Sendi P, et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet* 2005;366(9483):378-84.
- Stone VE. Optimizing the care of minority patients with HIV/AIDS. *Clin Infect Dis* 2004;38(3):400-4.
- Stone VE. Strategies for optimizing adherence to highly active antiretroviral therapy: lessons from research and clinical practice. *Clin Infect Dis* 2001;33(6):865-72.
- Stringer JS, Zulu I, Levy J, Stringer EM, Mwango A, Chi BH, et al. Rapid scale-up of antiretroviral therapy at primary care sites in Zambia: feasibility and early outcomes. *Jama* 2006;296(7):782-93.
- Therneau TM, Grambsch, Patricia M. *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*. New York: Springer, 2000.
- Therneau TM, Grambsch, Patricia M. *Survival: Survival analysis, including penalised likelihood*. 2.35-4 ed: 2009-04-01, 2009.
- Tuboi SH, Harrison LH, Sprinz E, Albernaz RK, Schechter M. Predictors of virologic failure in HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy in Porto Alegre, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40(3):324-8.
- Turner BJ, Hecht FM. Improving on a coin toss to predict patient adherence to medications. *Ann Intern Med* 2001;134(10):1004-6.
- UNAIDS. Abstracts of the UNAIDS 3rd Meeting of the Latin America and Caribbean Epidemiological Network. Cuernavaca, Mexico, 1999: The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS.
- UNAIDS. The Joint United Nations Programs on HIV/AIDS. Abstracts of the UNAIDS 3rd Meeting of the Latin America and Caribbean Epidemiological Network. 1999; pp. 12–14.
- US Department of Health Human Services, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Impact of expanded AIDS surveillance case definition on AIDS case reporting. *MMWR* 1993; 16:308–311.
- van Sighem AI, van de Wiel MA, Ghani AC, Jambroes M, Reiss P, Gyssens IC, et al. Mortality and progression to AIDS after starting highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2003;17(15):2227-36.

Vella S, Chiesi A, Volpi A, Giuliano M, Florida M, Dally LG, et al. Differential survival of patients with AIDS according to the 1987 and 1993 CDC case definitions. *Jama* 1994;271(15):1197-9.

Verdugo RM, Martín LAK, Saavedra EM, Alonso IM, Criado SA, González CA, Del Corral MM. Análisis de las causas de suspensión del régimen antirretroviral simplificado abacavir, lamivudina y zidovudina. *Farm Hosp* 2005;29(3):164-70.

Villes V, Spire B, Lewden C, Perronne C, Besnier JM, Garre M, et al. The effect of depressive symptoms at ART initiation on HIV clinical progression and mortality: implications in clinical practice. *Antivir Ther* 2007;12(7):1067-74.

Vitória M. Conceitos e Recomendações básicas para melhorar a adesão ao tratamento antirretroviral. 2004. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/15conceitos_rec_basicas.pdf [acesso em 28/11/2005]

Wang PS BR, Knight E, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Noncompliance with antihypertensive medications: the impact of depressive symptoms and psychosocial factors. *J Gen Intern Med* 2002;17:504-511.

Wolff MJ, Beltran CJ, Vasquez P, Ayala MX, Valenzuela M, Berrios G, et al. The Chilean AIDS cohort: a model for evaluating the impact of an expanded access program to antiretroviral therapy in a middle-income country--organization and preliminary results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40(5):551-7.

Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, Montaner JS. Why are baseline HIV RNA levels 100,000 copies/mL or greater associated with mortality after the initiation of antiretroviral therapy? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38(3):289-95.

Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350 x 10⁹ cells/L. *Ann Intern Med* 2003;139(10):810-6.

Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Is there a baseline CD4 cell count that precludes a survival response to modern antiretroviral therapy? *Aids* 2003;17(5):711-20.

Wood E, Hogg RS, Yip B, Moore D, Harrigan PR, Montaner JS. Impact of baseline viral load and adherence on survival of HIV-infected adults with baseline CD4 cell counts > or = 200 cells/microl. *Aids* 2006;20(8):1117-23.

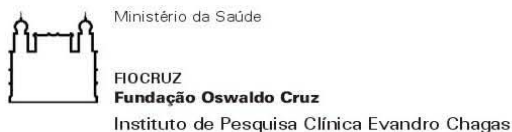
Wood E, Hogg RS, Yip B, Quercia R, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, et al. Higher baseline levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA are associated with increased mortality after initiation of triple-drug antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2003;188(10):1421-5.

Wood E, Montaner JS, Chan K, Tyndall MW, Schechter MT, Bangsberg D, et al. Socioeconomic status, access to triple therapy, and survival from HIV-disease since 1996. *Aids* 2002;16(15):2065-72.

Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, Montaner JSG. Earlier initiation of highly active antiretroviral therapy does not protect against the deleterious effects of non-adherence. *AIDS* 2004;Volume 18(18):2432-2434.

Anexos

Anexo 1 - Formulário de transcrição dos dados do prontuário



Indivíduos HIV/AIDS do Banco de Dados

INCLUSÃO

_____ REGISTRO	_____ NUMERO
-------------------	-----------------

A - DADOS DO PACIENTE

NOME DO PACIENTE	
NOME DA MÃE 1 <input type="checkbox"/> Desconhecido	
DATA DO 1º ATENDIMENTO ____ / ____ / ____	DATA DE NASCIMENTO ____ / ____ / ____
PROFISSÃO	OCUPAÇÃO
TIPO (Av., Rua, Praça, etc.) 1 <input type="checkbox"/> Desc	LOGRADOURO
NUMERO	COMPLEMENTO
MUNICIPIO	BAIRRO
	UF ____
	CEP _____ - ____

TELEFONE FIXO	
<input type="checkbox"/> 0 Não <input type="checkbox"/> 1 Sim	
TELEFONE CELULAR	
<input type="checkbox"/> 0 Não <input type="checkbox"/> 1 Sim	
SEXO	
<input type="checkbox"/> 1 Masculino <input type="checkbox"/> 2 Feminino	
COR DA PELE	
<input type="checkbox"/> 1 Branca <input type="checkbox"/> 2 Preta/Negra <input type="checkbox"/> 3 Amarela <input type="checkbox"/> 4 Parda <input type="checkbox"/> 5 Indígena <input type="checkbox"/> 9 Desconhecida	
ESTADO CIVIL	
<input type="checkbox"/> 1 Casado <input type="checkbox"/> 2 Divorciado/Separado <input type="checkbox"/> 3 Viúvo <input type="checkbox"/> 4 Solteiro <input type="checkbox"/> 9 Ignorado	
ESTADO CONJUGAL	
<input type="checkbox"/> 1 Unido <input type="checkbox"/> 2 Desunido <input type="checkbox"/> 9 Ignorado	

ESCOLARIDADE	
<input type="checkbox"/> 1 Analfabeto <input type="checkbox"/> 2 Alfabetizado - 1ª série/ Antigo C.A. <input type="checkbox"/> 3 Fundamental - 2ª a 5ª série /Primário <input type="checkbox"/> 4 Fundamental - 6ª a 9ª série /Ginásio <input type="checkbox"/> 5 Médio/Segundo grau <input type="checkbox"/> 6 Universitário/Superior <input type="checkbox"/> 9 Ignorado	
NACIONALIDADE	
<input type="checkbox"/> 1 Brasileiro <input type="checkbox"/> 2 Estrangeiro <input type="checkbox"/> 9 Ignorado	
NATURALIDADE	
<input type="checkbox"/> ____ Sigla da UF <input type="checkbox"/> 88 Estrangeiro <input type="checkbox"/> 99 Ignorado	
É OU FOI DOADOR DE SANGUE?	
<input type="checkbox"/> 0 Não <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 9 Ignorado	
FREQUÊNCIA DA DOAÇÃO	
<input type="checkbox"/> 1 Uma a três vezes <input type="checkbox"/> 2 Quatro ou mais <input type="checkbox"/> 8 Não se aplica <input type="checkbox"/> 9 Ignorado	

B - RISCOS DE INFECÇÃO PELO HIV (Recoletar, na revisão, os itens assinalados com asterisco)

	Só com homens	Só com mulheres	Ambos os sexos	Não se aplica	Ignorado
(*) RELAÇÕES SEXUAIS DO PACIENTE	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
RELAÇÕES SEXUAIS COM INDIVÍDUO SABIDAMENTE HIV+/AIDS		Não <input type="checkbox"/>	Sim <input type="checkbox"/>	Não se aplica <input type="checkbox"/>	Ignorado <input type="checkbox"/>
(*) PACIENTE USUÁRIO DE DROGA INJETÁVEL		0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
PACIENTE HEMOFÍLICO		0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>		
HISTÓRIA DE TRANSFUSÃO DE SANGUE/DERIVADOS (a partir de 1980)		0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
___ / ___ / ___ Data 1ª transfusão					
___ Outras transfusões					
			0 Não		
			1 Sim		
			9 Ignorado		
TRANSMISSÃO VERTICAL (MÃE/FILHO)		0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
ACIDENTE COM MATERIAL BIOLÓGICO		0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
(*) PACIENTE COM MÚLTIPLOS PARCEIROS		0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
OUTROS RISCOS _____					

C - INFORMAÇÕES SOBRE PARCERIA SEXUAL

	Não	Sim	Não se aplica	Ignorado
PARCEIROS(AS) QUE MANTÉM RELAÇÕES SÓ COM HOMENS	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
PARCEIROS(AS) QUE MANTÉM RELAÇÕES SÓ COM MULHERES	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
PARCEIROS(AS) QUE MANTÉM RELAÇÕES COM HOMENS E MULHERES	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
PARCEIRO(A) COM MÚLTIPLOS PARCEIROS(AS)	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
PARCEIRO(A) QUE USA DROGAS INJETÁVEIS	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
PARCEIRO(A) QUE RECEBEU TRANSFUSÃO DE SANGUE/DERIVADOS	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
PARCEIRO(A) HEMOFÍLICO	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>

D - DADOS DO ATENDIMENTO

DATA DA NOTIFICAÇÃO DO CASO

___ / ___ / ___

PACIENTE VEIO/É DE INSTITUIÇÃO EXTERNA

___ 0 Não
 ___ 1 Sim
 ___ 9 Ignorado

PARTICIPA OU PARTICIPOU DE ENSAIO CLÍNICO

___ 0 Não
 ___ 1 Sim
 ___ 9 Ignorado

D.2 – TIPO DE ACOMPANHAMENTO INICIAL

D.2.1 – AMBULATORIAL

	Não	Sim	Ignorado
ACOMPANHAMENTO REGULAR NO IPEC	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
SOMENTE REALIZOU EXAMES/SOMENTE 1ª CONSULTA (SEM ACOMPANHAMENTO REGULAR)	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
SOMENTE RECEBE MEDICAMENTOS	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
OUTROS	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>

D.2.2 - INTERNAÇÃO

	Não	Sim	Ignorado
NA 1ª CONSULTA OU IMEDIATAMENTE APÓS O 1º ATENDIMENTO	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
APÓS PELO MENOS 1 MÊS DE ACOMPANHAMENTO NO IPEC	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
HOSPITAL-DIA	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
ACOMPANHAMENTO REGULAR EM OUTRA UNIDADE NO MOMENTO DA INTERNAÇÃO	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
OUTROS	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>

E - EXAMES

E.1 - EXAMES LABORATORIAIS

SOROLOGIA ANTI-HIV NEGATIVA PRÉVIA

- 0 Não
 1 Sim
 9 Ignorado

SE SIM, DATA DA ÚLTIMA SOROLOGIA NEGATIVA

____/____/____

DATA DO 1º RESULTADO POSITIVO RELATADO
 OU ANEXADO AO PRONTUÁRIO

____/____/____

TIPO

- 1 HIV I 3 HIV I/ HIV II
 2 HIV II 9 Ignorado

SUBTIPO ENVELOPE

- ____ 1 A 4 C 91 Outro: _____
 2 B 5 D 99 Ignorado
 3 BBR 6 F

SUBTIPO POLIMERASE

- ____ 1 AG 4 B/C 7 F
 2 B 5 B/F 91 Outro: _____
 3 BBR 6 C 99 Ignorado

E.2 – HEMOGRAMA

<input type="checkbox"/> Sem exame DATA	LEUCÓCITOS TOTAL	LINFÓCITOS (%)	HEMOGLOBINA

E.3 – GENOTIPAGEM

Perfil de resistência: 1 Alta 2 Intermediária 3 Baixa 4 Resistente 5 Inconclusivo 9 Ignorado

1 <input type="checkbox"/> Sem genotipagem		Drogas																						
DATA	Perfil de resistência	AZT	DDI	DDC	D4T	3TC	ABC	SQV	RTV	IDV	NFV	AMP	NVP	EFZ	DLV	KLT	T20	ATV	TDF	TIP	G1	G2	G3	

Descrição: G1 _____ G2 _____ G3 _____

E.4 – FENOTIPAGEM

Perfil de sensibilidade: 1 Alta 2 Intermediária 3 Baixa 4 Sensível 5 Inconclusivo 9 Ignorado

1 <input type="checkbox"/> Sem fenotipagem		Drogas																						
DATA	Perfil de sensibilidade	AZT	DDI	DDC	D4T	3TC	ABC	SQV	RTV	IDV	NFV	AMP	NVP	EFZ	DLV	KLT	T20	ATV	TDF	TIP	F1	F2	F3	

Descrição: F1 _____ F2 _____ F3 _____

E.5 - CARGA VIRAL, CD4 E CD8

1 <input type="checkbox"/> Sem CV, CD4 e CD8		NÚMERO DE CÓPIAS	LOG	CD4		CD8		RELAÇÃO CD4/CD8
DATA	Absoluto			Percentual	Absoluto	Percentual		

F - PROFILAXIAS SUBMETIDAS (Deve ser revisto a cada 6 meses)

Período avaliado: ____/____/____ a ____/____/____

Cod	Doença	Ind	Tip	Pres	Medicamentos	Real	Data indicação	Data da realização	Data término	Data último registro	Raz
01	Citomegalovirose		2								
02	Criptococose		2								
03	Herpes simples		2								
04	Histoplasmose disseminada		2								
05	Micobacteriose atípica										
06	Pneumocistose										
07	Toxoplasmose cerebral										
08	Tuberculose		1								

IND - Indicação

- 0 Não
- 1 Sim
- 9 Ignorado

TIP - Tipo

- 1 Primária
- 2 Secundária

PRES - Prescrição médica

- 0 Não
- 1 Sim

REAL - Realizou profilaxia

- 0 Não
- 1 Sim
- 9 Ignorado

RAZ - Razão

- 1 Melhora do CD4/ De acordo com consenso
- 2 Reativação ou desenvolvimento da doença
- 3 Intolerância ao medicamento
- 4 Falta de medicamento
- 5 Falta de adesão
- 6 Em desacordo com o consenso para profilaxias
- 7 Óbito
- 91 a 98 Outro

____/____/____
 ____/____/____
 ____/____/____
 99 Ignorado

MEDICAMENTOS

- 1 Aciclovir/Valaciclovir
- 2 Acido fólico
- 3 Anfotericina
- 4 Atovaquona
- 5 Azitromicina
- 6 Bactrim
- 7 Cidofovir
- 8 Claritromicina
- 9 Clindamicina
- 10 Dapsona
- 11 Fluconazol
- 12 Ganciclovir (DHPG)/Citovene
- 13 Isoniazida
- 14 Itraconazol
- 15 Pentamidina
- 16 Pirimetamina/Daraprin
- 17 Primaquina
- 18 Sulfadiazina
- 91 a 98 Outro

____/____/____
 ____/____/____
 ____/____/____
 ____/____/____
 ____/____/____
 99 Ignorado

G – SOROLOGIAS E PPD

RESULTADO
 0 Negativo
 1 Positivo
 9 Indeterminado

VDRL
 0 Negativo (menor que 1/8)
 1 Positivo (maior ou igual a 1/8)

PPD
 0 Não reator (menor que 5mm)
 1 Reator (maior ou igual a 5mm)

1 <input type="checkbox"/> Sem sorologia			DATA	RES	DATA	RES	DATA	RES
EXAME								
HEPATITE A	1	IGM						
	2	Total						
HEPATITE B	3	Hbs Ag						
	4	Anti Hbs Ag						
	5	Hbe Ag						
	6	Anti Hbe Ag						
	7	Anti Hbc Total						
	8	Anti Hbc IGM						
HEPATITE C	9	Anti Hcv						
CMV	10	IGG						
	11	IGM						
TOXOPLASMOSE	12	IGG						
	13	IGM						
RUBÉOLA	14	IGG						
	15	IGM						
VDRL	16							
FTABS/TPHA	17	IGG						
	18	IGM						
HTLV 1 e 2	19							
PPD	20							

H – VACINAÇÃO

Período avaliado: ____ / ____ / ____ a ____ / ____ / ____

IND - Indicação de vacina: 0 Não 1 Sim 9 Ignorado
 PRESC - Prescrição médica: 0 Não 1 Sim

REAL - Realizou vacinação: 0 Não 1 Sim 9 Ignorado
 ESQ COMP - Esquema completo: 0 Não 1 Sim 9 Ignorado

Cod	Vacina	Ind	Presc	Real	Data de indicação	Data de realização	Data 1º reforço	Data 2º reforço	Data revacinação	Esq comp
01	HAV									
02	HBV									
03	Tétano									
04	DT									
05	Influenza									
06	Pneumocócica									

I - INFORMAÇÕES CLÍNICAS

I.1 - TRATAMENTOS ANTIRETROVIRAIS SUBMETIDOS

<input type="checkbox"/> Sem ARV Medicamentos combinados (esquemas terapêuticos)	Data início	Data término	Data último registro	Ade	Razão	Toxicidade

MEDICAMENTOS

- 01 AZT - Zidovudina (Retrovir)
- 02 ddl - Didanosina (Videx)
- 03 ddC - Zalcitabina (Hivid)
- 04 D4T - Estavudina (Zerit)
- 05 3TC - Lamivudina (Epiriv)
- 06 ABC - Abacavir (Ziagen)
- 07 SQV - Saquinavir (Invirase/Fortavase)
- 08 RTV - Ritonavir Pleno (Norvir 300-600mg)
- 09 ID - Indinavir (Crixivan)
- 10 NFV - Nelfinavir (Viracept)
- 11 AMP - Amprenavir (Agenerase)
- 12 NVP - Nevirapina (Viramune)
- 13 EFV - Efavirenz (Stocrin)
- 14 DLV - Delavirdina (Rescriptor)
- 15 KLT - Kaletra*
- 16 T20 - Enfuvirtida (Fuzeon)
- 17 ATV - Atazanavir (Reyataz)
- 18 TDF - Tenofovir (Viread)
- 19 ddI/EC - Didanosina EC
- 20 RTV/r - Ritonavir "Booster" (Norvir 100-200mg)
- 21 TPV - Tipranavir (Aptivus)
- 22 FOS - Fosamprenavir (Telzir)
- 23 FTC - Emtricitabina (Emtriva)
- 24 ALU - Aluvia**
- 25 ETV - Etravirina/TMC 125
- 26 DRV - Darunavir (Prezista)
- 27 RAV - Raltegravir/MK0518
- 28 VIC - Vicriviroc
- 29 MAR - Maraviroc
- 30 TMC 278
- 91 a 97 Outro

ADE - Adesão

- 0 Não
- 1 Sim
- 9 Ignorado

RAZÃO - Razão da suspensão

- 1 Ausência de eficácia inicial
- 2 Falha terapêutica clínica
- 3 Falha terapêutica laboratorial
- 4 Intolerância/toxicidade
- 5 Interações medicamentosas
- 6 Complexidade do medicamento
- 7 Ensaios clínicos
- 8 Gestação
- 9 Por falta de adesão
- 10 Genotipagem/Fenotipagem
- 11 Óbito
- 12 Potencialização do esquema
- 13 Mudança no consenso
- 91 a 98 Outro

99 Ignorado

TOXICIDADE

- 1 Acidose láctica
- 2 Anemia
- 3 Diabetes Mellitus
- 4 Diarréia
- 5 Dislipidemia grave
- 6 Esteatose hepática
- 7 Ginecomastia
- 8 Hepatite medicamentosa
- 9 Hiperfosfatemia
- 10 Hiperlactatemia
- 11 Hipertrigliceridemia
- 12 Ictericia
- 13 Insuficiência renal aguda
- 14 Lipodistrofia
- 15 Miopatia
- 16 Neuropatia periférica
- 17 Osteoporose
- 18 Pancreatite aguda
- 19 Rash cutâneo
- 20 Síndrome de reconstrução imune
- 21 Vômitos
- 22 Alteração do sono
- 23 Distúrbio psiquiátrico
- 91 a 98 Outro

99 Não identificado

98 Uso de ARV - medicamento desconhecido

99 Uso de HAART - medicamento desconhecido

* Ritonavir + Lopinavir cápsula = KLT (cód 15)

** Ritonavir + Lopinavir comprimido = ALU (cód 24)

Obs: Biovir = AZT + 3TC (cód. 1 e 5)

Truvada = TDF + FTC (cód. 18 e 23)

Não anotar uso de Hydrea

I.2 - MANIFESTAÇÕES RELACIONADAS À AIDS

DATA - Data do diagnóstico - Data da coleta do material para exame ou da consulta

DIAG - Diagnóstico: 1 Clínico 2 Laboratorial 3 Clínico e laboratorial 4 Prova terapêutica 5 Relato do paciente

Cod	Descrição	CID	Data	Diag	Data	Diag
01	Actinomicose	A42.9				
02	Amebíase (Entamoeba histolítica)	A06.9				
03	Ancilostomíase (A. duodenales)	B76.0				
04	Anemia (2 pontos)	D64.9				
05	Angiomatose Bacilar	Q82.8				
06	Artrite séptica e outras artropatias	M13.9				
07	Ascariíase (Ascaris lumbricoides)	B77.9				
08	Astenia maior ou igual a um mês (2 pontos)	R53		1		1
09	Bacteremia (hemocultura positiva)	A49.9				
10	Câncer cervical invasivo	C53.9				
11	Candidíase (esôfago, traquéia, brônquios, pulmão)	B37.9				
12	Candidíase de esôfago (presuntivo)	B37.8		1		1
13	Candidíase mucocutânea (quelite angular / vaginal / pênis)			1		1
14	Candidíase mucocutânea (vulvo vaginal) persistente, freqüente ou com baixa resposta terapêutica	B37.8		1		1
15	Candidíase oral (5 pontos)	B37.0		1		1
16	Caquexia ou perda de peso maior que 10% (2 pontos)	R64		1		1
17	Citomegalovírus - Colite	B25.8				
18	Citomegalovírus - Encefalite	B25.8		1		1
19	Citomegalovírus - Esofagite	B25.8				
20	Citomegalovírus - Retinite (com fundo de olho)	B25.8				
21	Citomegalovírus disseminado ou não especificado	B25.9				
22	Coccidioidomicose disseminada	B38.7				
23	Colite inespecífica e outras doenças do intestino	K63				
24	Colpíte / Cervicite	N72				
25	Complexo de Demência relacionado a Aids	B22.0		1		1
26	Criptococose Disseminada (hemocultura positiva)	B45.7				
27	Criptococose Pulmonar (escarro positivo com clínica de infecção pulmonar)	B45.0				
28	Criptococose (extra-pulmonar) - exceto meningite	B45.9				
29	Criptosporidiase (com sinais e sintomas de infecção intestinal + diarreia > 1mes)	A07.2				
30	Dengue Clássica ou Hemorrágica	A90				
31	Dermatite Persistente (2 pontos)	L30.9		1		1

DIAG - Diagnóstico: 1 Clínico 2 Laboratorial 3 Clínico e laboratorial 4 Prova terapêutica 5 Relato do paciente						
32	Dermatite Seborréica (candidíase)	L21.9		1		1
33	Dermatofitose e outras micoses ou infecções fungicas de pele	B35.9				
34	Diarréia maior ou igual a 1 mês (2 pontos)	A09		1		1
35	Disfunção do Sistema Nervoso Central / Demência (5 pontos)	G93.4				
36	Displasia cervical moderada ou severa (NIC II ou III)	N87.9				
37	Doença de Castleman					
38	Doença de Chagas	B57				
39	Doença de Chagas (Reicidiva)	B57				
40	Doença inflamatória pélvica	N73.5				
41	Encefalites que não a do HIV	G04.8				
42	Endocardite Bacteriana	I38				
43	Erisipela / Tromboflebite	A46 / I80.9		1		1
44	Escabiose	B86		1		1
45	Esofagites não fungica e outras lesões esofágicas não especificadas	K20/K22				
46	Esporotricose	B42.9				
47	Esquistossomose (S. mansoni)	B65.9				
48	Estrongiloidíase (Strongiloides stercoralis)	B78.9				
49	Febre Amarela	A95.0				
50	Febre maior ou igual a 38°C, por tempo maior ou igual a um mês (2 pontos)	A50.9		1		1
51	Febre Tifóide e outras Salmoneloses	A01.1				
52	Filariose	B74.9				
53	Fístula anal / proctite e outras infecções ou alterações do reto	K60.3 / K62.8		1		1
54	Furunculose / abscessos e outras coleções purulentas	L02.9		1		1
55	Gastroenterite aguda e outras infecções intestinais	A09				
56	Giardiase (Giardia lamblia)	A07.1				
57	Granuloma Píogênico	L98.0		1		1
58	Herpes Simples (muco-cutâneo mais de um mês, esôfago, brônquios, pulmão). Com biópsia	B00.9				
59	Herpes simples muco-cutâneo mais de um mês (presuntivo). Sem biópsia	B00.8		1		1
60	Herpes Simples muco-cutâneo menos de um mês	B00.8				
61	Herpes Zoster em indivíduo menor ou igual a 60 anos (5 pontos)	B02.9		1		1
62	Histoplasmose Disseminada	B39.3				
63	HPV (Papilomavirus)	B97.7				
64	Impetigo / Foliculite / Celulite	L01.0 / L73.9 / L03.9		1		1
65	Infecção Urinária	N39.0				

DIAG - Diagnóstico: 1 Clínico 2 Laboratorial 3 Clínico e laboratorial 4 Prova terapêutica 5 Relato do paciente						
66	Infecção Urinária de repetição	N39.0				
67	Infecções de Vias Aéreas Superiores (IVAS) bacterianas ou viral			1		1
68	Isosporíase (com sinais e sintomas de infecção intestinal + diarreia > 1mes)	A07.3				
69	Leishmaniose Cutânea (LTA) ou Visceral / Calazar	B55.2				
70	Leptospirose	A27.9				
71	Leucoencefalopatia multifocal progressiva	A81.2				
72	Leucoplasia Pilosa (5 pontos)	K13.3		1		1
73	Linfadenopatia maior ou igual a 1 cm, maior ou igual a 2 sítios extra-inguinais, por tempo maior ou igual a um mês (2 pontos)	R59.1				
74	Linfoma não Hodgkin (Linfoma de Burkitt ou não-Burkitt, Imunoblastico ou de Celulas B)	C85.9				
75	Linfoma primário do cérebro	N9590/3				
76	Linfopenia (2 pontos)	D72.8				
77	Listeriose	A32.9				
78	Malária	B54				
79	Meningite Bacteriana ou Viral / Outras infecções do SNC não especificada	G00.9 / A87.9				
80	Meningite Criptocócica	B45.1				
81	Micobacteriose (Não tuberculose - M. avium ou Kansasii e outras, com exceção da M. tuberculosis) - MAC	A31.9				
82	Micobacteriose Disseminada (M. avium ou Kansasii e outras menos a M. tuberculosis) - MAC	A31.9				
83	Microsporidíase	B60.8				
84	Mielopatia pelo HIV e outras inespecíficas	G95.9				
85	Molusco contagioso	B08.1				
86	Mononucleose infecciosa	B27.9				
87	MRSA infecção ou colonização por staphylococcus aureus metil resistente	A49.0				
88	Neuropatia periférica	G62.9		1		1
89	Nocardiose	A43.9				
90	Onicomicose - Paroníquia	B35.1		1		1
91	Osteomielite Aguda / Crônica	M86.1 / M86.6				
92	Outras Doenças Infecciosas					
93	Outras Infecções Bacterianas não especificadas	A49.9				
94	Outras Infecções Ginecológicas não especificadas	N73.9				
95	Outras Parasitoses (Teníase, Enterobiose, E.coli, E. nana, etc)					
96	Paracoccidiodomicose	B41				
97	Paracoccidiodomicose Disseminada ou inespecífica	B41.7/ B41.9				
98	Parvovirose (Parvovirus B19)	B34.3				

DIAG - Diagnóstico: 1 Clínico 2 Laboratorial 3 Clínico e laboratorial 4 Prova terapêutica 5 Relato do paciente						
99	Pneumocystis jirovecii (PCP - Pneumocistose)	B59				
100	Pneumonia Bacteriana	J15.9				
101	Pneumonia Bacteriana recorrente	J15.9				
102	Prurigo	L28.2		1		1
103	Púrpura trombocitopenica idiopática	D69.3				
104	Púrpura trombocitopenica trombótica	M31.1				
105	Rinite alérgica e outras alergias e farmacodermias	J30.4		1		1
106	Rubéola	B06				
107	Sarcoma de Kaposi (10 pontos)	C46.9				
108	Septicemia ou Choque Séptico	A41.9		1		1
109	Septicemia recorrente por Salmonelose	A02.0				
110	Sífilis Primária / Secundária / Terciária (relato de tratamento)	A51.0/ A51.4/ A52.9				
111	Síndrome de Reconstituição Imune			1		1
112	Sinusite aguda, sub-aguda e crônica	J01.9				
113	Sinusite de repetição (2 ou mais episódios em 1 ano)	J01.9				
114	Tentativa de Suicídio	Z91.5				
115	Tosse persistente ou qualquer pneumonia (exceto tuberculose) (2 pontos)	R05				
116	Toxoplasmose aguda, ocular ou não cerebral	B20.8				
117	Toxoplasmose Cerebral	B58.2				
118	Trichiuriase / Triquiuriase	B79				
119	Trombocitopenia ou Plaquetopenia (<150.000) (2 pontos)	D69.6				
120	Tuberculose Disseminada/Extra Pulmonar/Não Cavitária – M. tuberculosis (10 pontos)	A19.9				
121	Tuberculose Pulmonar Cavitária ou não especificada – M. tuberculosis (5 pontos)	A16.2				
122	Uretrite inespecífica e outras DST's não relacionadas	N34.2				
123	Uveíte e outras infecções oftalmológicas	H30.9				
124	Varicela Zoster	B01		1		1
125	Verruga Vulgar	B07				
126	Vulvo Vaginite	N76.0				

I.4 - OUTRAS DOENÇAS/SINAIS/ESTADOS (Não relacionados à AIDS)

DATA - Data do diagnóstico - Data da coleta do material para exame ou da consulta

DIAG – Diagnóstico: 1 Clínico 2 Laboratorial 3 Clínico e laboratorial 4 Prova terapêutica 5 Relato do paciente

Cod	Doença/Sinal/Estado	CID	Data	Diag	Cod	Doença/Sinal/Estado	CID	Data	Diag
01	Abortamento	O06		1	31	Insuficiência supra- renal	E27		
02	Aftas ou úlceras orais	K12.0		1	32	Insuficiência vascular periférica (varizes)	I73.9		1
03	Arritmia cardíaca e outras cardiopatias	I49.9			33	Linfoma de Hodgkin	C81.9		
04	Bronquite / asma / DPOC	J40 / J45.9/ J44.9			34	Lipodistrofia (desaparecimento do tecido adiposo subcutâneo)	E88.1		1
05	Cefaléia e/ou enxaqueca	R51		1	35	Nefrolitíase e outras doenças de vias urinárias	N20.0		
06	Cirrose hepática / varizes de esôfago e outras hepatopatias	K74.6			36	Neoplasias não relacionadas a AIDS			
07	Colelitíase e outras doenças de vias biliares / colecistopatias	K80.2			37	Osteoporose / osteopenia e outras alterações ósseas	M81.8		
08	Diabetes Mellitus (glicemia > 126mg %)	E14.9			38	Outras alterações dermatológicas			
09	Disfunção erétil			1	39	Outras alterações ginecológicas			
10	Dislipidemia LDL>159 e/ou HDL<40	E78.8			40	Outras alterações hematológicas			
11	Distúrbio metabólico e hidroeletrólítico	E87.8			41	Outras alterações oftalmológicas			
12	Doença Arterial Coronariana (angina estável / instável / infarto)	I77.9			42	Outras alterações proctológicas			
13	Doença isquêmica dos membros inferiores (trombose)	I82.9			43	Outras alterações pulmonares			
14	Doença isquêmica Vascular cerebral (AVC)	I64			44	Outras alterações urológicas			
15	Gastrite aguda / crônica e outras gastropatias	K29.5			45	Outras doenças intestinais			
16	Gestação (início provável)	Z32.1			46	Outras doenças não relacionadas			
17	Hanseníase (relato médico)	A30.9			47	Outras doenças reumáticas			
18	Hemorróidas	I84.9		1	48	Outras endocrinopatias			
19	Hepatite B (em tratamento)	B16.9			49	Outras neuropatias ou distúrbios neurológicos			
20	Hepatite C (em tratamento)	B17.1			50	Pancreatite (diagnóstico clínico e/ou laboratorial)	K85		
21	Hepatites não viral ou não especificada	K75			51	Parto cesáreo	O82.9		
22	Hipercolesterolemia (colesterol > 239 mg %)	E78.0			52	Parto normal	O80		
23	Hipertensão arterial (PA min > 100 mm Hg)	I10			53	Transtornos psiquiátricos	F00		1
24	Hipertriglicidemia (triglicérides > 199 mg %)	E78.1							
25	Hiperuricemia (ácido úrico > 8.0)	E79.0							
26	Hipotiroidismo / hipertiroidismo e outras alterações da tireóide	E03.9							
27	Insuficiência hepática	K72.9							
28	Insuficiência renal aguda	N17.9							
29	Insuficiência renal crônica	N18.9							
30	Insuficiência renal crônica com hemodiálise	E27.4							

I.5 – INTERNAÇÕES

EXT - Externa ao IPEC: 0 Não 1 Sim 9 Ignorado
 TIP - Tipo saída: 1 Acompanhamento ambulatorial 2 Transferência 3 Evasão 4 Óbito

Ext	<input type="checkbox"/> Sem internação	Diagnóstico(s) inicial(is)	DATA SAÍDA	Diagnóstico(s) final(is)	Tip
	DATA ENTRADA				

J - DADOS DA SOBREVIDA

ÓBITO

0 Não
 1 Sim
 9 Ignorado

DATA DO ÓBITO

___ / ___ / ___

INFORMAÇÃO DA DATA

1 Precisa
 2 Imprecisa

FONTE DA INFORMAÇÃO

1 Prontuário
 2 Informação familiar
 3 SIM/SINAN

NECRÓPSIA

0 Não
 1 Sim
 9 Ignorado

CAUSA DO ÓBITO

1- _____
 2- _____
 3- _____
 4- _____

1 Relacionada à AIDS
 2 Não relacionada
 9 Indeterminada

DATA DO ÚLTIMO ATENDIMENTO

___ / ___ / ___

K - AFASTAMENTOS

	Data do último atendimento antes do afastamento	Data do retorno ao acompanhamento		Data do último atendimento antes do afastamento	Data do retorno ao acompanhamento
1			2		

EM CASO DE AFASTAMENTO SEM RETORNO OU INTERRUPTÃO DO ACOMPANHAMENTO NO IPEC, INFORMAR MOTIVO (período superior a um ano):

1 Abandono
 2 Emigração
 3 Transferência para outra unidade: _____

L - COMENTÁRIOS OU ESCLARECIMENTOS ADICIONAIS

N - PREENCHIMENTO

Motivo: 1 Inclusão 2 Atualização 3 Supervisão

Data	Motivo	Responsável

M - CLASSIFICAÇÃO DA EVOLUÇÃO DA INFECÇÃO E DEFINIÇÃO DO CASO DE AIDS

SABIDAMENTE HIV(+) DESDE

___ / ___ / ___

DATA DE 1º ATENDIMENTO

___ / ___ / ___

CLASSIFICAÇÃO NA ENTRADA

___	A	B	C
	A1	B1	C1
	A2	B2	C2
	A3	B3	C3

M.1 - CRITÉRIO CDC REVISÃO DE 1993

DEFINIDO POR DOENÇA(S)?

0 Não
 1 Sim

CÓDIGO DATA

___ ___ ___ / ___ / ___

___ ___ ___ / ___ / ___

___ ___ ___ / ___ / ___

___ ___ ___ / ___ / ___

DEFINIDO POR CD4<200?

0 Não
 1 Sim

VALOR DATA

___ ___ ___ ___ / ___ / ___

DEFINIDO POR CONTAGEM DE LINFÓCITOS?

0 Não
 1 Sim

VALOR DATA

___ ___ ___ ___ / ___ / ___

CLASSIFICAÇÃO

___	A	B	C
	A1	B1	C1
	A2	B2	C2
	A3	B3	C3

AIDS DATA DA AIDS

0 Não
 1 Sim ___ / ___ / ___

M.2 - CRITÉRIO MS REVISÃO DE 2004

DEFINIDO POR DOENÇA(S)?

0 Não
 1 Sim

CÓDIGO DATA

___ ___ ___ / ___ / ___

___ ___ ___ / ___ / ___

___ ___ ___ / ___ / ___

___ ___ ___ / ___ / ___

DEFINIDO POR CD4<350?

0 Não
 1 Sim

VALOR DATA

___ ___ ___ ___ / ___ / ___

DEFINIDO POR CONTAGEM DE LINFÓCITOS?

0 Não
 1 Sim

VALOR DATA

___ ___ ___ ___ / ___ / ___

DEFINIDO POR PONTOS?

0 Não
 1 Sim

VALOR DATA

___ ___ / ___ / ___

CRITÉRIO EXCEPCIONAL DE ÓBITO?

0 Não
 1 Sim

AIDS DATA DA AIDS

0 Não
 1 Sim ___ / ___ / ___

STATUS DA DEFINIÇÃO DO CASO DE AIDS

<input type="checkbox"/> 1 AIDS - Revisão 1993 CDC	<input type="checkbox"/> 4 HIV - com possibilidade de avanço para AIDS
<input type="checkbox"/> 2 AIDS - Revisão 2004 MS	<input type="checkbox"/> 5 HIV - sem possibilidade de avanço para AIDS
<input type="checkbox"/> 3 AIDS - Revisão 1993 CDC/2004 MS	

N - PREENCHIMENTO

Motivo: 4 (Re)classificação do caso

Data	Motivo	Responsável
	4	

Anexo 2 – Formulário de Revisão Sistemática

ENSP-FIOCRUZ - Revisão Sistemática:
SOBREVIDA E ADESÃO AO ESQUEMA HAART

Leitor: _____

Nº do Artigo: _____

1 – Título do artigo

2 – Autores

3 – Idioma

4 – Dados da publicação (nome do periódico, nº, vol, páginas)

5 – Especialidade do periódico

a Saúde pública

b Epidemiologia

c Medicina Interna

d Doenças Infecciosas

e Farmacologia

f AIDS

g Estatística

h Outra

6 – Característica do estudo: Instituição Única Multi-cêntrico _____

7 – Objetivo do Estudo:

8 – Desenho do Estudo:

a Relato de Caso

b Transversal

c Coorte

d Caso controle

e Ensaio clínico randomizado

f Revisão sistemática

g Não informado

h Outros: _____

9. Definição de adesão:

Leitor: _____

Nº do Artigo: _____

10 – Fonte dos dados:

a	Entrevista	<input type="checkbox"/>	adesão	<input type="checkbox"/>	desfecho
b	Prontuário	<input type="checkbox"/>	adesão	<input type="checkbox"/>	desfecho
c	Farmácia	<input type="checkbox"/>	adesão	<input type="checkbox"/>	desfecho
d	Contagem eletrônica de comprimidos	<input type="checkbox"/>	adesão	<input type="checkbox"/>	desfecho
e	Outra:				

11 – Método de seleção dos participantes:

a	Aleatório
b	Censo
c	Não aleatório
d	Não informado
e	Não se aplica

12 – Tamanho e Características da amostra:

--

13 – Período de realização do estudo:

a	Início:
b	Término (entrada):
c	Término (observação):

14 – País origem da amostra:

a	País:
b	Unidade da Federação (BR):

15 a – Critério de inclusão

	Variável	Critério de inclusão
a		
b		
c		

15 b- Critério de exclusão

	Variável	Critério de exclusão
a		
b		

16 – Desfechos avaliados

	Início da contagem do tempo	Desfecho
a		
b		
c		

17 – Faixa etária:

a	Informado: De _____ à _____
b	Não informado
c	Idade média: _____ Desvio: _____
d	Mediana: _____

18 – Percentual de sexo:

a	Masculino: _____ %
b	Feminino: _____ %
c	Não informado

19 – Análise estatística – Medidas utilizadas

1	DESCRIÇÃO DOS DADOS	RESULTADOS (por grupo de comparação)
a	Percentual de adesão	
b	Média	
c	Mediana	
d		
e		
f		
2	MODELAGEM	
g	Linear	
h	Logística	
i	Multinomial	
j	Análise de sobrevida	
k		
l		

20 – Principais variáveis avaliadas/incorporadas ao modelo: (colocar valores dos resultados das co-variáveis):

	Variável	Categorias (referência)	Modelo Final?	Medida e intervalo
a	Sexo			
b	Idade			
c	Etnia			
d	Escolaridade			
e	Renda			
f	Esquema de tratamento			
g	Quantidade comprimidos			
h	CD4			
i	Carga viral			
j	Evento adverso			

Leitor: _____

Nº do Artigo: _____

21 – Foram identificados pelos autores variáveis de confundimento?

a	Sim – Qual:				
b	Não	c	Não se aplica	d	Não informado

22 – Foi utilizado alguma estratégia para controlar o confundimento?

a	Sim: () modelagem () pareamento () Outra				
b	Não	c	Não se aplica	d	Não informado

23 – Foram identificados pelos autores possíveis vieses de seleção?

a	Sim – Quais:				
b	Não	c	Não se aplica	d	Não informado

24 – Foram identificados pelos autores possíveis vieses de aferição?

a	Sim – Quais:				
b	Não	c	Não se aplica	d	Não informado

25 – Foi utilizado alguma estratégia para minimizar possíveis vieses de seleção?

a	Sim – Quais:				
b	Não	c	Não se aplica	d	Não informado

26 – Foi utilizado alguma estratégia para minimizar possíveis vieses de aferição?

a	Sim – Quais:				
b	Não	c	Não se aplica	d	Não informado

27. Observações adicionais:

Anexo 3 - Resumo dos artigos selecionados

Autoria Ano [referência]	País (idioma)	Período do Estudo	Fonte dos dados da Adesão e do Desfecho	Características da Amostra	Objetivos	Adesão Definição, níveis e resultado	Desfecho Início-fim Resultado
Alexander et al. 2003 ⁵⁵	Canadá (Inglês)	ago/96 a set/99	Farmácia, Contagem eletrônica de comprimidos e dosagem sérica. Laboratório	Coorte prospectiva (British Columbia). 122 pacientes virgens de TARV (iniciando terapia com IP ou INNTR)	Avaliar a relação entre a concentração do ARV no plasma e a resposta imunológica.	Taxa de reposição de medicamentos. Adesão alta (>95%). A Adesão incompleta (<95%) está associada com o baixo nível de droga no plasma em metade ou menos das amostras de sangue analisada durante o ano de avaliação.	HAART até o sucesso virológico; até a falha imunológica e até o óbito (sem modelagem - KM) Para sucesso virológico: Modelo 1 (Baixo nível sérico na 1ª visita após início da HAART) controlando por carga viral basal e UDI: OR=0,27 [0,10 - 0,72] Modelo 2 (nível sérico normal em menos da metade dos testes realizado durante o ano) controlando por uso de IP e UDI: OR=0,15 [0,05 -0,46] Para falha imunológica: Modelo 1 (Baixo nível sérico na 1ª visita) controlando por UDI: RR= 2,03 [0,98 - 4,22] Modelo 2 (nível sérico normal em menos da metade dos testes realizado durante o ano) controlando por UDI: RR= 2,66 [1,24 - 5,75]
Bangsberg et al. 2001 ⁷⁰	USA (Inglês)	Jul/96 a abr/00	Contagem manual de pílulas, Contador eletrônico de pílula, auto-relato e % de doses tomadas. Sistema de Informação	Coorte retrospectiva. 76 pacientes sem aid, em uso de IP, com ou sem tratamento prévio (93% indivíduos sem teto)	Avaliar a progressão para a AIDS por nível de adesão ao Haart para indivíduos HIV+.	% acesso da medicação prescrita. Adesão Baixa(<50%): 31% dos pacientes Adesão Média (50%-90%): 49% dos pacientes Adesão Alta (>90%):20% dos pacientes	HAART a progressão para a AIDS. Adesão alta: 0% evoluiu para a AIDS. Adesão média: 8% dos pacientes evoluiram para a AIDS. Adesão baixa: 41% dos pacientes evoluiram para a AIDS. Cada aumento de 10% na média da adesão houve uma redução de 28% no risco de progressão para a AIDS (HR= 0.72; IC95%:0.59-0.87). Quando ajustado para CD4 basal este risco foi reduzido para 21% (HR=0.79; IC95%: 0.63-0.99)

Autoria Ano [referência]	País (idioma)	Período do Estudo	Fonte dos dados da Adesão e do Desfecho	Características da Amostra	Objetivos	Adesão Definição, níveis e resultado	Desfecho Início-fim Resultado
Berenguer et al. 2006 ⁷⁶	Espanha (Inglês)	julho 1997 a março 2003	Entrevista ou registro da Farmácia ou opinião dos médicos Laboratório	Coorte retrospectiva (Spanish Abacavir, Lamivudine, and Zidovudine Cohort Study Group). 730 pacientes virgens de TARV.	Avaliar a segurança e a efetividade do esquema ABC/3TC/ZDV em pacientes virgens de tratamento.	Adesão avaliada pelo questionário, registro da farmácia ou pelo relato médico. Apenas 648 pacientes (88,8%) foram avaliados quanto a adesão. Adesão alta (>90%): 80% pacientes aderentes no 1º semestre de uso e 84% no 2º semestre.	Usou Cox para modelar a falha do tratamento usando 2 métodos: Intenção de tratar observada do dado (OD) obtida da falha virológica e Intenção de tratar estrita (LSS) considerando o tratamento interrompido e a perda de seguimento. OD - Controlando por AIDS antes do início do tratamento, uso de metadona e carga viral basal o risco de falha no tratamento dos pacientes não aderentes em relação aos aderentes: HR=4,25 [2,64 - 6,83] LSS - Controlando por AIDS antes do início do tratamento, sexo e presença de hepatite C o risco de falha no tratamento dos pacientes não aderentes em relação aos aderentes: HR=2,13 [1,44 - 3,16]
Bouhnik et al. 2005 ⁸²	França (Inglês)	2000 e ?	Entrevista Prontuário	Coorte prospectiva. (MANIF 2000 Study Group) 243 pacientes infectados pelo uso de drogas injetáveis e virgens de HAART	Avaliar o impacto da adesão e da depressão na progressão clínica dos pacientes HIV infectados pelo uso de drogas injetáveis.	% de uso declarado em relação a medicação prescrita. Adesão alta (>80%): Na 1ª visita após início da HAART: 69% pacientes aderentes Média proporcional de aderentes no follow-up: 72,5%	HAART até a progressão da doença (DO ou CD4<200). Controlando por CD4 basal o risco dos pacientes terem um evento indicativo de progressão da doença: Não aderentes: RR= 1,2 [1,1; 1,3] Pacientes com depressão: RR=5,3 [2,2; 13,0]
Brumme et al. 2005 ⁵⁶	Canadá (Inglês)	ago 1996 a set 1999 (entrada) set 2004	Farmácia Prontuário e Sistema de Informação	Coorte prospectiva (British Columbia). 1174 pacientes com genótipo CCR5 e virgens de TARV.	Avaliar o prognóstico e a sobrevida dos pacientes com genótipo CCR5WT e CCR5D32 em relação a resposta ao HAART com terapia tripla em pacientes virgens de tratamento.	Proporção de dias com a medicação prescrita e dispensada no 1º ano de uso da terapia. Pacientes aderentes se adesão >95% Não aferida em separado	HAART até a supressão viral, rebote, declínio de CD4 e óbito. CCR5WT em relação ao CCR5Δ32: 1. Supressão viral (ajustado por adesão): HR=1,20 [1,01-1,44] 2. Óbito: Análise univariada (sem adesão): HR=0,56 [0,34-0,94] No modelo com inclusão da adesão a diferença na sobrevida entre os dois grupos não foi significativa. Os dois grupos não tiveram diferenças significativas quanto ao tempo decorrido até o declínio de CD4 e ao rebote.

Autoria Ano [referência]	País (idioma)	Período do Estudo	Fonte dos dados da Adesão e do Desfecho	Características da Amostra	Objetivos	Adesão Definição, níveis e resultado	Desfecho Início-fim Resultado
Coetzee et al. 2004 ⁶⁰	África do Sul (Inglês)	Mai/01 a dez/02	Entrevista Prontuário e laboratório	Coorte prospectiva. 287 pacientes virgens de TARV	Promover a adesão a HAART na África do Sul avaliando a supressão viral e o rebote após o início da terapia.	Avaliada na entrevista e através do CD4 e da carga viral em visitas semanais. Para pacientes com 100% de adesão a probabilidade de alcançar a supressão viral no 1º ano=93%	TARV até supressão viral e até o óbito, da supressão viral ao rebote. 86,3% dos pacientes vivos em 2 anos. 93% alcançam a supressão viral em 1 ano. 13,2% pacientes com rebote após a supressão viral em 18 meses. Não avaliou a sobrevida associada com a adesão. Não modelou a sobrevida
Cook et al 2004 ⁷²	USA (Inglês)	out/1994 a nov/2001	Prontuário para ambas as informações e Sistema de informações para desfecho	Coorte prospectiva. 1716 mulheres usando qualquer esquema e sem indicação de uso de ARV (as pacientes sem TARV foram consideradas aderentes)	Examinar associações entre sintomas depressivos e mortalidade relacionada à AIDS controlando por uso de TARV, tto psiquiátrico, adesão, uso de substâncias, indicadores clínicos e fatores demográficos.	Sem relato de não adesão em todas as visitas semestrais realizadas. (Pacientes sem indicação de uso de ARV foram consideradas aderentes):37% das pacientes em uso de ARV relataram perfeita adesão.	Entrada na coorte até o óbito. Controlando por CD4 e CV basal e depressão (significativas) além de outras vvariáveis, o risco de pacientes não aderentes, em relação a aderentes: HR = 1,50 [1,00;12,1] - Na tabela está RR mas na metodologia diz que usará Cox para o tempo até a ocorrência do óbito.
Cook et al. 2008 ⁷¹	USA (Inglês)	abr/96 a set/2004	Prontuário para ambas as informações e Sistema de informações para desfecho	Coorte prospectiva com 1686 mulheres	Avaliar a associação do uso de crack na mortalidade relacionada à AIDS e na progressão da doença em mulheres americanas.	uso de 95% ou mais da medicação prescrita nos últimos 6 meses relatada em todas as consultas médicas. 24,9% global 29% Não usuárias de crack 16% usuárias intermitentes 7% usuárias persistentes	Entrada na coorte até um novo episódio de AIDS ou até o óbito. Risco de morte por causa relacionada à AIDS das pacientes não aderentes em relação às aderentes: HR=1,93 (p<0,01) O risco de novo episódio de AIDS não foi significativo.
Gardner et al. 2005 ⁶⁰	USA (Inglês)	jan/97 a dez/2002 (ent) mar/2004	Farmácia Prontuário	Coorte retrospectiva Com 322 pacientes virgem de tto	Avaliar a frequência, magnitude, fatores associados e resultados da tomada seletiva das drogas que compõe o esquema HAART	. A adesão de cada medicamento do esquema foi avaliada usando os registros da farmácia. A adesão foi calculada como a relação entre as doses individuais obtidas na farmácia e as doses prescritas. A tomada seletiva foi considerada quando havia uma diferença de 5% ou mais entre quaisquer 2 drogas do esquema HAART. A mediana da adesão foi de 89,5%. Aproximadamente 82% aderiram 95% ou mais.	Dispensação do 1º esquema HAART até a falha virológica ou até a progressão da doença (AIDS ou óbito) Para cada diminuição de 10% na adesão global, o risco ajustado de progressão da doença foi de 1,2 (95% IC: 1,1 a 1,4). Não houve associação da progressão da doença com a presença de eventos adversos significativos, a presença de um lapso na prestação de cuidados, ou da carga viral basal.

Autoria Ano [referência]	País (idioma)	Período do Estudo	Fonte dos dados da Adesão e do Desfecho	Características da Amostra	Objetivos	Adesão Definição, níveis e resultado	Desfecho Início-fim Resultado
Hogg et al. 2002 ⁵⁷	Canadá (Inglês)	Ago/96 a Dez/99 (entrada) Set/00	Dispensação da Farmácia. Prontuário	Coorte prospectiva (British Columbia). 1282 pacientes virgens de TARV	Caracterizar o impacto do uso intermitente do esquema triplo na sobrevida.	Nº. meses com medicamentos dispensados/ nº. meses de prescrição. Adesão alta (≥75%). 74% pacientes foram aderentes	HAART ao óbito e AIDS ou óbito. Controlando por estágio clínico, experiência do médico (NS), Carga viral (NS) e CD4, o risco de óbito dos não aderentes aumenta em 2,90 [1,93-4,36] (Análise 1ª prescrição IP, n=1282). Controlando por estágio clínico, Carga viral (NS) e CD4, o risco de óbito dos não aderentes aumenta em 2,97 [1,33- 6,62] (Análise em 1 ano de uso, n=847). Controlando por estágio clínico, Carga viral (NS) e CD4, o risco de AIDS ou óbito dos não aderentes aumenta em 2,99 [2,00-4,47] (Análise 1ª prescrição de IP e sem AIDS basal, n=1114).
Karcher et al. 2007 ⁸⁶	Quênia (Inglês)	Abril 2004 a setembro 2005	Entrevista, escala analgica visual e Contagem de pílulas em cada visita Prontuário e busca ativa	Coorte retrospectiva. 159 pacientes em tratamento (mulheres que participavam de um programa de prevenção de transmissão vertical e seus parceiros e filhos)	Avaliar os fatores de risco para a falha e rejeição ao TARV e perda de seguimento.	Adesão avaliada nos 3 métodos a cada visita e calculada a adesão acumulada média após 2 meses. Uma visita perdida = 0% de adesão. Adesão alta (> 95%): 69% dos pacientes 2 meses de tratamento e 63% em 6 meses. Probabilidade de parar o tratamento após 1 ano = 18%.	Controlando por idade e estágio da doença (AIDS ou não) o risco de morte dos não aderentes: HR=1,05 [1,03 -1,07]. Probabilidade de permanecer vivo após 1 ano = 85,4%. Taxa de mortalidade = 19,2 por 100 pessoas-ano.
Kitahata et al. 2004 ⁷³	USA (Inglês)	Jun/96 a dez/99	Entrevista, Dispensação da Farmácia e resposta imunológica. Prontuário e laboratório	Coorte retrospectiva. 380 pacientes virgens de HAART (212 com falha viroológica e 168 com progressão para AIDS ou óbito).	Avaliar a sobrevivida e a progressão para a AIDS para três níveis de adesão da HAART segundo relato do paciente, dados da farmácia e resposta imunológica.	% de dias com medicação para todas as tomadas. Adesão alta (>90%):64% Média (70 a 90%):23% Baixa (< 70%): 13%	Controlando por CD4, Carga Viral, ARV prévio, transmissão e esquema, o risco em relação aos pacientes com alta adesão: HAART à Falha virológica (n=212): para adesão média HR=1,75 e para adesão baixa HR=2,30. HAART à progressão a AIDS ou óbito (n=168): para adesão média HR=0,52 e para adesão baixa HR=5,71
Laurent et al. 2005 ⁸⁷	Senegal (Inglês)	Ago/98 a abr/01	Entrevista e laboratório.	Coorte prospectiva. 176 pacientes com ou sem tratamento prévio (91,5% virgens de TARV).	Avaliar a sobrevivida, adesão, a resistência e a efetividade imunológica e viroológica da HAART.	% de uso da medicação prescrita. Adesão alta (>95%): 80% aderiam no 2º ano e 88% no 3º ano de uso.	HAART até o óbito. Tempo mediano de sobrevivida = 9,1 meses. Probabilidade de sobrevivida: 84% no 2º ano e 81% no 3º ano. Não avaliou a sobrevivida associada com a adesão. Não modelou a sobrevivida

Autoria Ano [referência]	País (idioma)	Período do Estudo	Fonte dos dados da Adesão e do Desfecho	Características da Amostra	Objetivos	Adesão Definição, níveis e resultado	Desfecho Início-fim Resultado
Lieb et al. 2002 ⁷⁴	USA (Inglês)	jan a dez de 1999	Prontuário para ambas as informações	Coorte retrospectiva. 360 pacientes: 120 casos (óbitos por causa não violenta) e 240 controles (pacientes HIV vivos da mesma clínica). 27 casos e 25 controles não receberam tratamento ARV	Avaliar os fatores sociais, comportamentais e clínicos como preditores da mortalidade em AIDS em um estudo caso- controle.	Adesão definida de 2 formas: 1. Existência de relato de não adesão 2. Registro de interrupção no uso de HAART devido a eventos adversos. 28% dos casos e 52% dos controles foram aderentes.	Estudo caso-controle Ajustou 3 modelos: 1. Apenas fatores sociais; 2. Incluindo doenças e CD4 inicial; 3. Incluindo tto, adesão e profilaxia. No 3º modelo encontrou: pacientes com registro de problemas na adesão OR=3,5 [1,6;7,5]; sem interrupção da HAART OR=4,0 [1,5;10,9]; sem HAART x uso contínuo OR=2,6 [1,03;6,68]
Lima et al. 2007 ⁵⁸	Canadá (Inglês)	Ago/96 a jun/2002	Farmácia Prontuário e Sistema de Informações	Coorte prospectiva (British Columbia). 563 pacientes virgens de TARV.	Determinar o impacto da depressão na mortalidade em pacientes HIV iniciando o HAART e o potencial papel da adesão como fator de confusão e interação	% medicação dispensada em relação à prescrição. Adesão alta (≥ 95%): 77% dos pacientes no 1º ano.	HAART ao óbito Controlando por idade, sexo, renda, escolaridade e CD4 (nem todos significativos) o risco de morte estimado em relação a paciente aderente e sem sintomas de depressão: HR=1,39 [0,62;3,12] aderentes e com depressão HR=4,79 [1,91;12,02] não aderentes sem depressão HR=5,90 [2,55;13,68] não aderentes e com depressão
Lima et al. 2007 ⁵⁹	Canadá (Inglês)	Jan 93 e set 2004	Farmácia Prontuário e Sistema de Informações	Coorte prospectiva (British Columbia). 2238 pacientes virgens de TARV e com CD4<200.	Caracterizar a alteração temporal na mortalidade e na esperança de vida dos indivíduos que iniciaram o TARV entre 1993 e 2004.	Nº. de dias com medicação dispensada/ total de dias de seguimento. Adesão alta (≥ 95%): 50,3% dos pacientes no 1º ano de uso.	ARV/HAART ao óbito O risco de morte para pacientes não aderentes em relação a aderentes controlando por idade, ano de início do tratamento, CD4 basal e experiência do médico: HR = 2,5 [2,1 - 2,9]

Autoria Ano [referência]	País (idioma)	Período do Estudo	Fonte dos dados da Adesão e do Desfecho	Características da Amostra	Objetivos	Adesão Definição, níveis e resultado	Desfecho Início-fim Resultado
McGinnis et al. 2003 ⁷⁵	USA (Inglês)	Jun 1999 a set 2001 (entrada) set 2002	Entrevista Prontuário	Coorte prospectiva (Veterans Affair). 865 pacientes com ou sem tratamento ARV prévio.	Identificar as diferenças na sobrevida entre brancos, negros e hispânicos.	Usou 3 indicadores para obter o % de adesão: 1. Não ter perdido nenhuma dose nos últimos 4 dias: 68% dos pacientes. 2. Não ter perdido nenhuma dose no último fim de semana: 78% dos pacientes 3. Não ter perdido qualquer dose: 27% dos pacientes	HAART até o óbito Avaliando o risco de morte em relação aos brancos e controlando por idade: HR = 1,41 [1,10 - 1,66] para negros; HR = 1,41 [1,06 - 1,86] para hispanicos. Não houve diferença significativa na adesão e no uso do HAART entre os 3 grupos étnicos . Não modelou o risco de morte em função da adesão ao tratamento.
Moore et al 2006 ⁶¹	Canadá (Inglês)	Ago/96 a Jun/02 (entrada) jun/03	Farmácia Sistema de Informações	Coorte prospectiva (British Columbia). 1623 pacientes virgens de TARV. 417 indivíduos sem Aids no início do tto	Determinar o valor prognóstico do % de CD4 basal em comparação com o CD4 absoluto para pacientes HIV+ ao iniciar a Haart.	% acesso da medicação prescrita. Usou a adesão como variável contínua. Não apresentou resultados da adesão em separado	HAART ao óbito. Para os 1623 pacientes a diminuição da adesão em 10%, ajustada por idade, carga viral basal, AIDS prévio e por: CD4 %: HR=1,15 [1,10-1,20]. CD4 Absoluto: HR=1,14 [1,04-1,24]. Para os 471 indivíduos sem AIDS prévio, a diminuição da adesão em 10%, ajustada por carga viral e CD4% aumenta o risco de morte em 18% (HR=1,18; [1,05-1,33]).
Moore et al 2006 ⁶²	Canadá (Inglês)	Ago/96 a set/03 (entrada) set/04	Farmácia Prontuário	Coorte prospectiva (British Columbia). 1084 pacientes virgens de TARV, início com HAART.	Determinar a associação da resposta imunológica com a progressão da doença em pacientes com supressão viral após o início da Haart	% acesso da medicação prescrita. Utilizou a adesão como variável contínua. Não apresentou resultados da adesão em separado	HAART à progressão da doença (novo episódio de AIDS ou óbito). Controlando por idade, uso de droga injetável e por: 1) CD4 basal e incremento no CD4: HR=0,81 para 10% de incremento na adesão. 2) CD4 aos 6 meses: HR=0,82 para 10% de incremento na adesão
Moore et al. 2005 ⁶³	Canadá (Inglês)	ago/96 a set/2003	Farmácia e Contagem eletrônica de comprimidos. Sistema de Informação	Coorte prospectiva (British Columbia). 1527 pacientes virgens de TARV.	Examinar a associação independente da discordância entre a resposta virológica e imunológica do HAART com a mortalidade	% de medicação dispensada da prescrita no 1º ano de HAART. Adesão alta (>95%) Não aferida em separado	HAART ao óbito. Controlando por idade, CD4 basal, combinação de medicamentos em esquema NNRTI, resposta a terapia (concordante ou discordante) o risco de morte dos aderentes em relação aos não aderentes: HR=0,36 [0,39; 0,81] Ou 2,78 [1,23; 2,56] de não aderentes em relação a aderentes

Autoria Ano [referência]	País (idioma)	Período do Estudo	Fonte dos dados da Adesão e do Desfecho	Características da Amostra	Objetivos	Adesão Definição, níveis e resultado	Desfecho Início-fim Resultado
Moore et al. 2006 ⁶⁰	Canadá (Inglês)	ago/96 a 30/06/2002 jun/2003	Farmácia e Contagem eletrônica de comprimidos. Prontuário e Sistema de Informações	Coorte prospectiva (British Columbia). 1394 pacientes virgens de TARV.	Determinar se o risco de mortalidade é similar entre os pacientes HCV+ e HCV- quando estratificado por níveis de CD4	% de medicação dispensada da prescrita no 1º ano de HAART. Adesão alta (>95%). Não aferida em separado	HAART ao óbito. O risco de morte dos pacientes HCV(-) não aderentes em relação a aderentes controlando por idade e CD4 basal: HR = 3,70 [2,27; 6,25] Para pacientes HCV (+) e não aderentes controlando por idade, UDI, CD4 basal em relação aos pacientes aderentes: HR = 1,75 [1,19; 2,56]
Moreno et al. 2000 ⁷⁷	Espanha (Inglês)	Mar/96 a maio/98 (entrada) Maio/99	Farmácia e auto- relato Prontuário e Sistema de Informação	Coorte retrospectiva. 207 pacientes virgens de TARV e em uso inicial de Haart com IP.	Avaliar em pacientes virgens de tratamento a efetividade do IP na resposta imunológica e na supressão viral.	Menor entre o auto-relato e os dados da farmácia (% dispensa da prescrição). Três estratos: Alta: adesão >90% Média: adesão < 90% Baixa: Mais de 30 dias sem uso Resultados: Alta: 63% dos pacientes Média: 13% dos pacientes Baixa: 24% dos pacientes	HAART até a supressão viral e a resposta imunológica. Controlando por carga viral basal o risco dos aderentes alcançarem a resposta imunológica: RR=3,44 [1,61; 7,69] Controlando por diagnóstico de AIDS no início da HAART o risco dos pacientes aderentes (>90%) alcançarem aa supressão viral: RR=16,66 [5,26; 50,00]
Nachega et al. 2005 ⁸¹	África do Sul (Inglês)	Jan/99 a mar/03 (entrada) Ago/04	Farmácia (pedidos de reembolso) Prontuário	Coorte retrospectiva. 6288 pacientes virgens de HAART ou sem nenhuma carga viral indetectável (<400 cópias) ou ambos	Avaliar a associação entre a adesão ao Haart e a sobrevida em pacientes infectados pelo HIV-1.	Adesão total (100%). Adesão alta ≥ 80%. 5 estratos de adesão (20%). Resultados: Adesão total: 30% Adesão alta (>80%): 52%	HAART ao óbito. Ajustado por sexo, idade, carga viral e início do tratamento. Adesão <80%: HR=3.23 [2.37-4.39]. HR de CD4<50 (em relação a CD4>200): HR=5.13 [3.42-7.72].
Olalla PG et al. 2002 ⁷⁸	Espanha (Inglês)	1990 a 1999 (entrada) Mai/00	Entrevista e farmácia Prontuário	Coorte retrospectiva. 1219 pacientes virgens de TARV	Avaliar o impacto da adesão à ARV na sobrevida do paciente HIV+.	% uso das medicações prescritas. Adesão alta (> 90%): 69% dos pacientes.	TARV ao óbito. Controlando por sexo, idade, transmissão do HIV, estágio clínico, CD4 e tipo de terapia, o risco de morte em relação a aderente a HAART aumenta em: 3,87 vezes para não aderente a HAART; 9,12 para dupla com adesão; 10,07 dupla sem adesão; 9,76 mono com adesão e 12,23 mono sem adesão.

Autoria Ano [referência]	País (idioma)	Período do Estudo	Fonte dos dados da Adesão e do Desfecho	Características da Amostra	Objetivos	Adesão Definição, níveis e resultado	Desfecho Início-fim Resultado
Oyugi et al. 2007 ⁵⁸	Uganda (Inglês)	Set 2002 a Abril 2004	Contagem eletrônica de pílulas, entrevista, escala analógica visual e contagens não anunciadas de pílulas na residência do paciente. Prontuário	Coorte prospectiva. 97 pacientes virgens de TARV.	Avaliar a adesão, interrupção do tratamento, descontinuação e resultados em pacientes usando TARV combinada.	A adesão média foi obtida das quatro medidas de adesão para cada indivíduo. Contínua Cada mensuração das contagens =1-(comprimidos perdidos / comprimidos prescritos) A adesão variou entre 82 e 95% em função da medida de adesão usada.	O estudo avaliou a ocorrência de supressão viral (e não o tempo até a supressão viral) após o início do tratamento. Na análise multivariada apenas a adesão se mostrou associada com a supressão viral OR=10,75 [3,37; 34,10]
Paterson et al. 2000 ¹⁵	USA (Inglês)	ago/97 a mar/99	Entrevista e contagem eletrônica de comprimidos Prontuário	Coorte prospectiva (Veterans Affairs) 81 pacientes em uso de IP com ou sem tratamento prévio.	Avaliar os efeitos dos diferentes níveis de adesão ao TARV nos resultados virológicos, imunológicos e clínicos; determinar as condições modificáveis associadas com a adesão sub-ótima e determinar o quão bem os profissionais de saúde predizem a adesão.	% ingestão dos medicamentos prescritos. Adesão alta (95%): 28% dos pacientes.	Início do período de observação do HAART até a falha virológica e até aumento no % de CD4. Risco de ocorrência de falha virológica em pacientes aderentes, controlada por CD4 basal: HR = 0,97 [0,96; 0,98] Ou risco dos não aderentes: HR = 1,03 [1,02; 1,04]
Rebollo et al. 2004 ²²	Espanha (Espanhol)	jan/1989 a mai/97	Prontuário para ambas as informações	Coorte retrospectiva. 1036 pacientes virgens de TARV	Avaliar o impacto da TARV e da profilaxia na sobrevida e na mortalidade.	Adesão definida como BOA se não há relato no prontuário descumprimento da prescrição, REGULAR se há interrupção por menos de 3 meses ou relato de uso de dosagem inferior e MÁ se há interrupção >3 meses ou não cumpre a prescrição. Apenas 21% dos pacientes cumpriram adequadamente o tratamento ARV	TARV ao óbito. HR= 0,47 [0,37-0,67] todos os pacientes com BOA adesão ao ARV. RR= 0,4 (IC95%: 0,3-0,7) pacientes HIV e BOA adesão ao ARV. RR= 0,9 [0,6-1,2] pacientes com AIDS e BOA adesão ao ARV
Reddi et al. 2007 ⁷⁹	Africa do Sul (Inglês)	ago/2003 a out/2005	Entrevista do cuidador Prontuário	Coorte retrospectiva. 151 crianças (119 virgens de HAART) com idade mediana de 5,7 anos	Descrever uma coorte de 151 crianças sul africanas que iniciaram HAART acompanhados por um período de 25 meses.	Baixa adesão: 3 ou mais perdas de doses diárias consecutivas informada em auto-relato pelo adulto cuidador: 59,6% das crianças foram aderentes.	Do início da HAART até o óbito. Não avaliou mortalidade ou a sobrevida em função da adesão.

Autoria Ano [referência]	País (idioma)	Período do Estudo	Fonte dos dados da Adesão e do Desfecho	Características da Amostra	Objetivos	Adesão Definição, níveis e resultado	Desfecho Início-fim Resultado
Stringer et al. 2005 ⁸⁹	Zâmbia (Inglês)	Apr/04 a Nov/05	Contador eletrônico de pílulas e Farmácia. Prontuário e visitas domiciliares	Coorte prospectiva com 16198 pacientes virgens de TARV. Amostra de tamanho variado para a avaliação de risco dos desfechos.	Descrever a sobrevida e a falha nos esquemas de tratamento dos pacientes HIV+.	Dias em atraso em relação ao programado. Adesão alta (≥ 90%): 69,1% dos pacientes.	HAART à falha terapêutica e/ou óbito. Controlando para IMC, hemoglobina e estágio da doença os pacientes não aderentes (<90%): Morte (n=5.297): HR= 2,9 [2,2-3,9] Falha terapêutica (n=5043): HR=1,8 [1,3-2,5] Morte ou falha terapêutica (n=5.356): HR= 2,2 [1,8-2,7]. Para adesão >95% (n=:3.810) Morte: HR= 5,5 [2,1-13,9]
Tuboi et al. 2005 ⁸⁴	Brasil (Inglês)	jan/1996 a jan/2003 (ent) jan/2004	Entrevista Prontuário	Coorte retrospectiva Com 454 pacientes virgens de tto com início de HAART após 1996. 309 pacientes VT com início de HAART entre 1998 e 2003. 158 pacientes VT com início após 1998 e CD4<=200.	Avaliar os preditores da resposta virológica 6 meses após o início da HAART em pacientes do Brasil	Obtida por auto-relato do paciente. A não adesão foi definida como ter perdido uma ou mais doses na semana anterior a consulta médica	Início do tratamento com HAART até falha virológica (incluiu 1 óbito) Para os 454 pacientes VT 1996-2004: Apenas alta carga viral basal foi associada a Falha Virológica (FV) OR=2,1[1,1-4,0] Para os 309 pacientes VT 1999-2004: Foram associados com FV: baixa adesão OR=4,77 [1,47-15,50] e alta carga viral basal (OR=2,32 [1,03-5,25]) Para os 158 pacientes os fatores associados a FV foram: baixa adesão OR=8,78 [1,49-51,80] e baixa escolaridade - menos de 5 anos de estudo formal (OR=6,05 [1,02-35,99].
Van Sighem et al. 2003 ⁸⁵	Holanda (Inglês)	Mai/98 a Jul/01	Prontuário para ambas as informações	Coorte ambi- direcional. 3724 pacientes virgens de HAART.	Examinar a sobrevida e progressão a AIDS dos pacientes HIV+ pós o início do HAART.	Uso contínuo do HAART. Adesão alta (=24 meses), Média (16 a 23 meses), Baixa (< 16 meses). Não apresentou resultados de adesão em separado	HAART à AIDS e ao óbito. Em relação ao uso contínuo quem apresenta adesão média tem o risco de progressão a AIDS aumentado em 2,03 vezes e em 4,94 vezes para quem têm adesão baixa. Para o risco de morte em relação à adesão alta. HR= 4,00 para adesão média e HR= 7,28 para adesão baixa. Controlando por pré-tratamento >1ano, tipo de transmissão, idade, AIDS prévia (não, <6meses, 6 meses a 3 anos, mais de 3 anos), CD4 e Carga viral basais.

Autoria Ano [referência]	País (idioma)	Período do Estudo	Fonte dos dados da Adesão e do Desfecho	Características da Amostra	Objetivos	Adesão Definição, níveis e resultado	Desfecho Inicio-fim Resultado
Villes et al. 2007 ⁸³	França (Inglês)	maio/1997 a junho/1999	Entrevista Prontuário	Coorte prospectiva (groupe d'étude Aproco/Copilote). 1028 pacientes em uso do 1ºIP (com ou sem uso prévio de TARV)	Estudar os efeitos dos sintomas iniciais da depressão na progressão clínica e na mortalidade considerando o confundimento causado pela adesão.	Ingestão de medicamentos prescritos nos últimos 4 dias (>80%): 87,9% dos pacientes	Tratamento com IP até 1ºDO ou óbito (progressão clínica) Controlando por idade, depressão, ter parceiro fixo, tempo de diagnóstico da AIDS, carga viral (< 10.000) e estágio clínico (A ou B x C) o risco de progressão clínica para não aderentes em relação a pacientes aderentes:HR = 2,0 [1,1 - 3,8]
Wood E et al. 2002 ⁶⁹	Canadá (Inglês)	ago/96 a dez/99 mar/2000	Farmácia Prontuário e Sistema de Informação	Coorte prospectiva (British Columbia). 1408 pacientes virgens de TARV	Avaliar o acesso ao tratamento com terapia tripla (HAART) e a mortalidade em pacientes que iniciaram terapia dupla ou tripla em função do status sócio- econômico, adesão e experiência clínica	A adesão como variável contínua e foi definida como a razão entre o tempo de medicação dispensada e o tempo de seguimento. Não foi aferida em separado	ARV ou HAART ao óbito O risco de morte dos pacientes aderentes em relação aos não aderentes (por 10% de incremento), controlando por status socio-econômico, CD4 basal: HR = 0,83 [0,78; 0,89] Ou risco dos não aderentes em relação aos aderentes: HR = 1,20 [1,12; 1,28]
Wood et al 2003 ⁶⁶	Canadá (Inglês)	Ago/96 a jul/00 (entrada) Mar/02	Farmácia Prontuário	Coorte prospectiva (British Columbia). 1422 pacientes virgens de TARV	Avaliar o efeito do CD4 basal e da adesão ao HAART na sobrevida.	Recebimento da medicação necessária em 1 ano. Alta (> 95%): 34% dos pacientes. Média (>75%): 56% dos pacientes.	HAART ao óbito. Probabilidade de sobreviver a 48 meses Adesão >75% e CD4<200 = 80,4% e Adesão >95% e CD4<200 = 86,5% Para aderentes a 75% e com CD4>350 em relação à: Não aderente e com: CD4>350: HR=2,51, 200<CD4<349: HR=2,56, CD4<200: HR=6,66 e Aderente e com CD4 basal <200: HR=1,93
Wood et al. 2003 ⁶⁸	Canadá (Inglês)	ago/96 a jul/2000 mar/2002	Farmácia Sistema de Informação	Coorte prospectiva (British Columbia). 1422 pacientes virgens de TARV	Investigar a possível associação entre a carga viral basal e a mortalidade, depois de ajustar para outras variáveis prognósticas conhecidas, incluindo a adesão, CD4 basal e Aids prévio.	Razão entre o tempo de medicação dispensada e o tempo de seguimento. Adesão alta (≥ 95%). Não foi aferida em separado	HAART ao óbito O risco de morte dos pacientes aderentes em relação aos não aderentes, controlando por CD4 e carga viral basais: HR = 0,34 [0,25; 0,48] Ou risco dos não aderentes em relação aos aderentes: HR = 2,94 [2,48; 4,00]

Autoria Ano [referência]	País (idioma)	Período do Estudo	Fonte dos dados da Adesão e do Desfecho	Características da Amostra	Objetivos	Adesão Definição, níveis e resultado	Desfecho Início-fim Resultado
Wood et al. 2003 ⁶⁵	Canadá (Inglês)	ago/96 a 07/2002 jul/2003	Farmácia Sistema de Informação	Coorte prospectiva (British Columbia). 1416 pacientes virgens de TARV	Avaliar se fatores não baseados na imunidade tais como experiência clínica e adesão podem afetar a sobrevida de pacientes que iniciam HAART.	% de medicação dispensada da prescrita no 1º ano de HAART. Adesão alta (>75%) Não aferida em separado	HAART ao óbito. O risco de morte dos pacientes aderentes em relação a não aderentes controlando por idade, UDI, carga viral basal, Aids Prévio, CD4 basal e experiência clínica: HR = 0,30 [0,20; 0,45] Ou pacientes não aderentes em relação aos pacientes aderentes: HR = 3,33 [2,22; 5,00]
Wood et al. 2005 ⁶⁴	Canadá (Inglês)	Ago/96 a Jul/00 (entrada) Mar/02	Farmácia Prontuário	Coorte prospectiva (British Columbia). 1422 pacientes virgens de TARV	Avaliar o efeito da carga viral basal e da adesão ao HAART na sobrevida.	% recebimento da medicação necessária em 1 ano (intenção de tratar). Adesão alta (>95%). Não apresentou resultados em separado	HAART a supressão viral e da supressão viral ao rebote. Ajustando para CD4 e Carga viral: Supressão viral (aderente em relação a não aderente): HR = 4,27 [3,69 - 4,95]; Rebote (aderente x não aderente): HR= 0,24 [0,20 - 0,30].
Wood et al. 2006 ⁶⁷	Canadá (Inglês)	Ago/96 a set/03 (entrada) set/04	Farmácia Prontuário	Coorte prospectiva (British Columbia). 1166 pacientes virgens de TARV, início com HAART.	Avaliar o impacto da carga viral basal na sobrevida dos pacientes com CD4>200.	% da medicação necessária durante o 1º ano de terapia. Adesão alta (>95%): 56% dos pacientes	HAART ao óbito.: Elevada mortalidade para pacientes não aderentes e CV>100.000 (p<0,05). Ajustado para experiência do médico, CD4, CV e idade: HR=2,80 [2,27-3,46] de não aderentes em relação a aderentes. Ajustado para experiência do médico, idade e 95% de adesão em relação a CD4>200 e CV<100.000: HR=1,93 [1,40-2,65] para 50<CD4<199 e CV<100.000. HR=2,66 [1,56-4,52] para CD4<50 e CV <100.000. HR=3,20 [2,32-4,41] para 50<CD4<199 e CV >100.000

Anexo 4 - Formulário de Solicitação de Medicamentos

Nº de Prontuário	Peso () 60 kilos ou + () - de 60 kilos	Número de dias para dispensa de exposição	Este formulário vale para: <input type="checkbox"/> 1 dispensa <input type="checkbox"/> 2 dispensas
------------------	---	---	--

Categoria do Usuário <input type="checkbox"/> Gestante HIV + <input type="checkbox"/> Recém-nascido de mãe HIV+ <input type="checkbox"/> Parturiente <input type="checkbox"/> Aids – Adulto <input type="checkbox"/> Aids – Criança	- Exposição <input type="checkbox"/> Ocupacional <input type="checkbox"/> Violência Sexual <input type="checkbox"/> Casais Sorodiscordantes <input type="checkbox"/> Comp. de seringa <input type="checkbox"/> Outros _____	Motivo para mudança no tratamento anti-retroviral (TARV) <input type="checkbox"/> Falha terapêutica clínica <input type="checkbox"/> Falha terapêutica laboratorial <input type="checkbox"/> Gestação (contra-indicação do esquema ARV em uso) <input type="checkbox"/> Reação(ões) adversa(s) a (os) ARV: <i>sigla(s) do(s) medicamento(s)</i> <input type="checkbox"/> Outro – especificar: _____
---	---	---

Semanas de gestação	Genotipagem: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	Início de Tratamento? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	Justificativa para dispensação de quantitativo para mais de 1 mês (no caso do paciente se ausentar por mais de um mês) – 2 meses ou 3 meses <input type="radio"/> 60 dias <input type="radio"/> 90 dias <input type="checkbox"/> Férias <input type="checkbox"/> Ausentar-se a trabalho <input type="checkbox"/> Outra – especificar _____ Obs: Conforme disponibilidade de estoque da farmácia.
Data de Nascimento da Parturiente/Mãe do RN/Exposto		Data da exposição	

Nome do usuário (No caso de Recém-Nascido informe o nome da mãe)

--

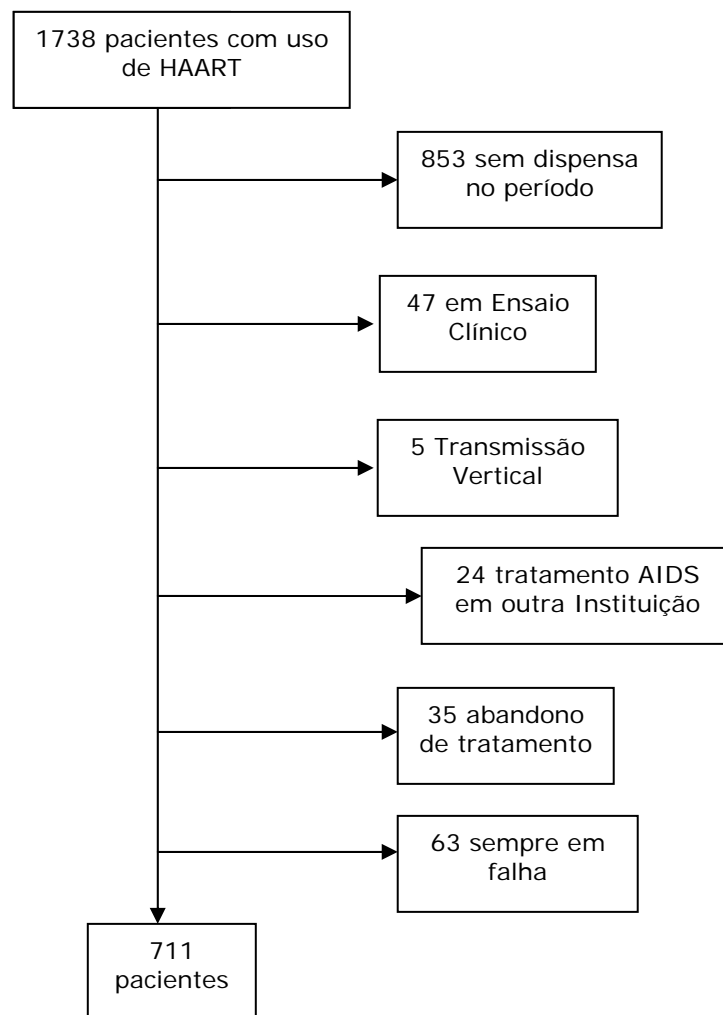
Retirou o medicamento?	Medicamentos (Preencher no quadrículo a QUANTIDADE de comp/caps/mL que deve ser usada diariamente)			
1ª Disp.	2ª Disp.			
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Abacavir - ABC	<input type="checkbox"/> comp. de 300mg /dia	<input type="checkbox"/> mL de sol. oral 20mg/mL /dia
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Amprenavir - APV	<input type="checkbox"/> caps. de 150 mg /dia	<input type="checkbox"/> mL de sol. oral 15mg/mL /dia
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Atazanavir - ATV	<input type="checkbox"/> caps. de 200mg /dia	<input type="checkbox"/> caps. de 150mg /dia
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Darunavir - DRV	<input type="checkbox"/> comp. de 300mg /dia	
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Didanosina - ddl	<input type="checkbox"/> comp. de 100mg /dia <input type="checkbox"/> comp. de 25 mg /dia	<input type="checkbox"/> mL de sol. oral de 10mg/mL/dia <input type="checkbox"/> caps. de 400mg /dia <input type="checkbox"/> caps. de 250mg /dia
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Efavirenz - EFZ	<input type="checkbox"/> comp. de 600 mg /dia	<input type="checkbox"/> mL de sol. oral 30 mg/mL /dia <input type="checkbox"/> caps. de 200 mg /dia
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Enfuvirtida - T-20	<input type="checkbox"/> frascos-amp. de 90 mg/mL/dia	
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Estavudina - d4T	<input type="checkbox"/> caps. de 40mg /dia	<input type="checkbox"/> mL de sol. oral 1mg/mL /dia <input type="checkbox"/> caps. de 30 mg /dia
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Fosamprenavir - FPV	<input type="checkbox"/> comp. de 700mg/dia	
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Indinavir - IDV	<input type="checkbox"/> caps. de 400 mg /dia	
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Lamivudina - 3TC	<input type="checkbox"/> comp. de 150mg /dia	<input type="checkbox"/> mL de sol. oral 10mg/mL/dia
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Lopinavir + ritonavir – LPV/r	<input type="checkbox"/> caps. de 133,3mg + 33,3mg /dia	<input type="checkbox"/> mL de sol. oral 80mg/mL + 20mg/mL /dia <input type="checkbox"/> Comp. de 200mg + 50 mg/dia
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Nevirapina - NVP	<input type="checkbox"/> comp. de 200mg /dia	<input type="checkbox"/> mL de suspensão oral 10mg/mL /dia
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Ritonavir - RTV	<input type="checkbox"/> caps. de 100mg /dia	<input type="checkbox"/> mL de sol. oral 80mg/mL /dia
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Saquinavir - SQV	<input type="checkbox"/> caps. MOLE de 200mg /dia	
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Tenofovir - TDF	<input type="checkbox"/> comp. de 300 mg / dia	
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Zidovudina+Lamivudina – AZT + 3TC	<input type="checkbox"/> comp. de 300mg +150mg / dia	
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Zidovudina - AZT	<input type="checkbox"/> caps. de 100mg / dia	<input type="checkbox"/> mL de sol. oral 10mg/mL /dia <input type="checkbox"/> Solução injetável 10 mg/mL/dia
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Talidomida - Tal	<input type="checkbox"/> comp. de 100 mg /dia	

Para uso da farmácia Médico Data ____/____/____ CRM : _____ _____ <i>(carimbo e assinatura)</i>	Farmacêutico responsável Data ____/____/____ CRF : _____ _____ <i>(carimbo e assinatura)</i>	1ª dispensa - Recebi em ____/____/____ _____ <i>(assinatura do usuário)</i> 2ª dispensa - Recebi em ____/____/____ _____ <i>(assinatura do usuário)</i>
--	---	--

Anexo 5

Processo de seleção dos pacientes para análise

Dos pacientes atendidos no IPEC 1.738 tinham registro de prescrição de HAART até 31/12/2006. Foram considerados elegíveis 885 pacientes que receberam os medicamentos do esquema HAART no IPEC e tinham registro de dispensa no SICLOM entre 02/01/2006 e 17/12/2008. Destes foram excluídos 47 por participarem de algum ensaio clínico na Instituição, 5 por contraírem o vírus por transmissão vertical e 24 pacientes por terem acompanhamento regular da doença em outro local, vindo ao IPEC para internar, pegar medicamento ou realizar acompanhamento de outra doença infecciosa. Ainda foram excluídos 35 pacientes que abandonaram o tratamento (>185 dias sem dispensa no período de observação) e 63 por permanecerem em falha terapêutica (carga viral detectável) durante todo o estudo. Portanto, restaram na análise 711 pacientes.



Anexo 6 - Estrutura dos dados

A estrutura de dos dados usados na análise usou uma linha para cada período de observação do paciente. Da junção dos dados provenientes do SICLOM com e do prontuário (banco de dados institucional) elaborou-se um arquivo com tantas linhas por pacientes quantos fossem os períodos de observação.

Dados de dispensa um paciente (SICLOM)

registro	data_dispensa	prazo_dias	data_prevista	antec_atraso
13678	05/04/2006	30	05/05/2006	20
13678	25/05/2006	30	24/06/2006	12
13678	06/07/2006	30	05/08/2006	75
13678	19/10/2006	60	18/12/2006	39
13678	26/01/2007	30	25/02/2007	114
13678	19/06/2007	60	18/08/2007	116
13678	12/12/2007	60	10/02/2008	52
13678	02/04/2008	30	02/05/2008	75
13678	16/07/2008	30	15/08/2008	40
13678	24/09/2008	30	24/10/2008	52
13678	15/12/2008	30	14/01/2009	

Resultados de carga viral (prontuário)

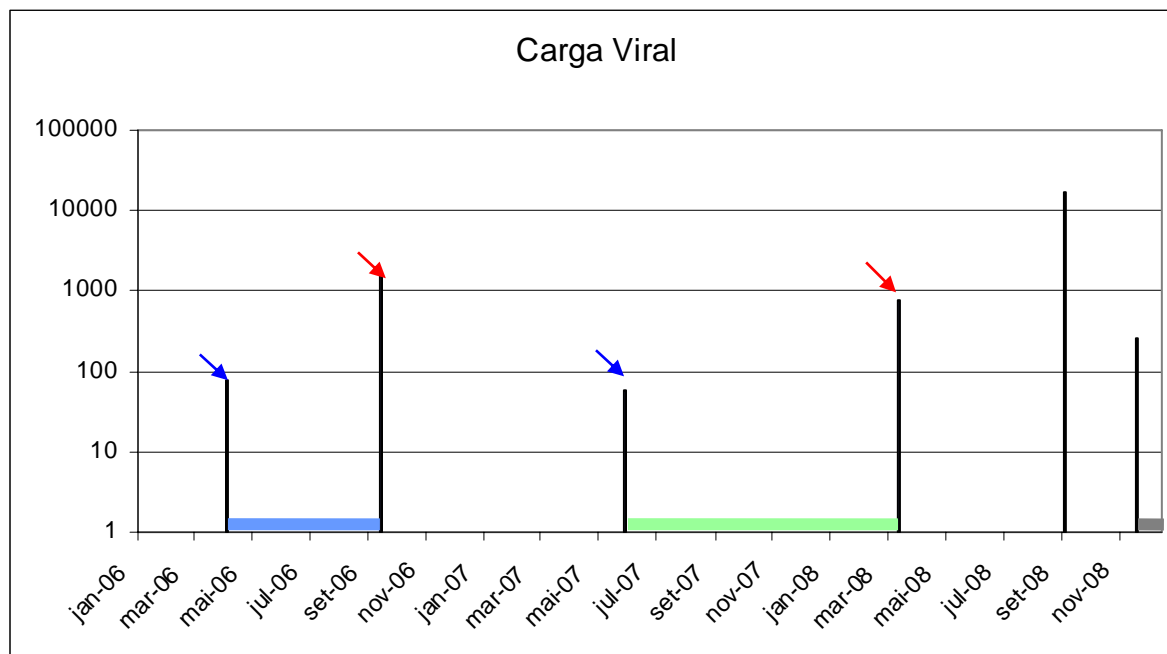
data	Carga viral	Evento
05/04/2006	79	supressão
13/09/2006	1600	falha
30/05/2007	57	supressão
12/03/2008	774	falha
03/09/2008	16700	-
19/11/2008	262	supressão

Parte do arquivo de dados analisado

Períodos de observação do paciente em função das dispensas e supressões e falhas

Período	Início	Fim	Duração	soma_antec-atraso	% não adesão	Status
1	05/04/2006	13/09/2006	161	107	0,66	1
2	19/06/2007	12/03/2008	267	168	0,63	1
3	15/12/2008	15/12/2008	0			

Representação Gráfica os períodos de observação em função da carga viral



data	Evento	Carga Viral
02/01/2006	Dispensa 0	
05/04/2006	Supressão	79
05/04/2006	Dispensa 1	
25/05/2006	Dispensa 2	
06/07/2006	Dispensa 3	
13/09/2006	Falha	1600
19/10/2006	Dispensa 4	
26/01/2007	Dispensa 5	
30/05/2007	Supressão	57
19/06/2007	Dispensa 6	
12/12/2007	Dispensa 7	
12/03/2008	Falha	774
02/04/2008	Dispensa 8	
16/07/2008	Dispensa 9	
03/09/2008		16700
24/09/2008	Dispensa 10	
19/11/2008	Supressão	262
15/12/2008	Dispensa 11	
17/12/2008	Dispensa n	

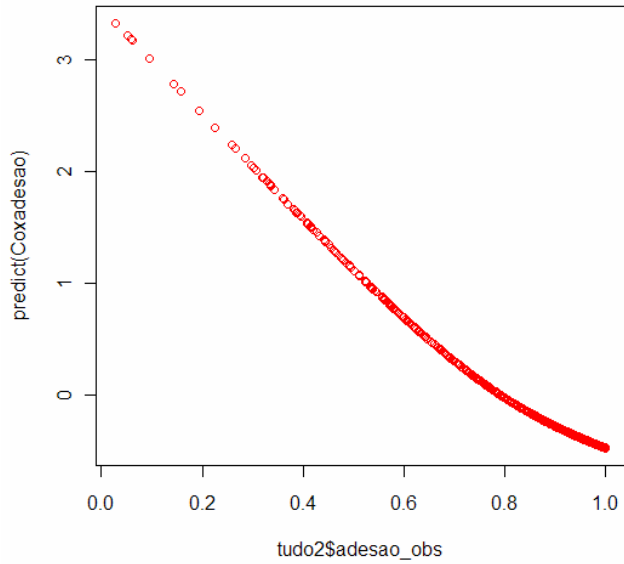
Períodos de observação do paciente em função das dispensas e supressões e falhas

Período	Início	Fim	Duração	soma_antec-atraso	% não adesão	Status
1	05/04/2006	13/09/2006	161	107	0,66	1
2	19/06/2007	12/03/2008	267	168	0,63	1
3	15/12/2008	15/12/2008	0			

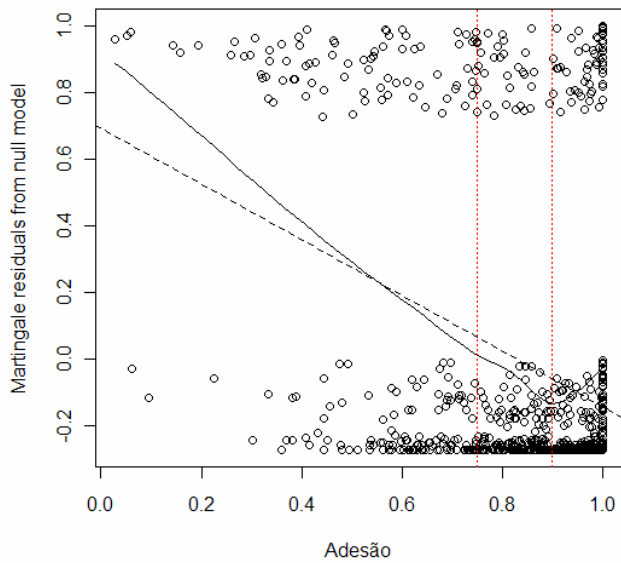
Anexo 7

Avaliação da linearidade da Adesão

Risco previsto por percentual de adesão



Resíduos de Martingale para % adesão



Avaliando a não adesão com a função de suavização spline (pspline)

```
> atraso.mart <- residuals(Coxatraso.linear,type="martingale")
> Coxatraso <- coxph(Surv(tempo2,status) ~ pspline(propatraso,df=2),
data=tudo)
> summary(Coxatraso )
Call:
coxph(formula = Surv(tempo2, status) ~ pspline(propatraso, df = 2),
      data = tudo)
      n= 819

              coef se(coef) se2    Chisq DF  p
pspline(propatraso, df = 3.71 0.324  0.321 131.42 1.00 0.000
pspline(propatraso, df =                4.13 1.06 0.046

              exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
ps(propatraso)2      1.30  0.76793  0.673  2.52
ps(propatraso)3      1.95  0.51170  0.796  4.80
ps(propatraso)4      3.98  0.25155  1.614  9.79
ps(propatraso)5      9.46  0.10566  3.988 22.46
ps(propatraso)6     23.81  0.04200  9.751 58.14
ps(propatraso)7     59.47  0.01682 19.710 179.41
ps(propatraso)8    148.93  0.00671 29.379 754.91

Iterations: 4 outer, 12 Newton-Raphson
      Theta= 0.922
Degrees of freedom for terms= 2.1
Rsquare= 0.12 (max possible= 0.93 )
Likelihood ratio test= 104 on 2.06 df,  p=0
Wald test              = 136 on 2.06 df,  p=0
```

A não adesão (propatraso) não é linear, pois apresenta uma parte linear e uma não linear, ou seja, ambos os coeficientes são significativos. Avaliando possíveis pontos de corte.

Pontos de corte: 10; 25 e 50% de não adesão

Modelo de Cox univariado da proporção de atraso categorizada com 90% de adesão (não adesão 10%)

```
zz.cat5 <- coxph(Surv(ini, fim, status) ~ propatrcat5, data = tudo2)
summary(zz.cat5)

Call:
coxph(formula = Surv(ini, fim, status) ~ propatrcat5, data = tudo2)

      n= 819

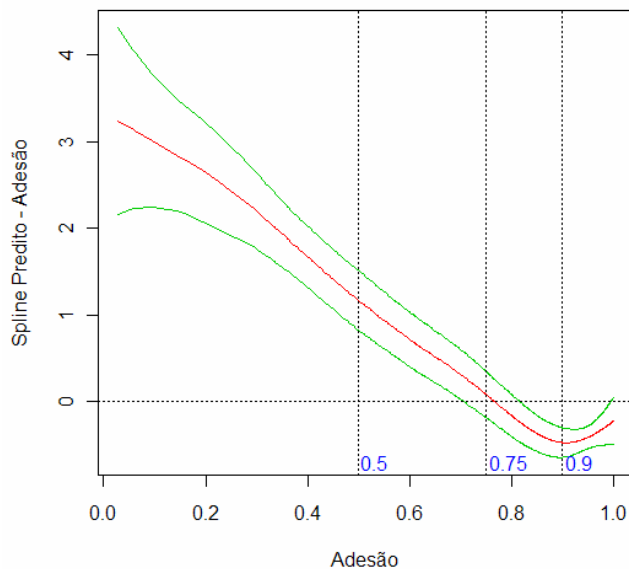
              coef exp(coef) se(coef)      z      p
propatrcat5(0.1,0.25] -0.0367  0.964  0.226 -0.162 8.7e-01
propatrcat5(0.25,0.5]  0.9750  2.651  0.203  4.806 1.5e-06
propatrcat5(0.5,1]    2.1325  8.436  0.207 10.278 0.0e+00

              exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
propatrcat5(0.1,0.25]  0.964  1.037  0.619  1.50
propatrcat5(0.25,0.5]  2.651  0.377  1.781  3.95
propatrcat5(0.5,1]    8.436  0.119  5.617 12.67
```

Rsquare= 0.116 (max possible= 0.927)
Likelihood ratio test= 101 on 3 df, p=0
Wald test = 128 on 3 df, p=0
Score (logrank) test = 173 on 3 df, p=0

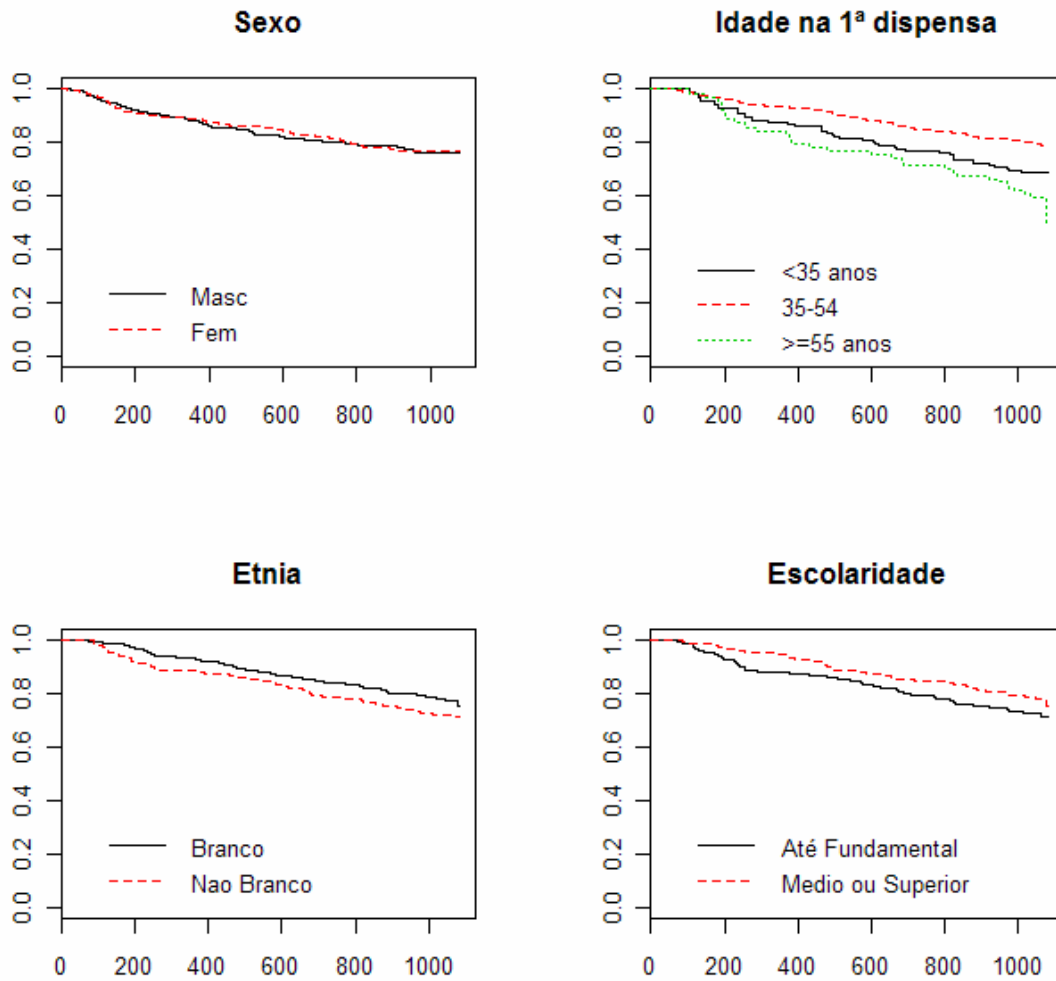
Optou-se por esta categorização em função da literatura e ainda por não apresentar resultado significativamente diferente do ponto de corte 30%, ambos apresentam HR não significativo em relação a não adesão $\leq 10\%$ (ou adesão $>90\%$). 25% de não adesão em relação a 10% de não adesão é ainda fator de proteção, mas não significativo, e 30% de não adesão em relação a 10% de não adesão é fator de risco, mas também não significativo.

As linhas no gráfico indicam os pontos de corte usados para categorizar a variável. Considerando os intervalos de não adesão de $<10\%$, 10-25%, 25-50% e $>50\%$ o que corresponde a adesão $>90\%$, 75%-90%, 50%-75% e $<50\%$.



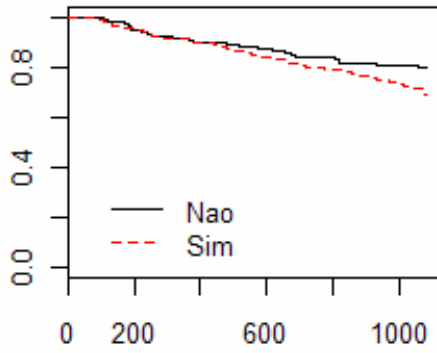
Anexo 8 – Gráfico de Kaplan-Meier de variáveis selecionadas

Sócio-demográficas

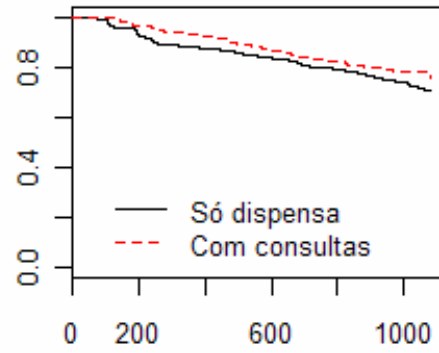


Assistenciais, clínicas e tratamento

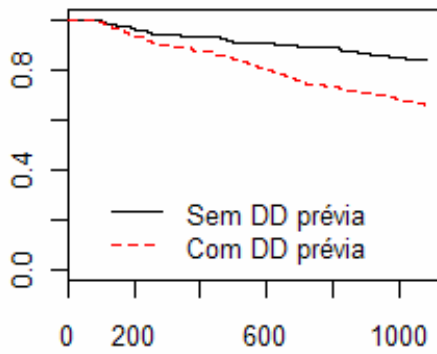
Falha Prévia



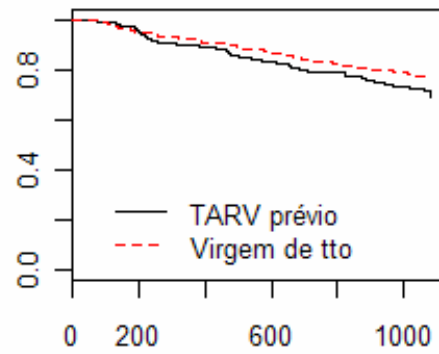
Período de acompanhamento



Doença definidora prévia



Início de HAART



Anexo 9

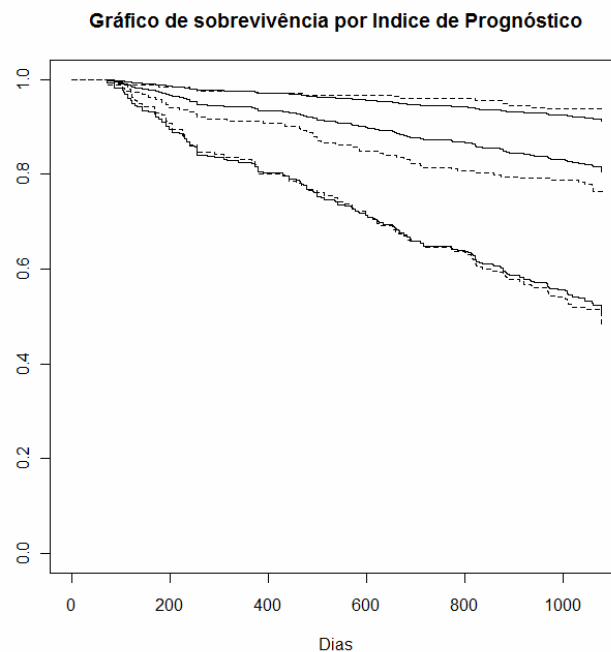
Avaliação da Qualidade do modelo ajustado

Variáveis do modelo final

1. **Adesão** (propatrcat5) - Significativa (S)
2. **Faixa etária** (idade.cat5) - S
3. **Sexo** (sexo) - Não Significativa (NS)
4. **Período só com dispensa - afastamento clínico** (afastamento_pos_disp) - S
5. **Acompanhamento com médico assistente** (tem_med_ass) - NS
6. **Doença prévia - antes da 1ª dispensa avaliada** (doen_oport_antes_disp) - S
7. **Falha prévia - antes da 1ª dispensa avaliada** (falha_antes_disp) - NS
8. **Média de medicamentos no esquema** (media.med) - S

1. Índice de prognóstico

O gráfico índice de prognóstico é o preditor linear do modelo de Cox calculado para cada indivíduo com as suas covariáveis e os coeficientes estimados no modelo ajustado. Com base nestes índices individuais são construídos três estratos de tamanho aproximado, com indivíduos de índices com valores próximos (baixo, médio e alto índice prognóstico). Estes índices são plotados em comparação com as curvas de Kaplan-Meier destes estratos.



Observa-se que as curvas estão bastante próximas, em especial, para os grupos de baixo e alto índice prognóstico, indicando um bom ajuste.

2. Medida global da qualidade de ajuste

R^2 modelo final = 0,187

R^2 máximo possível = 0,927

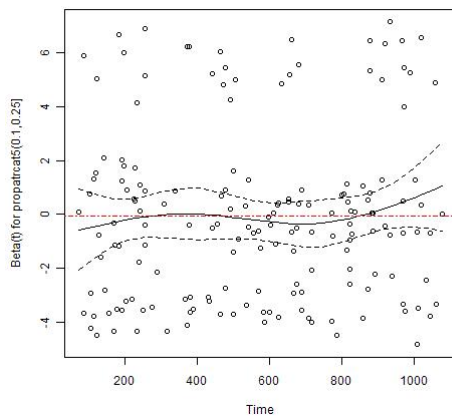
R^2 modelo / R^2 máximo = 0,2017

A medida global de ajuste equivale ao coeficiente de determinação do modelo, ou seja, a capacidade de explicação das covariáveis do modelo ajustado em prever a ocorrência de falha terapêutica. O valor obtido com o ajuste embora seja reduzido é próximo do que usualmente se obtém em análises de sobrevida.

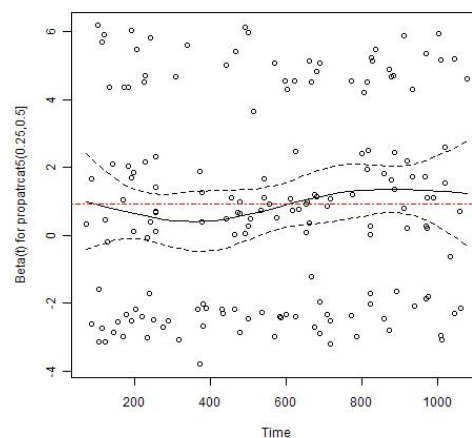
3. Resíduos de Schoenfeld

A análise dos resíduos de Schoenfeld permite a avaliação da proporcionalidade do risco ao longo do tempo de cada covariável incluída no modelo.

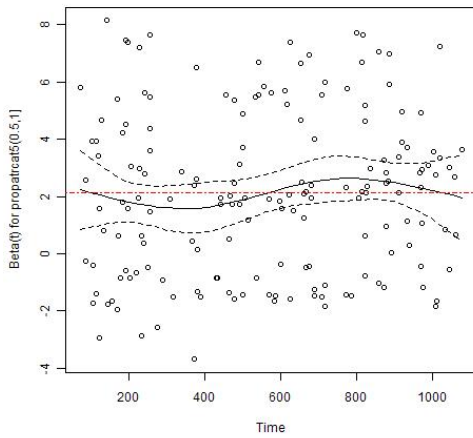
Adesão entre 75% e 90%



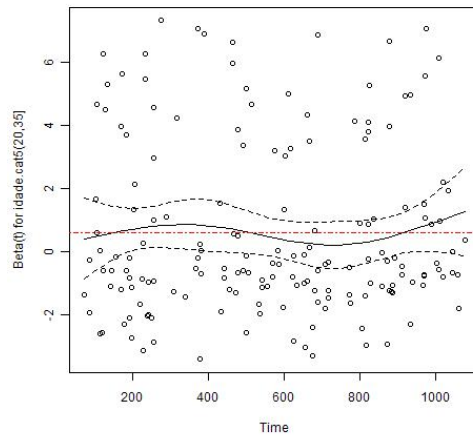
Adesão entre 50% e 75%



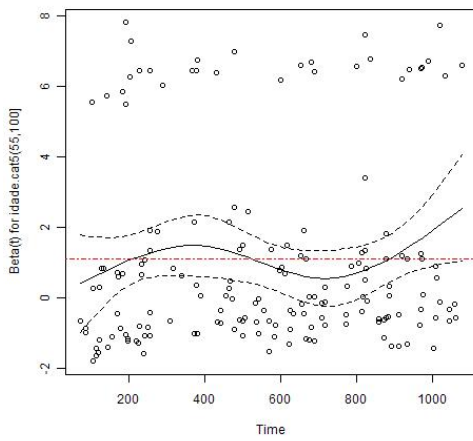
Adesão igual ou menor que 50%



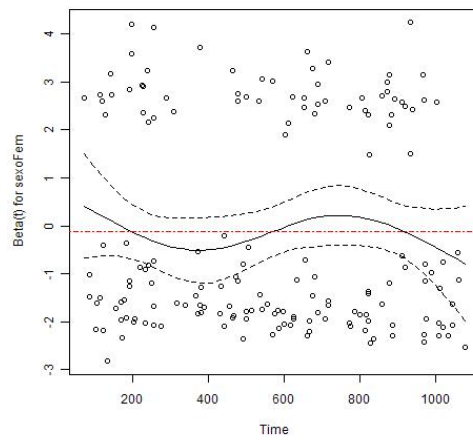
Idade inferior a 35 anos



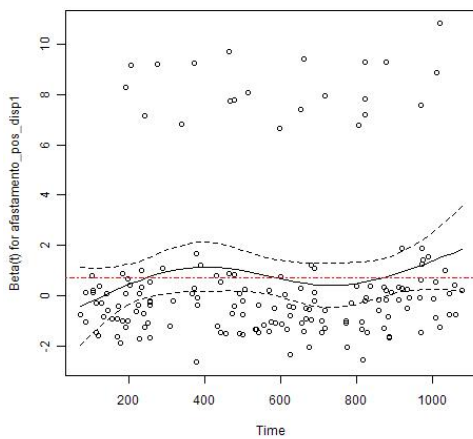
Idade superior a 55 anos



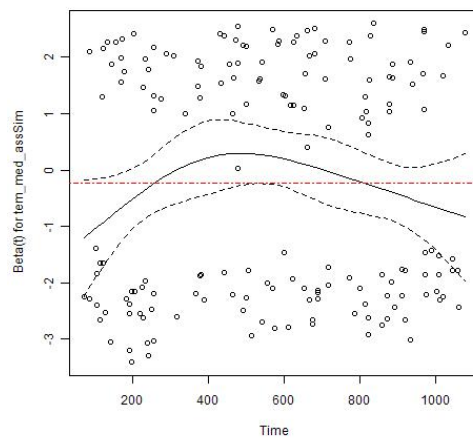
Sexo Feminino



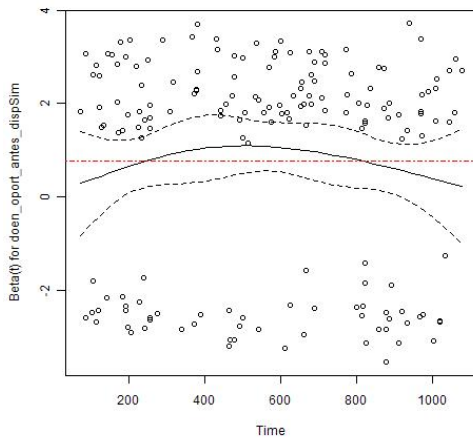
Com afastamento clínico



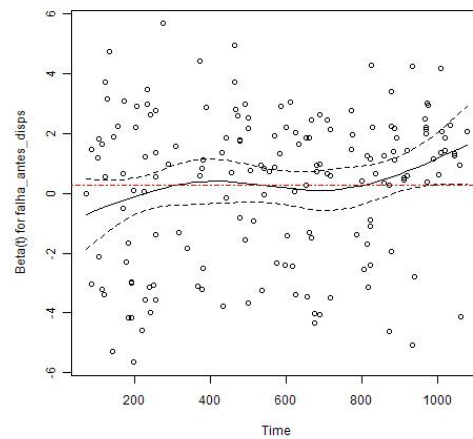
Com médico assistente



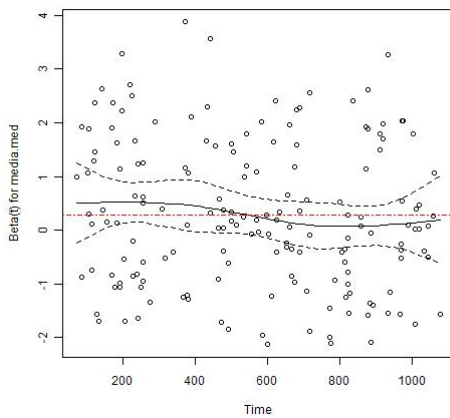
Com doença prévia



Com falha prévia



Média de medicamentos no esquema



O ajuste pode ser considerado adequado devido ao comportamento aleatório dos resíduos e dos coeficientes se encontrarem dentro do IC durante todo o tempo para todos os cofatores do modelo.

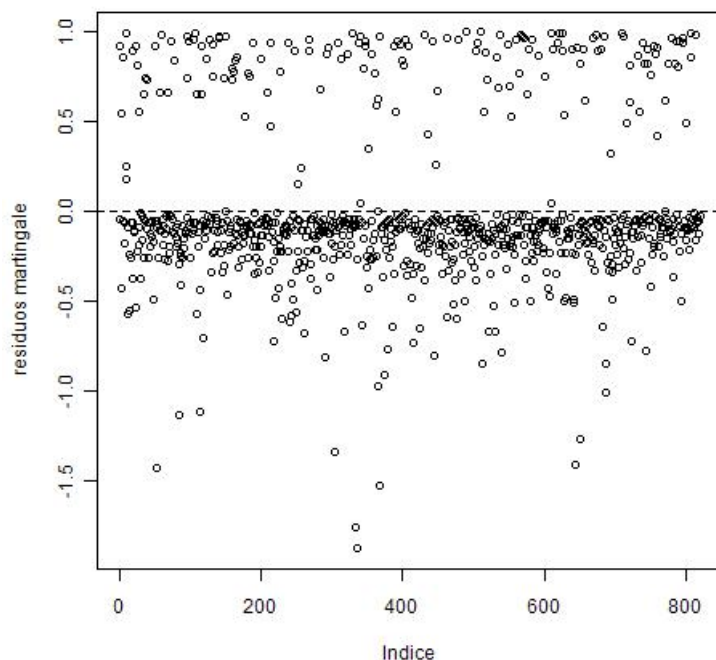
4. Teste da correlação linear

	rho	chisq	p
propatrcat5(0.1,0.25]	0.06590	0.84618	0.3576
propatrcat5(0.25,0.5]	0.09293	1.64449	0.1997
propatrcat5(0.5,1]	0.08040	1.21048	0.2712
idade.cat5(20,35]	-0.00409	0.00331	0.9541
idade.cat5(55,100]	0.05833	0.58517	0.4443
sexoFem	-0.01586	0.04407	0.8337
afastamento_pos_displ	0.08058	1.15799	0.2819
tem_med_assSim	0.01221	0.02696	0.8696
doem_oport_antes_dispsim	-0.01409	0.03824	0.8450
falha_antes_disps	0.15230	4.50317	0.0338
media.med	-0.12236	2.23051	0.1353
GLOBAL	NA	9.92535	0.5371

Foi observado uma correlação linear expressiva na falha antes da dispensa e o resíduo, indicando que a falha antes da dispensa pode estar relacionada com o tempo de acompanhamento, o que parece ser natural de ocorrer de fato, isto é, o risco de ocorrência de falha prévia aumenta na medida em que o paciente tem mais tempo de acompanhamento.

5. Resíduos de Martingale

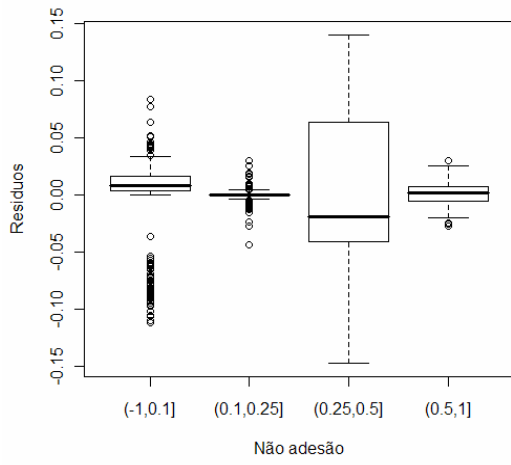
No modelo final não se observou nenhum paciente com resíduo de Martingale muito acentuado indicando um ajuste inadequado.



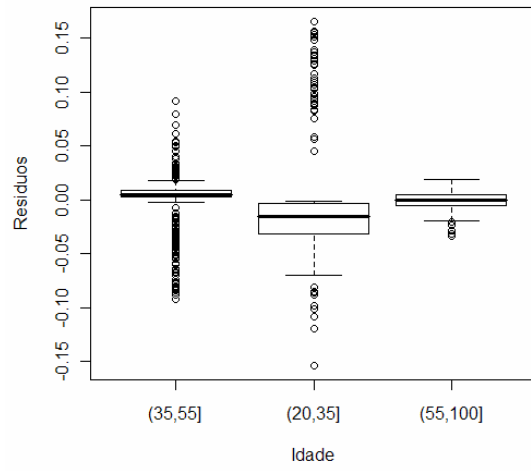
6. Resíduos Escore (Dfbetas)

O gráfico do resíduo escore de cada variável (delta beta versus x_j) revela o ponto de influencia, ou seja, indica os indivíduos que influenciam fortemente as estimativas do parâmetro de cada variável. Para as variáveis categóricas a representação é feita com Boxplot que permitem a identificação de valores extremos.

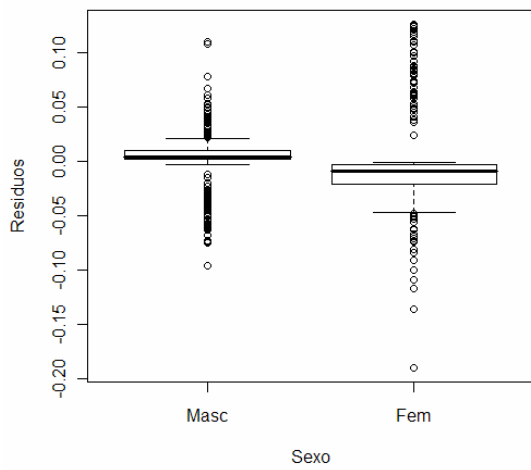
Adesão



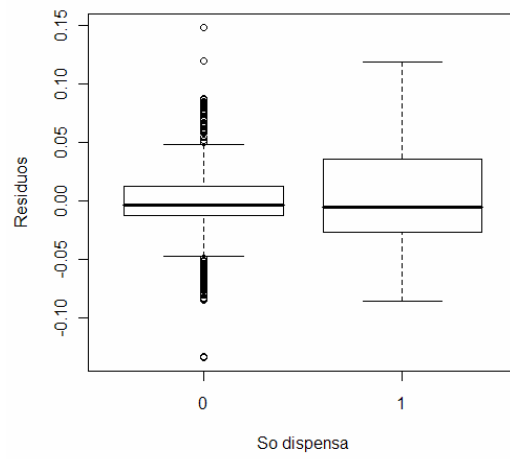
idade



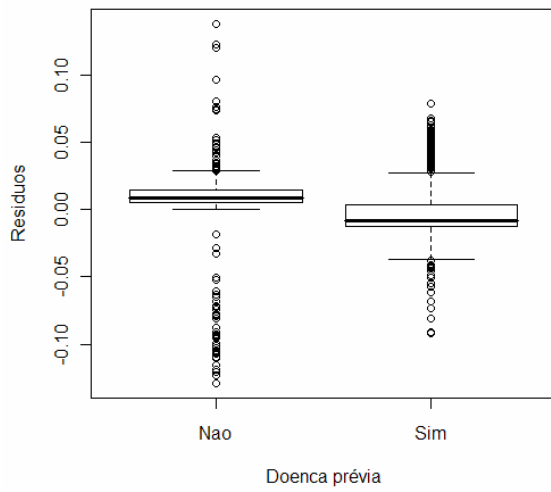
Sexo



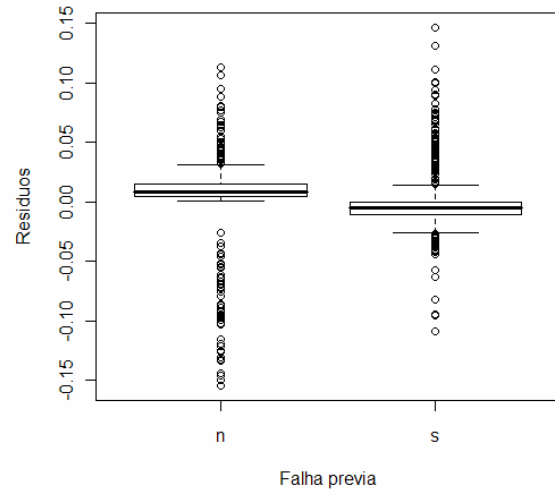
Sem acompanhamento clínico



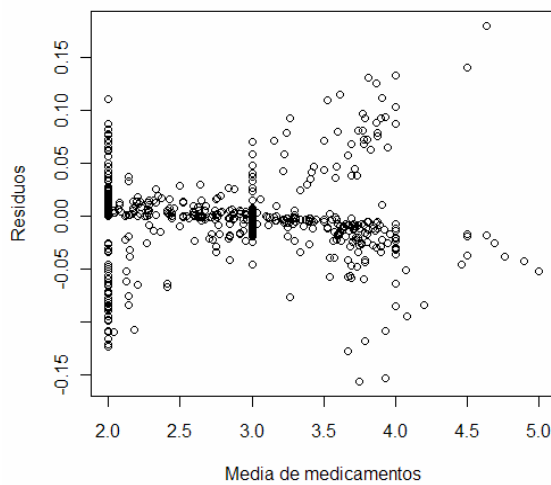
Doença prévia



Falha terapêutica prévia



Média de medicamentos no esquema



Observaram-se valores extremos em praticamente todas as categorias das variáveis do modelo, indicando a existência de muitos pontos influentes.