

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Escola Nacional  
de Saúde Pública  
Sérgio Arouca

Tatiane Pinto Inocencio da Silva França

**Análise da persistência à terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV  
(PVHIV) tratadas em uma unidade de saúde do município de Duque de Caxias, RJ**

**Rio de Janeiro**

**2019**

Tatiane Pinto Inocencio da Silva França

**Análise da persistência à terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV  
(PVHIV) tratadas em uma unidade de saúde do município de Duque de Caxias, RJ**

Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em Saúde Pública da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, da Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/FIOCRUZ), como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Políticas, planejamento, gestão e práticas em saúde.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Margareth Crisóstomo Portela

**Rio de Janeiro**

**2019**

F814a França, Tatiane Pinto Inocencio da Silva.  
Análise da persistência à terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV (PVHIV) tratadas em uma unidade de saúde do município de Duque de Caxias, RJ / Tatiane Pinto Inocencio da Silva França. -- 2019.  
95 f. : il. color. ; graf. ; tab.

Orientadora: Margareth Crisóstomo Portela.  
Dissertação (mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2019.

1. Terapia Antirretroviral de Alta Atividade. 2. HIV. 3. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida . 4. Infecções por HIV - epidemiologia . 5. Estudos Retrospectivos. I. Título.

CDD – 23.ed. – 616.9792

\* Este trabalho foi desenvolvido com dados cedidos pelo Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde.

Tatiane Pinto Inocencio da Silva França

**Análise da persistência à terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV (PVHIV) tratadas em uma unidade de saúde do município de Duque de Caxias, RJ**

Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em Saúde Pública da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, da Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/FIOCRUZ), como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Políticas, planejamento, gestão e práticas em saúde.

*Aprovada em: 13 de maio de 2019*

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Paulo Roberto Borges de Souza Junior (ICICT/FIOCRUZ)

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Claudia de Brito (ENSP/FIOCRUZ)

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Margareth Crisóstomo Portela (ENSP/FIOCRUZ) - Orientadora

**Rio de Janeiro**

**2019**

*Aos usuários do Sistema Único de Saúde, o meu trabalho, esforço e desejo de que um dia possamos gozar de uma saúde efetivamente universal e de qualidade. Com equidade e suficientemente financiada.*

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais Gilson e Sara por todo o amor, apoio e ensinamentos até aqui.

À minha irmã Danielle por ser meu grande exemplo de garra, determinação, resiliência e transformação. Uma admiração crescente à medida que o tempo passa.

À Margareth Portela por todo o processo de orientação paciente, parceira e com liberdade. Por ter estimulado a todo tempo a tomada de decisões próprias e me permitir assim a construção de um trabalho que representa meu crescimento e verdadeiramente me reflete.

Aos professores Cláudia de Brito, Paulo Roberto Borges de Souza Junior e Maurício Teixeira Leite de Vasconcellos pela colaboração na construção deste projeto.

Aos meus maravilhosos amigos de turma por toda a troca que foi capaz de tornar o mestrado leve. Vocês são os “pontos fora da curva” da vaidade acadêmica e grandes incentivadores de todo o processo. Vocês me inspiraram e formaram os degraus da minha escada.

A Ygor, meu grande parceiro, ao qual eu tenho o prazer de chamar de marido, por todo o suporte e amor que não cabe em uma só folha.

A todos os amigos que fiz, aos que deixei e aos que permaneceram, que me moldaram e ainda moldam nessa longa jornada pela vida.

Aos grandes amigos do grupo de coordenação IST/AIDS e Hepatites Virais de Duque de Caxias, Denise Bernardes, Lucia Sena e Gustavo Maia que me abriram as portas do conhecimento em HIV e me auxiliaram no acesso aos dados necessários para este trabalho.

A todos da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca e da FIOCRUZ pela acolhida e todo o seu empenho na geração e desenvolvimento de conhecimento.

“Mundo mundo vasto mundo  
Se eu me chamasse Raimundo  
Seria uma rima, não seria uma solução  
Mundo mundo vasto mundo  
Mais vasto é meu coração”.  
(Carlos Drummond de Andrade)

## RESUMO

O objetivo desse trabalho foi estudar a persistência à terapia antirretroviral (TARV) em uma unidade dispensadora de medicamentos, traçando um perfil e investigando fatores associados a não-persistência. A persistência é o tempo de duração de um tratamento farmacológico, do início até a sua descontinuação. Não persistir na TARV está associado a maior morbidade e mortalidade da infecção pelo HIV. Foi realizado um estudo retrospectivo com dados secundários longitudinais de uma amostra de 370 pacientes que iniciaram seu tratamento e realizaram seguimento médico no Centro Municipal de Saúde de Duque de Caxias, entre maio de 2014 e junho de 2017. A observação foi estendida até dezembro de 2017, totalizando 44 meses. Baseando-se no histórico de dispensação de medicamentos do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) e nos prontuários da unidade, foram utilizadas as técnicas de análise de sobrevivência estimador de Kaplan-Meier e o Modelo de Cox para estimar a persistência a TARV; identificar associações entre a não-persistência e variáveis sociodemográficas e clínicas; e identificar os efeitos independentes dessas sobre o risco de não-persistência. Levando em conta um intervalo tolerável de 90 dias sem medicamento, cerca de 17% da amostra foi não-persistente e o tempo médio de persistência foi de 19,2 meses ( $\pm 11,9$ ), com mediana de 17,6 meses. Ao nível de significância de  $\alpha=0,05$ , ser preto ou pardo foi a única variável positivamente associada a não persistência nos dois modelos. Nas análises bivariadas ser solteiro, usuário ou ex-usuário de tabaco ou drogas ilícitas, e possuir coinfeção HIV-Tuberculose mostraram-se positivamente ligados a não-persistência. Possuir ocupação formal ou ser estudante pareceu ter efeito protetor sobre a persistência. No modelo de Cox, o risco de não-persistência mostrou associação positiva a ser mulher, jovem adulto e com baixa escolaridade. O tempo de persistência à terapia antirretroviral é afetado por elementos sociodemográficos e clínicos, sendo associado negativamente principalmente àqueles que sugerem vulnerabilidade social dos pacientes. Os resultados deste trabalho trazem contribuições para os estudos no campo da persistência medicamentosa e podem subsidiar melhorias no atendimento a indivíduos em tratamento antirretroviral.

**Palavras-chave:** persistência; antirretroviral; TARV; HAART; HIV; AIDS.

## ABSTRACT

The goal of this study was to study the persistence of antiretroviral therapy (ART) in a drug dispensing unit, tracing a profile and investigating factors associated with nonpersistence. Persistence is the duration of time from the beginning till the discontinuation of a pharmacological treatment. Failure to persist in ART is associated with increased morbidity and mortality from HIV infection. This dissertation is a retrospective study with longitudinal data from a sample of 370 patients who began their treatment and underwent medical follow-up at the Municipal Health Center of Duque de Caxias between May 2014 and June 2017. The observation was extended until December 2017, totaling 44 months. Based on the Logistic Control System of Medicines (SICLOM) drug dispensing historic and on the medical records, Kaplan-Meier estimator survival and Cox model estimation techniques were used to estimate persistence to ART; to identify associations between non-persistence and sociodemographic and clinical variables; and to identify the independent effects of these on risk of nonpersistence. Considering a permissible gap of 90 days, approximately 17% of the sample was nonpersistent and the mean persistence time was 19.2 months ( $\pm 11.9$ ), with a median of 17.6 months. At the significance level of  $\alpha = 0.05$ , being black or brown was the only variable positively associated with non-persistence in both models. In the bivariate analyzes being single, user or former user of tobacco or illicit drugs, and having HIV-Tuberculosis coinfection were shown to be positively linked to non-persistence. Be employed in a formal occupation or being a student appeared to have a protective effect on persistence. In the Cox model, the hazard of non-persistence showed a positive association with being woman, young adult e lower educational level. Antiretroviral therapy time of persistence is affected by sociodemographic and clinical elements, being negatively associated mainly to those that suggest social vulnerability of the patients. The outcomes of this work bring contributions to the studies in the field of drug persistence and allow care improvements for individuals on antiretroviral treatment.

**Keywords:** persistence; antiretroviral; ART; HAART; HIV; AIDS.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>2. ASPECTOS CONCEITUAIS.....</b>	<b>21</b>
<b>2.1 O Tratamento Antirretroviral.....</b>	<b>21</b>
<b>2.2 De terapia à forma de prevenção: a prevenção combinada.....</b>	<b>26</b>
<b>2.3 Estudos de Utilização de Medicamentos e a Persistência ao tratamento.....</b>	<b>28</b>
2.3.1 A PERSISTÊNCIA NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO HIV.....	32
<b>3. O SERVIÇO DE ATENDIMENTO ESPECIALIZADO EM DUQUE DE CAXIAS.....</b>	<b>36</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>38</b>
<b>4.1 Objetivo Geral.....</b>	<b>38</b>
<b>4.2 Objetivos específicos.....</b>	<b>38</b>
<b>5. METODOLOGIA.....</b>	<b>39</b>
<b>5.1 Desenho do estudo.....</b>	<b>39</b>
<b>5.2 População do estudo e amostra.....</b>	<b>40</b>
5.2.1 CÁLCULO AMOSTRAL.....	40
<b>5.3 Variáveis de interesse e coleta de dados.....</b>	<b>43</b>
5.3.1 VARIÁVEL DEPENDENTE.....	43
5.3.2 VARIÁVEIS INDEPENDENTES.....	44
5.3.2.1 <i>Características sociodemográficas.....</i>	<i>44</i>
5.3.2.2 <i>Características clínicas.....</i>	<i>46</i>
<b>5.4 Análise de dados.....</b>	<b>49</b>
<b>5.5 Considerações éticas.....</b>	<b>50</b>

<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>51</b>
<b>6.1 Descrição geral da amostra estudada.....</b>	<b>51</b>
<b>6.2 Fatores preditivos da persistência ao tratamento antirretroviral.....</b>	<b>57</b>
6.2.1 ANÁLISES BIVARIADAS.....	59
6.2.2 ANÁLISE MULTIVARIADA.....	67
<b>7. DISCUSSÃO.....</b>	<b>70</b>
<b>8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>82</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>85</b>

## Lista de Tabelas

Tabela 1	Classes de medicamentos antirretrovirais, mecanismos de ação e fármacos disponíveis para tratamento no Brasil.....	22
Tabela 2	Alternativas de tratamento para início da TARV em adultos.....	25
Tabela 3	Distribuição por sexo e idade da população de pesquisa.....	41
Tabela 4	Tamanho da amostra nos estratos de sexo e classe de idade.....	42
Tabela 5	Distribuição das características sociodemográficas de uma amostra de pacientes em tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias, entre maio/2014 e dezembro/2017 (n=370).....	52
Tabela 6	Distribuição das características clínicas de uma amostra de pacientes em tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias, entre maio/2014 e dezembro/2017 (n=370).....	54
Tabela 7	Principais reações adversas da terapia antirretroviral de uma amostra de pacientes em tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias, entre maio/2014 e dezembro/2017 (n=140).....	55
Tabela 8	Principais comorbidades, coinfeções e infecções oportunistas de uma amostra de pacientes em tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias, entre maio/2014 e dezembro/2017.....	56
Tabela 9	Distribuição por esquema de tratamento de uma amostra de pacientes em tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias entre maio/2014 e dezembro/2017 (n=370).....	57
Tabela 10	Dados da persistência de uma amostra de pacientes em tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias, entre maio/2014 e dezembro/2017 (n=370).....	58
Tabela 11	Análise de Kaplan-Meier comparando a persistência ao tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias, entre maio/2014 e dezembro/2017 (n=370).....	59
Tabela 12	Modelo de regressão de Cox para análise da persistência ao tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias entre maio/2014 e dezembro/2017 (n=370).....	68

## Lista de Figuras e Gráficos

Figura 1	Mandala de Prevenção Combinada indicando o tratamento medicamentoso como estratégia para redução da transmissão do HIV.....	27
Gráfico 1	Representação visual da curva de probabilidade de persistência geral (em meses) para o tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias, entre maio/2014 e dezembro/2017 (n=370).....	58
Gráfico 2	Curvas de persistência acumulada para sexo (a), idade (b) e escolaridade (c) para o tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias, entre maio/2014 e dezembro/2017 (n=370).....	62
Gráfico 3	Persistência acumulada segundo raça/cor para o tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias, entre maio/2014 e dezembro/2017 (n=370).....	64
Gráfico 4	Persistência acumulada segundo estado conjugal para o tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias, entre maio/2014 e dezembro/2017 (n=370).....	65
Gráfico 5	Persistência acumulada segundo ocupação para o tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias, entre maio/2014 e dezembro/2017 (n=370).....	65
Gráfico 6	Persistência acumulada segundo tabagismo para o tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias, entre maio/2014 e dezembro/2017 (n=370).....	66
Gráfico 7	Persistência acumulada segundo uso de drogas ilícitas para o tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias, entre maio/2014 e dezembro/2017 (n=370).....	66
Gráfico 8	Persistência acumulada segundo coinfeção com tuberculose para o tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias, entre maio/2014 e dezembro/2017 (n=370).....	67

## Lista de Siglas

<b>AIDS</b>	<i>Acquired immuno deficiency syndrome</i> (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)
<b>ARV</b>	Antirretroviral
<b>ATVC300+</b>	Tratamento com atazanavir 300 mg, ritonavir 100 mg e
<b>RTVC100+ TL C300</b>	comprimido coformulado tenofovir 300 mg + lamivudina 300 mg
<b>AZLc450+ LPVC200</b>	Tratamento com comprimido coformulado de Zidoviduna 300 mg + lamivudina 150 mg e comprimido coformulado de lopinavir 200 mg + ritonavir 50 mg
<b>CEP</b>	Comitê de Ética em Pesquisa
<b>CESAF</b>	Componente estratégico da assistência farmacêutica
<b>CID</b>	Classificação internacional de doenças
<b>CMS</b>	Centro Municipal de Saúde
<b>CMSDC</b>	Centro Municipal de Saúde de Duque de Caxias
<b>CNS</b>	Conselho Nacional de Saúde
<b>CONEP</b>	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
<b>CPF</b>	Cadastro de pessoas físicas
<b>CTA</b>	Centro de testagem e aconselhamento
<b>DIAHV</b>	Departamento de vigilância, prevenção e controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais
<b>DST</b>	Doença sexualmente transmissível
<b>DTGC050+ TL C300</b>	Tratamento com comprimido de dolutegravir 50 mg e comprimido coformulado tenofovir 300 mg + lamivudina 300 mg
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>EUM</b>	Estudos de utilização de medicamentos
<b>HAART</b>	<i>Highly active antiretroviral therapy</i>
<b>HBV</b>	Vírus da hepatite B
<b>HIV</b>	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> (Vírus da Imunodeficiência Humana)

<b>HPV</b>	<i>Human Papiloma Virus</i> (Papilomavirus)
<b>HTLV</b>	<i>Human T-lymphotropic vírus</i> (Vírus linfotrópico da célula T humana)
<b>HV</b>	Hepatites virais
<b>IBGE</b>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
<b>IE</b>	Inibidor de entrada
<b>INI</b>	Inibidor de integrase
<b>INNTR e ITRNN</b>	Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo
<b>IO</b>	Infecção oportunista
<b>IP</b>	Inibidor de protease
<b>ISPOR</b>	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
<b>IST</b>	Infecção sexualmente transmissível
<b>ITRN</b>	Inibidor da transcriptase reversa análogo a nucleosídeo
<b>ITRNt</b>	Inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleotídeo
<b>LENAD</b>	Levantamento Nacional de Álcool e Drogas
<b>LT-CD4</b>	Linfócitos T CD4
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>ONU</b>	Organização das Nações Unidas
<b>PEP</b>	Profilaxia pós-exposição
<b>PrEP</b>	Profilaxia pré-exposição
<b>PVHIV</b>	Pessoas vivendo com HIV
<b>SAE</b>	Serviço de Atendimento Especializado
<b>SICLOM</b>	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
<b>SINAN</b>	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
<b>SMART</b>	Estudo <i>Strategies for Management of Antiretroviral Therapy</i>
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TARV</b>	Terapia/Tratamento antirretroviral
<b>TB</b>	Tuberculose
<b>TLEC300</b>	Tratamento com comprimido coformulado de tenofovir 300 mg + lamivudina 300 mg + efavirenz 600 mg

<b>TTP</b>	Tratamento para todas as pessoas
<b>UDM</b>	Unidade dispensadora de medicamento
<b>UNAIDS</b>	<i>United Nations Programme on HIV/AIDS</i> (Programa das Nações Unidas em HIV/AIDS)
<b>UPA</b>	Unidade de pronto atendimento
<b>3TCC150 +</b>	Tratamento com lamivudina 150 mg + efavirenz 600 mg +
<b>EFZC600+ TDFC300</b>	tenofovir 300 mg

## 1. INTRODUÇÃO

Em 1984 a comunidade científica e médica reconheceu o vírus da imunodeficiência humana (HIV) como base patológica da síndrome da imunodeficiência adquirida (GALLO e MONTAGNIER, 2003), a AIDS, sigla em inglês pela qual a doença é mais denominada internacionalmente. Ao longo dos anos pesquisas apontaram os mecanismos de ação e de permanência do vírus no corpo e assim indicaram um rumo no desenvolvimento de medicamentos capazes de conter a proliferação do vírus e de tal modo reduzir a depleção do sistema imunológico daqueles infectados.

Contudo, a infecção pelo HIV continua sendo um desafio para a comunidade global pela alta morbidade e mortalidade provocadas, concentradas principalmente na África subsaariana. A problemática une as nações em torno de pesquisas, ações e metas na tentativa de sua erradicação, e uma das motivações é a grande ocorrência em adultos em idade produtiva, que influencia negativamente a economia nos países (DEEKS et al., 2015).

Apesar de já termos ultrapassado 30 anos de conhecimento do vírus e de luta contra a epidemia do HIV/AIDS, o Programa das Nações Unidas em HIV/AIDS (*United Nations Programme on HIV/AIDS – UNAIDS*), em seu relatório de 2018, apresenta que no ano anterior houve cerca de 940.000 óbitos relacionados à AIDS no mundo. Apesar da redução da transmissão, ainda estamos longe de alcançar a meta de menos de 500 mil novas infecções por ano até 2020, havendo em 2017 uma incidência de 1,8 milhões de casos (UNAIDS, 2018). O relatório traz ainda que 36,9 milhões de pessoas vivem com HIV/AIDS no mundo, sendo 35,1 milhões de adultos, e que o risco de infecção é 27 vezes maior para homens que fazem sexo com homens, 23 vezes maior para usuários de drogas injetáveis, 13 vezes maior entre profissionais do sexo e 12 vezes maior entre mulheres trans.

Segundo o último boletim epidemiológico do Ministério da Saúde brasileiro, de 1980 a junho de 2018 foram identificados no país 982.129 casos de Aids concentrados nas regiões Sul (20,0%) e Sudeste (51,8%), com uma média de 40 mil novos casos por ano nos últimos cinco anos. Dos casos registrados nesses 38 anos de epidemia, 65,5% foram em homens e 34,5% em mulheres. Em 2017, a incidência foi de 37.791 casos de AIDS (BRASIL, 2018a).

A AIDS no Brasil está concentrada em indivíduos jovens de 25 a 39 anos com taxa de detecção por 100 mil habitantes maior para homens, apresentando uma razão de sexos de 22 casos em homens para cada 10 casos em mulheres. A principal via de contaminação para ambos os sexos é a sexual, com predomínio da exposição homo/bissexual, superando assim em 2017, pela primeira vez na década, a proporção de casos declarados como heterossexuais. (BRASIL, 2018a).

Somente em 2014 tornou-se compulsória a notificação da infecção pelo HIV, e esse fato influencia grandemente na análise epidemiológica das tendências da infecção no país. Em 2017, foram notificados 42.420 casos de infecção pelo HIV, concentrados em sua maioria no Sudeste (39,7%), figurando o Rio de Janeiro em segundo lugar em maior número de casos dentre os estados da região, com 4.451 casos. (BRASIL, 2018a).

De 1980 até dezembro de 2017, foram registrados 327.655 óbitos com HIV/Aids como causa básica, dos quais 58,9% na região Sudeste (BRASIL, 2018a). Em 2017, foram 11.463 óbitos notificados, com 40,5% deles no Sudeste e sendo o Rio de Janeiro o segundo estado do país dentre aqueles com os mais elevados coeficientes de mortalidade (7,8 óbitos/100.000 habitantes), atrás somente do Rio Grande do Sul (9,0 óbitos/100.000 hab.) (BRASIL, 2018a).

No ano de 2014, o UNAIDS lançou a chamada meta 90-90-90, a ser implementada a partir de 2015, ano prazo estabelecido para as metas e compromissos da Declaração Política de 2011 (UNAIDS, 2014). A meta tríplice é pareada com a agenda 2030 de objetivos para o desenvolvimento sustentável desenvolvida pela Organização das Nações Unidas (ONU) e visa ter até 2020:

- 90% de todas as pessoas vivendo com HIV sabendo de seu diagnóstico;
- 90% de todas as pessoas com infecção pelo HIV diagnosticada recebendo terapia antirretroviral ininterruptamente, e;
- 90% de todas as pessoas recebendo terapia antirretroviral com supressão viral.

Modelos matemáticos sugerem que se até 2020 a meta 90-90-90 for alcançada, será possível até o ano de 2030 o fim da epidemia de AIDS mundial. Para o UNAIDS é impossível acabar com a epidemia sem disponibilizar o tratamento do HIV para todos os infectados (UNAIDS, 2014), surgindo neste cenário além da questão política do acesso focada no papel dos Estados, o protagonismo dos usuários na gestão da sua

terapia, com extrema importância a manutenção do tratamento. Em 2017, foram apontadas mundialmente 21,7 milhões de pessoas em tratamento antirretroviral mundialmente (UNAIDS, 2018).

O comportamento do paciente frente a um tratamento medicamentoso vitalício como a terapia antirretroviral (TARV) pode comprometer o sucesso terapêutico individual. Contudo, pode também ser um dos fatores para o êxito das metas internacionais para a erradicação da epidemia. Esse comportamento pode ser mensurado por estudos de cumprimento da prescrição médica, como a pesquisa da persistência à terapia medicamentosa. A persistência pode ser conceituada como o tempo de duração (normalmente em dias) de um tratamento farmacológico, do início até a sua descontinuação (CRAMER et al., 2008).

Estudos indicam que a não persistência ao tratamento está associada a maior morbidade e mortalidade da infecção pelo HIV (BAE et al., 2011; JIMÉNEZ-GALÁN et al., 2016), ratificando a importância de manter-se continuamente em terapia sem exceder um intervalo tolerável de interrupção. Assim, a escolha pela produção de trabalhos em persistência torna-se mais racional quando tratamos da terapia antirretroviral (TARV), gerando conhecimento acerca de sua variação entre os pacientes e como isto impacta nos resultados de seu tratamento. Com essas análises podem ser conduzidas intervenções capazes de manter os pacientes na TARV, garantindo a sua efetividade (BAE et al., 2011) e reduzindo episódios de falha terapêutica e de surgimento de cepas resistentes.

Nesse cenário, é importante conhecer como se comporta a persistência ao tratamento antirretroviral; e se alguma característica dos indivíduos em TARV pode estar associada à persistência. Essas questões são norteadoras desta dissertação.

A persistência insere o tempo na avaliação do cumprimento da terapia e não é um conceito trivial. Ela varia de acordo com fatores pessoais, institucionais e estruturais ligados ao paciente como: saúde mental, abuso de substâncias, reduzido apoio social, situação de rua, estigmatização, negação do seu quadro, complexidade do regime terapêutico, entendimento da doença, relação e confiança no profissional de saúde e custo (MURPHY, et al., 2012).

No Brasil, os medicamentos antirretrovirais para controle da infecção pelo HIV são fornecidos gratuitamente e com exclusividade na rede pública de saúde, eliminando a barreira da despesa direta do medicamento para a manutenção do tratamento. Porém, outros fatores como condição de transporte, localização do serviço, disponibilidade de

tempo e obtenção de assistência médica podem ser obstáculos que gerem custos indiretos e influenciem na persistência ao tratamento.

Os locais onde ocorrem a distribuição dos antirretrovirais são chamados de Unidades Dispensadoras de Medicamento (UDM), e o controle desta dispensação e do estoque de medicamentos é feito através de um sistema nacional, o Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM).

O Município de Duque de Caxias, emancipado em 31 de dezembro de 1943, possui uma população estimada de 890.997 habitantes e em 2010 possuía índice de desenvolvimento humano municipal de 0,711. Ocupa a 18ª posição no *ranking* populacional brasileiro e a 3ª posição no estado do Rio de Janeiro, onde se localiza dentro da região de saúde Metropolitana I (IBGE, 2017). O último Boletim Epidemiológico da Secretaria de Estado de Saúde do Estado do Rio de Janeiro, publicado com dados até 2012, traz Duque de Caxias como 41º município com relação à taxa de incidência de AIDS por 100 mil habitantes (segundo o município de residência) no estado do Rio de Janeiro (RIO DE JANEIRO, 2014).

De 2017 a junho de 2018, segundo o site de indicadores do Ministério da Saúde, foram 338 casos de AIDS identificados no município, dos 6.000 totais relatados no estado do Rio de Janeiro. Com relação aos óbitos por causa básica a AIDS, dos 1.556 casos ocorridos em todo o estado, 7,7% foram em Duque de Caxias (DIAHV, 2019). Vale salientar que o boletim epidemiológico nacional cita que em 2017 o Rio de Janeiro foi um dos estados onde menos de 50% da informação sobre casos de AIDS foram oriundas do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), vindo os dados em sua maioria do Sistemas de Informação sobre Mortalidade e do Sistema de Controle de Informações Laboratoriais, apesar da recomendação da dispensação do medicamento ser vinculada à notificação compulsória nesse sistema (BRASIL, 2018a).

A área do município é de aproximadamente 467 km<sup>2</sup> divididos em quatro distritos, Duque de Caxias, Campos Elíseos, Imbariê e Xerém (IBGE, 2017), dispondo, segundo informações do *site* da prefeitura, de cerca de 74 unidades de saúde, englobando unidades básicas, unidades de saúde da família, hospitais, centros de atenção psicossocial, unidades pré-hospitalares, residências terapêuticas e centros especializados de atendimento odontológico e médico (DUQUE DE CAXIAS, 2019). Há três UDM cadastradas em seu território, porém somente duas são responsáveis pela distribuição ambulatorial de antirretrovirais, localizadas nas duas unidades de saúde em que são realizados atendimento e seguimento médico às pessoas vivendo com HIV (PVHIV), o Centro

Municipal de Saúde (1º Distrito) e a Unidade Pré-Hospitalar de Imbariê (3º distrito), distantes 27 quilômetros aproximadamente.

Comparando-se à cidade de Niterói, Duque de Caxias possui uma população com quase o dobro de habitantes e um território com aproximadamente o quádruplo de área, porém a primeira possui nove unidades dispensadoras de medicamentos antirretrovirais. Já no município do Rio de Janeiro, onde população e o território são sete e três vezes maiores, respectivamente, que em Duque de Caxias, existem 121 locais onde são dispensados antirretrovirais. Ponderando essas diferenças, podemos refletir sobre a oferta da TARV no município de Duque de Caxias, onde, ao menos sob o ponto de vista de localização, ocorre uma baixa disponibilidade, que pode ser um fator estrutural pertinente à oferta de serviços de saúde capaz de influenciar a persistência dos pacientes no tratamento.

De 2015 a 2017 a autora atuou como farmacêutica na equipe de coordenação do Programa IST/AIDS de Duque de Caxias, realizando a logística de medicamentos e insumos de prevenção para as unidades do município e auxiliando na implementação de procedimentos e fluxos na organização do atendimento aos pacientes HIV positivos e àqueles que necessitassem de profilaxia pós-exposição. Em 2018, foi convidada a integrar a equipe que formulou o fluxo de atendimento e auxiliou na implementação do atendimento de profilaxia pré-exposição (PrEP) do município. Além disso, é natural da cidade, onde viveu por 28 anos. Essas experiências e toda a sua história conduziram ao desejo de realização de um trabalho que ampliasse o conhecimento sobre o município, estimulasse a pesquisa na unidade e trouxesse uma devolutiva ao serviço do qual foi parte integrante e possui respeito e estima.

Muitos trabalhos têm demonstrado que a não-persistência aos regimes terapêuticos prescritos resultam em aumento da morbidade e da mortalidade para uma grande variedade de doenças, assim como eleva os custos do cuidado em saúde, indicando que os resultados clínicos são dependentes também de por quanto tempo os pacientes tomam os seus medicamentos (CRAMER et al., 2008).

Estudos de persistência podem fornecer informações na comparação da efetividade, duração e tolerabilidade dos esquemas modernos de antirretrovirais em grupos de pacientes. Diferenças na persistência entre grupos de pacientes diversos ou de acordo com as características destes podem prover dados capazes de gerar individualização no tratamento (LEWIS et al., 2017) e alertar profissionais sobre

possíveis causas de não-persistência, proporcionando uma interação mais focalizada nessas questões (DEZIL, 2001).

É escassa a literatura brasileira sobre persistência nos moldes de sua definição pela *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR), principalmente no tratamento do HIV. A ISPOR conduziu ao longo de três anos a revisão e discussão dos significados de “adesão” e “persistência” com o intuito de uniformizar a sua utilização e operacionalização, padronizando a literatura e assim construindo resultados que possam ser comparáveis (CRAMER et al., 2008). No entanto a persistência continua a ser suprimida, ignorada ou confundida com a adesão, conceito com propriedades diferentes.

Assim, procura-se ampliar e difundir o conhecimento no campo da persistência medicamentosa, conceito ainda pouco explorado nos estudos de utilização de medicamentos do país, para que seja possível aumentar a compreensão acerca do comportamento do usuário diante de uma terapia de longa duração, como é o caso do tratamento antirretroviral, buscando fatores que possam influenciar as diferentes condutas.

## 2. ASPECTOS CONCEITUAIS

### 2.1 O Tratamento Antirretroviral

O desenvolvimento de medicamentos capazes de conter o HIV somente foi possível após a descoberta do ciclo replicativo do vírus, consistindo o manejo terapêutico da infecção principalmente no uso de inibidores específicos de alguma etapa deste ciclo (FERREIRA; RIFFEL; SANT'ANA, 2010). Através do reconhecimento dos mecanismos pelos quais o vírus se multiplica foram identificadas macromoléculas do HIV susceptíveis à intervenção farmacológica (BRITO, 2008), que apesar de não trazer a cura é efetiva na redução da carga viral, aplacando a depleção do sistema imunológico e controlando a progressão da AIDS.

O primeiro agente antirretroviral a surgir foi a zidovudina (AZT), sintetizada em 1964 como um potencial antineoplásico por Horwitz. O análogo do nucleosídeo timidina teve atividade decepcionante para esse fim, mas em 1985 Mitsuya e Broder trabalhando em Bethesda publicaram a poderosa atividade anti-HIV do fármaco *in vitro*. Em 1986, o antirretroviral foi aprovado para uso clínico após mostrar eficácia em inibir a enzima transcriptase reversa e em 1987 foi liberada a sua comercialização para controle da infecção pelo HIV (BRODER, 2010; FLEXNER, 2012; RACHID & SCHECHTER, 2017).

Desde então outros antirretrovirais (ARV) da classe do AZT, os inibidores da enzima transcriptase reversa análogos a nucleosídeos (ITRN), e mais seis classes de medicamentos foram desenvolvidos: Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleotídeos (ITRNt), inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN), inibidores de protease (IP), inibidores de integrase (INI) e inibidores de entrada (IE) (inibidores de fusão e antagonista de CCR5) (Tabela 1).

Tabela 1 - Classes de medicamentos antirretrovirais, mecanismos de ação e fármacos disponíveis para tratamento no Brasil.

Classe		Mecanismo de ação	Fármacos no SUS
INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA	Análogos a nucleosídeos	Inibição competitiva do sítio de ação da enzima TR ao mimetizar nucleosídeos nativos utilizados na produção de DNA pró-viral, o que interrompe o alongamento da cadeia.	Abacavir Entricitabina Estavudina Lamivudina Zidovudina
	Análogo a nucleotídeo	Inibição competitiva do sítio de ação da enzima TR ao mimetizar o nucleotídeo adenosina utilizado na produção de DNA pró-viral, o que interrompe o alongamento da cadeia.	Tenofovir
INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA	Não-análogos a nucleosídeos	Ligação a uma bolsa hidrofóbica na subunidade p66 da TR, distante do seu sítio de ação, que provoca modificação estrutural da enzima reduzindo a sua atividade acentuadamente.	Efavirenz Etravirina Nevirapina
INIBIDORES DE PROTEASE		Inibem a enzima protease impedindo a clivagem da poliproteína Gag-Pol na fase de maturação do vírus, resultando em partículas virais não infecciosas.	Atazanavir Darunavir Fosamprenavir Lopinavir Ritonavir Tipranavir
INIBIDORES DE INTEGRASE		Ligam-se a integrase do vírus impedindo a transferência do DNA pró-viral aos cromossomos da célula hospedeira.	Raltegravir Dolutegravir

Tabela 1 (cont.) - Classes de medicamentos antirretrovirais, mecanismos de ação e fármacos disponíveis para tratamento no Brasil.

Classe		Mecanismo de ação	Fármacos no SUS
INIBIDORES DE ENTRADA	Antagonista de CCR5	Liga-se de modo específico e seletivo ao co-receptor CCR5 necessário para a entrada do HIV na célula.	Maraviroque
	Inibidor de Fusão	Peptídeo sintético de 36 aminoácidos que se liga a gp41 do envelope viral impedindo as alterações conformacionais necessárias a fusão das membranas viral e celular.	Enfuvirtida

Fonte: Elaborado pelo autor a partir de FLEXNER, 2012 e SAFRIN, 2014.

Segundo Piot e colaboradores (2009, apud BRODER, 2010, p. 11), a introdução de uma terapia antirretroviral efetiva mudou a percepção automática da AIDS como uma sentença de morte e ajudou a reduzir (mas não eliminar) a marginalização, violência, despejo, barreiras ao emprego, e outras formas de opressão enfrentadas pelas pessoas que se sabia ou se acreditava serem infectados pelo HIV-1.

No Brasil, utilizando como guia a última versão do “Formulário de solicitação de medicamentos” do Programa Nacional, de fevereiro de 2017, estão disponíveis para tratamento e profilaxia pós-exposição dezenove fármacos encontrados em 37 medicamentos, sendo seis apresentações coformuladas. Soma-se a este elenco a etravirina de 200 mg, incorporada ao Sistema Único de Saúde em março de 2017 e um outro fármaco disponível em apresentação coformulada inserido para o uso em protocolo de profilaxia pré-exposição, a entricitabina, encontrada em comprimidos dose fixa combinada com tenofovir, medicamento conhecido como Truvada®.

Schilkowsky (2017, p. 31) resumiu em seis períodos a história do tratamento da AIDS:

De 1982 a 1986, era pré-tratamento, na qual a doença seguia seu curso natural, sem intervenções terapêuticas específicas; de 1987 a 1991, era da monoterapia, na qual havia apenas um ARV disponível, da classe dos ITRN; de 1992 a 1995, era da terapia dupla, com a combinação de dois ITRN; de 1996 a 2002, era da terapia antirretroviral altamente ativa ou era HAART (do inglês *Highly Active*

*Antiretroviral Therapy*), caracterizada por tratamento eficaz com a combinação de três ou mais ARV, incluindo um IP ou um INNTR; 2003 a 2007, era da terapia de resgate para os pacientes em falha terapêutica, com o surgimento de inibidores de fusão e inibidores da integrase; e, de 2008 em diante, era do tratamento como prevenção, período em que surgem as evidências de que os ARV reduzem a transmissão do HIV, sendo seu uso ampliado inicialmente como profilaxia pré e pós exposição e, posteriormente, a indicação do tratamento como prevenção.

Em novembro de 1996 a Lei Federal 9.313 garantiu o acesso gratuito aos medicamentos antirretrovirais no Brasil a todos os portadores de HIV e doentes de AIDS. Estes medicamentos são considerados componentes estratégicos do bloco de financiamento da Assistência Farmacêutica (CESAF) no país, com aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde, segundo a Portaria 204 GM/MS 29 de janeiro de 2007. Portanto, sua distribuição é realizada somente pela rede pública de saúde, não havendo comercialização no mercado privado de farmácias e drogarias, e sua utilização é norteadada por documentos chamados Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, atualizados regularmente pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2017a).

Os protocolos clínicos seguem os padrões internacionalmente aceitos de cuidados para as pessoas com HIV (LUZ, 2016), desta maneira estão em constante revisão, e vem sofrendo uma evolução desde o início da era do tratamento, principalmente no que tange ao momento de se iniciar a terapia antirretroviral (TARV) e os medicamentos de primeira linha a serem utilizados. Atualmente o protocolo brasileiro preconiza início imediato da TARV para todos os indivíduos diagnosticados com HIV, é o “testar e tratar”, e os três medicamentos da primeira linha de tratamento do esquema HAART para adultos são dolutegravir 50 mg (INI), tenofovir 300 mg (ITRNt) e lamivudina 300 mg (ITRN), os dois últimos distribuídos em uma apresentação coformulada, todos com administração oral conjunta uma vez ao dia (BRASIL, 2017b).

Esquemas alternativos podem ser escolhidos caso haja contraindicação do uso de algum dos fármacos do esquema preferencial, ou dependendo de alguma condição clínica do paciente ao iniciar a TARV (Tabela 2). Apesar das alternativas já indicadas nos protocolos, nos casos de gravidez, coinfeção tuberculose-HIV e infecção em crianças é recomendada a genotipagem viral anteriormente ao início do tratamento, para o seu

ajuste. Um outro caso em que a genotipagem é aconselhada é a infecção de pessoas pelos parceiros que já façam uso de antirretrovirais (BRASIL, 2017b).

Tabela 2 – Alternativas de tratamento para início da TARV em adultos.

Situação	Conduta terapêutica	Observação
Coinfecção Tuberculose-HIV sem critérios de gravidade	<p>Tenofovir/Lamivudina/Efavirenz 300mg/300mg/600mg 1x/dia Comprimido em dose fixa combinada</p>	<p>Concluído o tratamento completo para tuberculose, poderá ser feita a mudança do efavirenz para dolutegravir.</p>
<p>Gestação ou Coinfecção Tuberculose-HIV com um ou mais dos critérios de gravidade abaixo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CD4+ &lt;100 céls/mm<sup>3</sup>;</li> <li>• Presença de outra infecção oportunista;</li> <li>• Necessidade de internação hospitalar/ doença grave;</li> <li>• Tuberculose disseminada</li> </ul>	<p>Tenofovir /Lamivudina (300mg/300mg) 1x/dia Comprimido em dose fixa combinada + Raltegravir 400mg 12/12h</p>	<p>Concluído a gestação ou o tratamento completo de tuberculose, deverá ser feita a mudança do raltegravir para dolutegravir em até 3 meses.</p>
<p>Intolerância ou contraindicação ao dolutegravir: Não recomendado em PVHIV em uso de fenitoína, fenobarbital, oxycarbamazepina e carbamazepina.</p>	<p>-----</p>	<p>-----</p>

Tabela 2 – (cont.) Alternativas de tratamento para início da TARV em adultos.

<b>Situação</b>	<b>Conduta terapêutica</b>	<b>Observação</b>
Contraindicação ao Tenofovir: Pacientes com disfunção renal pré-existente ou insuficiência renal. Uso com precaução em pacientes com osteoporose/osteopenia, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus não controladas.	Se teste HLA-B*5701 negativo, substituir por abacavir; Se teste HLA-B*5701 positivo ou intolerância ao abacavir, substituir por zidovudina	HLA-B*5701 é um alelo do DNA que está fortemente ligado à reação de hipersensibilidade ao abacavir.
Intolerância ao efavirenz na coinfeção Tuberculose-HIV	Substituir efavirenz por Raltegravir	-----

Fonte: Adaptador pelo autor a partir de BRASIL (2017c).

O início precoce da TARV, independente da contagem de linfócitos T CD4 e da presença de sintomas, é recomendado baseado nos estudos que mostram a redução de morbimortalidade, o impacto na redução de tuberculose (principal causa de óbito em PVHIV no Brasil e no mundo), a disponibilidade de opções terapêuticas mais cômodas e bem toleradas e as evidências da não transmissão por indivíduos com carga viral indetectável, alcançada aproximadamente em seis meses de tratamento (BRASIL, 2017b).

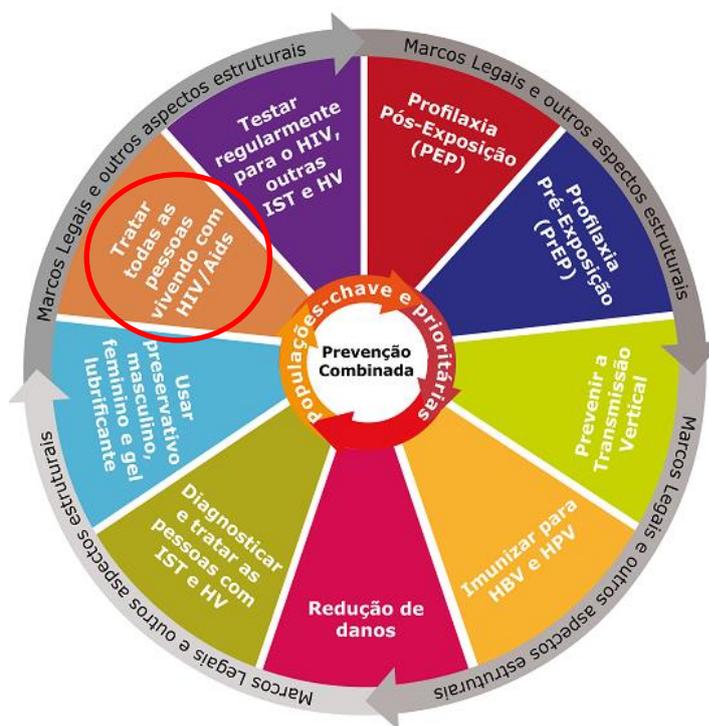
## **2.2 De terapia à forma de prevenção: a prevenção combinada**

A possibilidade de redução da difusão do vírus HIV a partir da indetecção da carga viral dos indivíduos infectados tornou a TARV uma das estratégias de prevenção adotadas. O “tratamento para todas as pessoas” (TTP) insere a TARV na chamada prevenção combinada (Figura 1) que é o uso combinado de intervenções biomédicas (redução de risco à exposição), comportamentais (foco no comportamento do indivíduo

para evitar situações de risco) e estruturais (buscam modificar as causas estruturais centrais dos riscos e das vulnerabilidades, remetendo às causas sociais) aplicadas no nível dos indivíduos, de suas relações e dos grupos sociais a que pertencem, mediante ações que levem em consideração suas necessidades e especificidades e as formas de transmissão do vírus (BRASIL, 2017c).

O TTP preconiza que com a utilização regular de antirretrovirais pelas PVHIV há a garantia da manutenção de baixos níveis séricos de carga viral, que estão associados também a menores concentrações nas secreções genitais, e assim gera uma redução dos eventos de transmissão; é o tratamento como prevenção (BRASIL, 2017b).

Figura 1 - Mandala de Prevenção Combinada indicando o tratamento medicamentoso como estratégia para redução da transmissão do HIV.



Nota: HBV – Vírus da hepatite B; HPV – Papilomavírus; HV - hepatites virais; IST - Infecção sexualmente transmissível. Fonte: Adaptado de <http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/previna-se>

As intervenções baseadas em ARV são parte do grupo das intervenções biomédicas, aquelas que estão focadas na redução do risco à exposição ao HIV, com ações que impedem a transmissão após o contato entre pessoas com o vírus e outras que não o possuem. Existem três estratégias aplicadas neste sentido: o tratamento para todas as pessoas, já citado; a profilaxia pré-exposição (PrEP); e a profilaxia pós-exposição (PEP). Essas três têm o medicamento como essência e acentuam a importância dos

antirretrovirais e de sua relação com o indivíduo na contenção da epidemia pelo HIV (BRASIL, 2017c).

A tática “testar e tratar” é a base do TTP e ancorou-se em um modelo matemático desenvolvido por cinco pesquisadores da OMS que utilizaram dados da África do Sul para criarem cenários prospectivos em uma epidemia generalizada. Esse modelo concluiu que testar todas as pessoas daquele país com mais de 15 anos e dar início imediato à TARV em todas aquelas positivas resultaria em uma redução nos índices de incidência de 1% ao ano para 0,05% ao ano. Mantidas essas taxas, a estratégia de testar e tratar levaria à eliminação dos níveis epidêmicos da AIDS em meio século, residindo aqui a origem do 90-90-90 (BRASIL, 2017c).

Entre 2014 e 2017 observou-se que após a implementação do protocolo “testar e tratar” houve uma queda de 15,8% na taxa de mortalidade padronizada (BRASIL, 2018), demonstrando, apesar do curto tempo de observação, a influência do tratamento na redução de mortalidade.

Apesar dos reconhecidos efeitos positivos do início precoce da TARV no curso da infecção pelo HIV, como a regressão de manifestações clínicas e melhora na qualidade de vida das PVHIV (BARROSO et al., 2006), é preciso pensar no impacto de iniciá-la imediatamente, principalmente quanto a interação do indivíduo com o tratamento de longa duração. Sendo assim, é preconizado também que o paciente compreenda a razão para o início do tratamento, os riscos e benefícios, a importância da adesão e que alterações clínicas e laboratoriais atribuíveis ao uso dos medicamentos podem vir a ocorrer. O indivíduo deve estar motivado e preparado para o tratamento, pois uma vez iniciada não se deve interromper a TARV (BRASIL, 2017b; RACHID & SCHECHTER, 2017), especialmente pelo alto risco de falha virológica e ocorrência de mutações virais.

### **2.3 Estudos de Utilização de Medicamentos e a Persistência ao tratamento**

Os medicamentos se converteram em elementos de primeira ordem que constituem ferramentas poderosas para mitigar o sofrimento humano. Ao alcançar papel central na clínica, deixaram de ser considerados mero recurso terapêutico, representando boa parcela dos gastos públicos com saúde. Eles produzem curas, prolongam a vida e retardam o surgimento de complicações associadas a doenças, facilitando o convívio entre

o indivíduo e sua enfermidade (LEITE; VIEIRA; VEBER, 2008; MELO; RIBEIRO; STORPIRTIS, 2006).

Dados relativos ao consumo de medicamentos possibilitam a aplicação da farmacoeconomia e da farmacoepidemiologia como meio de combate à utilização inadequada e a gastos desnecessários, tão importante em cenários de crise econômica que limita recursos e afeta diretamente programas relacionados à saúde, principalmente no que tange à aquisição de medicamentos (MELO; RIBEIRO; STORPIRTIS, 2006).

Para a obtenção de tais dados pode-se lançar mão dos Estudos de Utilização de Medicamentos (EUM), passíveis de execução em todos os contextos onde há o consumo de medicamentos (CASTRO, 2000) e que englobam segundo Crozara (2011, apud MELO; RIBEIRO; STORPIRTIS, 2006, p. 481): estudos de oferta de medicamentos; estudos quantitativos de consumo de medicamentos; estudos qualitativos sobre a qualidade da prescrição; estudos sobre hábitos de prescrição médica; estudos de cumprimento da prescrição médica; vigilância orientada a problemas específicos; planejamento; orçamento; estudos para avaliar o impacto de intervenções específicas.

Os EUM são capazes de detectar reações adversas, ineficácia do tratamento e efeitos colaterais, bem como descrever: o desenvolvimento da terapêutica nas várias esferas da assistência; como se efetiva a demanda e a oferta; e as possibilidades de ocorrência de abuso, mau uso, subuso e uso incorreto de medicamentos. Podemos ainda através deles delinear: o uso dos medicamentos entre os diferentes grupos populacionais; as tendências comparadas de consumo de diferentes produtos; a qualidade farmacêutica, farmacológica e também terapêutica dos fármacos mais empregados; os critérios técnicos de utilização de medicamentos; e o grau de informação do paciente sobre sua enfermidade e sobre os efeitos da medicação (CASTRO, 2000; MELO; RIBEIRO; STORPIRTIS, 2006).

No contexto da saúde pública, essas pesquisas nascem de preocupações sanitárias e procuram gerar informações que possam ser usadas para transformar positivamente a realidade observada. Eles levam em consideração a importância de um maior conhecimento das relações dinâmicas entre medicamento/indivíduo e medicamentos/população, permitindo propor ou discutir estratégias de intervenção. Com os EUM podem-se obter mais e melhores informações sobre o papel desempenhado pelos medicamentos na sociedade, formando uma base de conhecimento médico-social e econômica capaz de auxiliar nas decisões em nível macro (como na regulamentação e orientação no campo da política de medicamentos) e em nível micro (na geração de

intervenções educativas na ponta dos serviços de saúde, por exemplo) (CASTRO, 2000; MELO; RIBEIRO; STORPIRTIS, 2006).

Seguindo a trilha dos estudos de cumprimento da prescrição médica, percebemos que desde Hipócrates os médicos estão constantemente preocupados acerca do comportamento dos pacientes frente a uma terapia prescrita (DEZII, 2001), principalmente se eles a adotam como recomendado. Ao longo dos séculos, houve uma transição epidemiológica mundial nos padrões de morte, morbidade e invalidez, caracterizada principalmente pela modificação do perfil de saúde da população, com a substituição das doenças transmissíveis por doenças crônico-degenerativas não-transmissíveis e suas complicações (SCHRAMM et al., 2004), que por demandarem tratamentos medicamentosos contínuos ampliaram a necessidade do seguimento farmacoterapêutico correto. Ademais, o surgimento da resistência aos antimicrobianos por uso inadequado expandiu para as doenças transmissíveis a mesma preocupação.

Os estudos de persistência à terapia medicamentosa despontam neste contexto de investigação do *medication-taking behavior* em condições crônicas, que em tradução livre é o comportamento do paciente ao tomar um medicamento, ou seja, a sua conduta frente a uma prescrição médica. A persistência é um termo construído baseado na crença do paciente sobre a eficácia do tratamento, a gravidade de sua enfermidade e na capacidade do seu controle com os medicamentos (CRAMER et al., 2008). Em 2008, a *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR), após três anos de revisões internacionais e discussões de um grupo de trabalho, definiu a persistência como o tempo de duração de um tratamento farmacológico do início até a sua descontinuação (CRAMER et al., 2008; JUDAY et al., 2011).

Por definição a persistência é expressa unicamente como uma função de tempo, tratando-se do número de dias ou meses de manutenção do tratamento sem que seja excedido um “intervalo tolerável”<sup>1</sup> de interrupção (CRAMER et al., 2008). Pelo fato da persistência enfatizar a ideia de terapia contínua, um intervalo tolerável de interrupção deve ser preestabelecido em qualquer avaliação, sendo esse o máximo de doses consecutivas que o paciente pode perder sem acarretar consequências clínicas negativas (BAE et al., 2011; CRAMER et al., 2008; JUDAY et al., 2011). Se um paciente descontinuou o tratamento excedendo o intervalo tolerável, ele/ela não é mais persistente.

---

<sup>1</sup> Traduzido do inglês *Permissible gap*.

A investigação da persistência pode ser operacionalizada em análises prospectivas ou retrospectivas, determinando o início do tratamento (ou um ponto no tempo durante o tratamento crônico) até um ponto demarcado como o fim do período de observação (CRAMER et al., 2008), porém bases de dados retrospectivas vêm cada vez mais sendo utilizadas para descrever a persistência em uma variedade de doenças (PETERSON et al., 2007).

Segundo Peterson e colaboradores (2007), os três principais desenhos de estudo na pesquisa da persistência são: estudos exploratórios, descritivos e analíticos. Um estudo exploratório de persistência medicamentosa não envolve teste de hipótese e geralmente é de natureza qualitativa. Já os estudos descritivos podem empregar métodos qualitativos ou quantitativos para descrever os padrões de uso de medicação da população. Por último, um estudo analítico é desenhado para investigar a relação entre persistência e outras variáveis, sendo cruciais para explicar a associação entre as variáveis estudadas.

Dada a dificuldade de observar-se diretamente a medicação do paciente ambulatorial e o custo de exames laboratoriais para checagem dos níveis de fármacos no sangue, muitos outros métodos foram desenvolvidos para a determinação da persistência, incluindo contagem de comprimidos, monitoramento eletrônico de abertura do frasco, auto-relato do paciente, análise do reabastecimento/retirada de medicamentos na farmácia e análise dos registros médicos, cada método com seus benefícios e suas fragilidades, sendo a principal o fato de nenhum desses realmente determinar se o paciente ingeriu o medicamento (BAE et al., 2011; MURPHY, et al., 2012).

A observação direta e o monitoramento eletrônico possuem a vantagem de produzir dados com maior proximidade do tempo de ocorrência e da realidade, trazendo maior clareza à investigação. Todavia são estudos mais caros e demorados, sobretudo por em sua maioria serem prospectivos; muitas vezes se justificam pela incapacidade da obtenção de dados tão acurados em análises retrospectivas (BAE et al., 2011).

Os registros farmacêuticos de retirada de medicamentos podem ser obtidos sem muita dificuldade e com menor custo e esforço em comparação com outros métodos. Apesar desses dados não possuírem detalhes suficientes para medir adequadamente a persistência do paciente (não conseguem medir com precisão pequenos intervalos no tratamento ou responder por que um regime não é mais persistente) geralmente são satisfatórios para medir a persistência do regime *per se*. Podem fornecer informações cruciais sobre a disposição do paciente em cumprir a terapia medicamentosa, porque embora a análise desta informação não revele se um comprimido está realmente sendo

ingerido, pode-se razoavelmente assumir que os pacientes não continuariam a retirar o medicamento sem a intenção de seguir o tratamento. (BAE et al., 2011; DEZII, 2001; MURPHY, et al., 2012).

O conceito de persistência pode ser utilizado para uma variedade de situações além das terapias medicamentosas, como recomendações de dietas e mudança de hábitos de vida (BAE et al., 2011) e seus dados podem constituir a base para o estabelecimento de programas de educação, adesão e/ou monitoramento de pacientes, focados a populações de específicas.

### 2.3.1 A PERSISTÊNCIA NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO HIV

Os avanços na terapia antirretroviral (TARV) melhoraram significativamente o prognóstico e a qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV/AIDS, tornando uma doença inevitavelmente fatal em uma condição médica crônica. Contudo, a manutenção na TARV, que até o presente é um tratamento contínuo que requer doses diárias, é um componente essencial para o seu sucesso (JARRIN et al., 2013; WOHL et al., 2017). A persistência é especialmente desafiadora quando o paciente se encontra em condições crônicas assintomáticas que se estendem por anos, como a fase de latência clínica da infecção pelo HIV, em que os efeitos adversos e as complicações da terapia medicamentosa são vivenciados imediatamente, e os benefícios para a saúde do tratamento são praticamente imperceptíveis (YOUN et al., 2017).

O ensaio inglês SMART (*Strategies for Management of Antiretroviral Therapy*) ao randomizar participantes para descontinuar a TARV até um nível de células CD4 pré-estabelecido, obteve como resultado o aumento da morbidade e da mortalidade relacionadas e não relacionadas ao HIV, comparando-se com aqueles que prosseguiram o tratamento continuamente. Esses achados enfatizam mais do que nunca que manter-se na terapia é primordial (BAE et al., 2011).

Apesar de ser um aspecto importante, a persistência ao tratamento medicamentoso é pouco reconhecida, especialmente para o HIV, pois nas pesquisas iniciais após o surgimento dos antirretrovirais, e até hoje, muita atenção foi dada ao manejo da adesão, um outro conceito do *medication-taking behavior* definido como o grau ou a extensão do cumprimento em relação ao tratamento prescrito dia-a-dia com respeito ao horário, dose e frequência (BAE et al., 2011; CRAMER et al., 2008).

Nos primeiros anos da epidemia de HIV/AIDS os regimes terapêuticos eram complicados, com grande quantidade de comprimidos por dia (a ingestão de mais de 20 comprimidos diariamente era requerida), horários complexos e medicamentos com baixa barreira genética a resistência, assim a adesão possuía papel principal no êxito do tratamento. No cenário atual, pós o surgimento de novos medicamentos antirretrovirais com maior barreira genética e longos tempos de meia-vida, perturbações na adesão deixaram de ser decisivas na predição dos resultados clínicos (BAE et al., 2011; RAFFI et al., 2015). Ademais houve a simplificação da terapia, com o desenvolvimento de medicamentos coformulados que permitiram regimes de um único comprimido por dia com o objetivo de reduzir a quantidade de comprimidos, melhorar a qualidade de vida e a adesão, minimizar toxicidade a curto e longo prazos, reduzir o risco de falha virológica, preservar futuras opções de tratamento e reduzir a progressão da doença (JIMÉNEZ-GALÁN et al., 2016).

Adesão e persistência são conceitos complementares inter-relacionados, e ambos medem a extensão com que o paciente aceita as recomendações dos profissionais de saúde, diferindo na dimensão que é avaliada em cada um (BAE et al., 2011).

A curta duração da TARV ou a não-persistência, é associada com altas taxas de falha virológica, desenvolvimento de mutações virais que conferem resistência medicamentosa, e aumento da morbimortalidade, ao passo que a manutenção do tratamento retarda o desenvolvimento de condições ligadas ao HIV e evita a prescrição de esquemas mais complexos (BAE et al., 2011; MURPHY et al., 2012). A falha virológica prejudica a recuperação imunológica, aumenta o risco de progressão da doença e leva à emergência de cepas resistentes aos ARV. A supressão parcial e a manutenção de carga viral detectável, mesmo em níveis baixos, levam ao acúmulo de mutações que conferem resistência não só aos medicamentos em uso, mas também a outros da mesma classe, o que, conseqüentemente, resulta em perda de opções terapêuticas (BRASIL, 2017b).

A persistência, ao contrário da adesão, não foi estudada extensamente, mas pesquisas mostram que a interrupção e descontinuação do tratamento está associada com resistência antirretroviral e aumento da mortalidade (MURPHY et al., 2012). Poucos são os dados existentes sobre persistência à TARV, mas o conceito vem sendo adotado como uma inovação para avaliar o comportamento do paciente frente ao tratamento de HIV, com ênfase na continuidade do regime e do paciente (ING et al., 2013).

O intervalo tolerável sem tratamento vem sendo amplamente discutido na terapia antirretroviral e há divergências entre os estudos quanto ao tempo que se deve aguardar para efetivamente classificar o paciente como não-persistente. Estudos retrospectivos têm demonstrado que interrupções no tratamento maiores que 2-4 dias, assim como pausas maiores que 48 horas que se repetem, estão relacionados com o desenvolvimento de resistência aos medicamentos e a falha terapêutica. Esses dados indicam que o intervalo tolerável pode ser menor que 2 dias, e que a frequência das pausas pode ser um fator preocupante nos resultados clínicos (ING et al., 2013). Contudo, Lima (2017) considerou 365 dias para indicar um paciente como não-persistente no seu estudo realizado no Centro de Referência DST/Aids de Campinas, para analisar os fatores associados ao abandono do seguimento e do tratamento antirretroviral, no intuito de não incluir erroneamente o paciente no estudo.

Chi et al. (2011) após analisar 111 serviços de várias partes do mundo a fim de estabelecer uma definição universal de abandono de seguimento e tratamento concluiu que 180 dias ou mais de ausência do paciente no serviço de saúde é associado a menos risco de erro na definição de perda. Youn e colaboradores (2017), utilizando um intervalo tolerável de 90 dias mais metade do número de dias do suprimento da última dispensação, conduziu uma coorte retrospectiva a fim de examinar a persistência ao tratamento antirretroviral ao longo de 10 anos em 14 estados dos Estados Unidos, encontrando um aumento dessa nos anos. Ao comparar a persistência à terapia anti-hipertensiva, antidislipidêmica e hipoglicemiante em dois grupos, HIV e não-HIV, o estudo concluiu que os pacientes em TARV tiveram melhores taxas de persistência no tratamento das comorbidades que aqueles pacientes não-HIV.

Já Juday et al. (2011), utilizou como intervalo tolerável 90 dias em sua análise retrospectiva de 5 anos da persistência à TARV de pacientes com seguros particulares englobando 75 planos de saúde nos Estados Unidos. O intervalo tolerável de 90 dias é muito utilizado nos estudos de persistência medicamentosa quando fornecida por banco de dados de dispensação das farmácias (YOUN et al., 2017), dado corroborado também por Dezii (2001) que considera o prazo razoável nos estudos de investigação da persistência. Importante salientar que os 90 dias começam a contar após a data provável de retorno do paciente, em que supostamente os medicamentos de uma retirada para 30 dias de tratamento tenham acabado. Segundo o protocolo brasileiro são considerados casos de abandono de tratamento aqueles em que os pacientes que não retornam à unidade

de saúde de retirada de medicamentos por um período igual ou superior a 90 dias contados após o período de cobertura da última dispensação (BRASIL, 2010).

Características do paciente, do regime medicamentoso e do serviço de saúde são apontados por Bae et al. (2011) como impactantes na persistência. Os fatores relativos ao paciente capazes de reduzir a persistência segundo estudos são o sexo feminino, alta carga viral inicial, desordens mentais, ser homem que faz sexo com homem, depressão, hospitalização, uso de medicina alternativa, idade mais jovem, raça/etnia negra ou minoritária, encarceramento, baixa contagem de CD4 inicial, uso de substâncias psicoativas, baixo peso e baixa cobertura médica (BAE et al., 2011).

Reações adversas e falha do tratamento são as duas razões ligadas ao regime medicamentoso que influenciam na persistência. Também são apontados como motivações para a não persistência precoce neste grupo o maior número de medicamentos no esquema e a uma dosagem mais frequente. Em países onde o medicamento não é subsidiado pelo governo, como naqueles ditos desenvolvidos, o alto custo é mais um dos fatores apontados como determinante da descontinuidade do tratamento (BAE et al., 2011; JUDAY et al., 2011).

Por último, os elementos ligados ao serviço de saúde influenciam na persistência, como a organização do cuidado e até do serviço de farmácia. A frequência com que o médico escolhe acompanhar o paciente pode influenciar a persistência, principalmente se esta frequência for determinada pelos seguros saúde. Obrigatoriedade de autorização prévia para troca de tratamento, copagamentos e necessidade de investimento dos recursos pessoais do paciente antes de receberem o benefício de seus seguros saúde são outros fatos que influenciam a persistência (BAE et al., 2011).

No Brasil, as principais causas de abandono de tratamento são: eventos adversos e/ou toxicidades; depressão e outros transtornos psiquiátricos; uso abusivo de álcool e/ou drogas recreacionais; dificuldades socioeconômicas; falta de expectativa de término de tratamento; ausência de sintomas que justifiquem a terapia (cultura médica curativa e não preventiva); falta de entendimento da evolução natural da infecção e dos objetivos da terapia; crenças religiosas e sobrevalorização de terapias alternativas excludentes em relação aos antirretrovirais (BRASIL, 2010).

Os estudos de persistência têm sido muito utilizados na comparação de regimes terapêuticos diferentes e na tentativa de selecionar causalidades para a descontinuação da TARV, tão danosa por prejudicar o tratamento do próprio paciente e por aumentar o risco da chegada de uma cepa de vírus resistente para a comunidade (BAE et al., 2011).

### **3. O SERVIÇO DE ATENDIMENTO ESPECIALIZADO EM DUQUE DE CAXIAS**

O Centro Municipal de Saúde de Duque de Caxias (CMSDC) se localiza na região central do 1º distrito da cidade e no seu entorno se localizam o Hospital Infantil Ismélia da Silveira e a Unidade de pronto-atendimento (UPA) Walter Garcia. Como unidade dispensadora de medicamentos (UDM) concentra cerca de 90,8% das 3.889 PVHIV em tratamento no município cadastradas no serviço de farmácia desta unidade para a retirada de seus medicamentos, apesar de haver a UDM no distrito de Imbariê.

Não é claro o motivo para a preferência pelo CMSDC, contudo os profissionais relatam que ela perpassa muitas vezes pela questão dos transportes, pois por estar no bairro Centro do município há grande oferta de linhas de ônibus que circulam pelos diferentes distritos e acessam as proximidades do referido posto de saúde. Sendo assim, o acesso é facilitado mesmo que a distância de sua residência seja maior.

A unidade de saúde CMSDC possui serviços de baixa e média complexidade, abarcando os mais diversos programas e serviços de saúde como: Tisiologia (para o tratamento da tuberculose), planejamento familiar, programa antitabagismo, hipertensão, diabetes, aplicação de vacinas, atendimento ambulatorial a saúde mental, etc. Dentre os muitos serviços oferecidos é o principal local onde ocorre o atendimento e seguimento médico público de pacientes HIV positivos na rede, sendo o único com acompanhamento de gestantes e que conta com Serviço de Atendimento Especializado (SAE) infantil.

Atualmente, o Serviço de Atendimento Especializado (SAE) adulto da unidade funciona de segunda a sexta no horário de 07:00 às 17:00h, e sua equipe é composta por cinco médicos infectologistas, dois ginecologistas, dois assistentes sociais e dois enfermeiros, que cumprem carga horária em escalas nos diferentes dias e horários. Um assistente administrativo diarista e um técnico de enfermagem plantonista compõem ainda a equipe diária que atende, além de PVHIV, casos de hepatites virais, infecções sexualmente transmissíveis e dão continuidade ao seguimento das profilaxias pós-exposição ao vírus HIV iniciadas nos serviços de emergência do município.

O diagnóstico da infecção na unidade fica a cargo do Centro de Testagem e Aconselhamento (CTA), que atende através de demanda espontânea a procura para diagnósticos de HIV, sífilis, Hepatites B e C. Após diagnosticado através de testagem rápida, o paciente é encaminhado ao SAE onde inicialmente passará por anamnese da

enfermagem, aconselhamento com assistente social e consulta médica. O acompanhamento inicial ocorre com marcação do retorno do paciente em 1 mês, em seguida é preconizado o comparecimento ao infectologista duas vezes ao ano, a não ser em caso de intercorrência.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo Geral**

A pesquisa objetiva estudar a persistência à terapia antirretroviral (TARV) em uma unidade dispensadora de medicamentos (UDM) do município de Duque de Caxias.

### **4.2 Objetivos específicos**

- Traçar um perfil de persistência ao tratamento antirretroviral no decorrer do tempo;
- Investigar fatores sociodemográficos e clínicos associados à não-persistência.

## 5. METODOLOGIA

### 5.1 Desenho do estudo

Para atender aos objetivos elencados realizou-se um estudo retrospectivo com dados secundários longitudinais de pacientes cadastrados para a retirada de seus medicamentos na UDM “Duque de Caxias- Centro Municipal de Saúde”. Foram *incluídos* pacientes virgens de tratamento com data de cadastro no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) entre maio de 2014 e junho de 2017, totalizando 44 meses de observação; e *excluídos* os menores de 18 anos no início do tratamento e os pacientes com o seguimento médico fora do Serviço de Atendimento Especializado (SAE) da unidade, observado através da existência de número de prontuário no cadastro SICLOM, pois considerou-se importante o acesso às informações do documento de prontuário do paciente pela incompletude dos cadastros no SICLOM.

O ano de 2014 foi escolhido para início da observação pela ocorrência da consolidação do protocolo “testar e tratar” adotado no Brasil a partir do fim de 2013, onde havia a recomendação de início imediato da TARV para o paciente diagnosticado, independente do seu estado imunológico quantificado pela taxa de linfócitos CD4.

Já maio foi selecionado para começo da investigação pela indisponibilidade dos dados de dispensação anteriores a esse mês quando acessado o SICLOM através do *login* da pesquisadora. Mesmo podendo solicitar o banco de dispensação complementar de janeiro a abril de 2014 para o Ministério da Saúde, optou-se por trabalhar com informações de dispensação as quais se tivesse acesso direto, para facilitar possíveis correções ou resolução de dúvidas que ocorressem.

A escolha de finalização da observação em dezembro de 2017 se deu pela necessidade de avançar com as outras etapas de construção do trabalho, sendo acrescentadas no estudo pessoas cadastradas ao longo dos quatro anos até o limite de junho de 2017 para que o mínimo de seis meses de seguimento fosse dado a todos os indivíduos.

Os dados de interesse para a investigação dos fatores que pudessem estar associados à persistência foram coletados em dois momentos: primeiramente através do cadastro no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM); e após, na consulta ao prontuário do paciente. Quando ocorria divergência da informação entre

SICLOM e prontuário respeitou-se a hierarquia de informação de maior importância dos dados constantes no prontuário.

O Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) é uma plataforma nacional *online* com duas interfaces, a gerencial e a logística, essa última também conhecida como “operacional”, pois é nela que ocorre o controle de distribuição nas unidades. O sistema foi criado com o objetivo de executar o gerenciamento logístico dos antirretrovirais das unidades e para que através dele o Ministério da Saúde se mantenha atualizado em relação ao fornecimento de medicamentos aos pacientes no país. O objetivo é que todas as unidades de saúde do Brasil que tenham medicamentos antirretrovirais possuam cadastro no SICLOM, sendo o acesso através de *login* e senha próprios dos trabalhadores dessas localidades. As informações são utilizadas para o controle dos estoques e da distribuição dos antirretrovirais e para a obtenção de informações clínico-laboratoriais dos pacientes e de uso de diferentes esquemas terapêuticos (DIAHV, 2017).

## **5.2 População do estudo e amostra**

O relatório de pacientes cadastrados gerado no SICLOM indicava, em novembro de 2018, que 3.485 pacientes retiravam seus medicamentos na UDM “Duque de Caxias - Centro Municipal de Saúde”. Considerando-se o critério de inclusão de cadastro para início de tratamento entre maio/2014 e junho/2017 e os critérios de exclusão para menores de 18 anos e pacientes sem o seguimento médico na unidade (observado através da informação de número de prontuário no SICLOM), a população restante foi de 729 usuários ativos no SICLOM.

### **5.2.1 CÁLCULO AMOSTRAL**

A partir do levantamento de informações das 729 pessoas que constituem a população de pesquisa foram registrados a data de nascimento, o sexo, a data de inclusão, a idade no cadastro e a data da última dispensa. Com a data de nascimento foi feita a divisão do grupo em cinco classes de idade utilizando-se como referência a idade em 31/03/2018, segundo Tabela 3, a seguir:

Tabela 3 – Distribuição por sexo e idade da população de pesquisa.

CLASSE DE IDADE EM 31/03/2018	TOTAL	SEXO	
		Feminino	Masculino
<b>Total</b>	729	262	467
<b>18 a 29 anos</b>	190	44	146
<b>30 a 39 anos</b>	222	76	146
<b>40 a 49 anos</b>	170	72	98
<b>50 a 59 anos</b>	96	45	51
<b>60 anos ou mais</b>	51	25	26

Observou-se inicialmente que cerca de 64,1% da população era constituída pelo sexo masculino e 56,5% tinha menos de 40 anos, assim, para assegurar que a amostra representasse adequadamente a distribuição da população de pesquisa por sexo e idade, optou-se pela estratificação por sexo de classe de idade.

Considerando os objetivos do trabalho, inexistia informação no cadastro de seleção que pudesse ser usada na determinação do tamanho amostral. Diante disto, optou-se por calcular um tamanho de amostra que assegurasse a estimação com precisão controlada de uma proporção mínima, o que garantiria que todas as proporções maiores que a mínima seriam estimadas com erros inferiores ao fixado. Assim, fixou-se uma proporção mínima de 4% ( $P_{\min} = 0,04$ ) com um erro relativo de 50% ( $d_r = 0,5$ ) e nível de significância de 95%, o que assegurava que proporções de 4% estivessem contidas em um intervalo de variação de 2% a 6%.

Segundo Cochran (1977), uma amostra aleatória simples ( $n_{AAS}$ ) para estimar  $P_{\min}$  com erro relativo  $d_r$  e confiança dada por  $z_{\alpha/2}$  é calculada segundo a expressão 1 abaixo:

$$n_{AAS} = \frac{z_{\alpha/2}^2}{d_r^2} \times \frac{1 - P_{\min}}{P_{\min}} \quad (1)$$

Aplicando-se à população da pesquisa:

$$n_{AAS} = \frac{z_{\alpha/2}^2}{d_r^2} \times \frac{1 - P_{\min}}{P_{\min}} = \frac{1,96^2}{0,5^2} \times \frac{1 - 0,04}{0,04} = 369$$

Como o objetivo da estratificação é assegurar na amostra as mesmas proporções da população de pesquisa, decidiu-se utilizar uma alocação proporcional, de modo que o tamanho da amostra por estrato foi obtido pela expressão 2 (COCHRAN, 1977):

$$n_h = n_{AAS} \times \frac{N_h}{N} \quad (2)$$

Onde:

$n_h$  é o tamanho da amostra do estrato h;

$N_h$  é o tamanho da população no estrato h, conforme indicado no Quadro 3; e

$N$  é o tamanho total da população de pesquisa, ou seja 729.

Aplicando a expressão 2 acima sobre os dados da Tabela 3, obteve-se o tamanho da amostra de cada estrato, indicado na Tabela 4, acrescido a amostra de uma unidade devido aos arredondamentos.

Tabela 4 – Tamanho da amostra nos estratos de sexo e classe de idade.

CLASSE DE IDADE EM 31/03/2018	TOTAL	SEXO	
		Feminino	Masculino
<b>Total</b>	370	132	238
<b>18 a 29 anos</b>	97	22	75
<b>30 a 39 anos</b>	112	38	74
<b>40 a 49 anos</b>	86	36	50
<b>50 a 59 anos</b>	49	23	26
<b>60 anos ou mais</b>	26	13	13

A seleção da amostra foi feita por processo aleatório de sorteio com a lista de pacientes em ordem nominal e dividida por estratos de idade. Para garantir que o usuário seria virgem de tratamento duas medidas foram tomadas: 1) Foi feita a seleção de indivíduos com data de cadastro a partir de 1º de maio de 2014; 2) Foi verificado o relatório “histórico de dispensação” de todos os pacientes selecionados, no qual é possível obter toda a história de retirada nacional de antirretrovirais. Caso fosse identificada a utilização anterior de terapia antirretroviral o paciente era substituído na amostra. Em

alguns casos, a utilização pregressa de antirretrovirais foi somente observada através da leitura do prontuário.

Prontuários que não foram encontrados ou onde verificou-se tratamento anterior com antirretrovirais foram substituídos. A substituição de cadastro era feita pelo paciente imediatamente acima na listagem nominal. Se nesse também houvesse algum problema ou ele já estivesse selecionado passava-se para o paciente abaixo daquele originalmente sorteado. Esse procedimento de seguir para o paciente acima e abaixo era repetido quantas vezes fossem necessárias para a seleção de um usuário substituto capaz de participar da pesquisa.

### **5.3 Variáveis de interesse e coleta de dados**

#### **5.3.1 VARIÁVEL DEPENDENTE**

O tempo, computado em meses, foi a variável dependente aplicada no estudo para indicar a persistência ao tratamento, sendo calculada através do histórico de dispensação de medicamentos do banco de dados do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) da unidade, cedido pelo Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde.

A persistência foi medida considerando-se o número de meses transcorridos do início do tratamento (primeira dispensa) até a observação de uma interrupção acima de 90 dias após a cobertura da última retirada de medicamento.

Nos casos onde houve a interrupção do tratamento não atribuída à ocorrência de morte ou transferência, o paciente foi considerado não persistente. Nos demais casos ocorreram as censuras a direita de morte, transferência ou fim do período do estudo, sendo o paciente dado como persistente enquanto sob observação.

### 5.3.2 VARIÁVEIS INDEPENDENTES

Segundo a revisão da literatura feita por Bae e colaboradores (2011), os fatores que afetam a persistência podem ser de três tipos: características do paciente; características da medicação; e características da configuração do cuidado em saúde.

Dentro dessas categorias foram selecionadas algumas variáveis sociodemográficas e clínicas para serem exploradas como potencialmente explicativas das oscilações no tempo de persistência dos indivíduos da pesquisa, utilizando-se dois critérios: a indicação na bibliografia consultada como sendo um fator ligado à não-persistência e a possibilidade do acesso nas fontes de coleta viáveis a serem utilizadas, o SICLOM e o prontuário do paciente.

Assim, dezesseis variáveis foram incorporadas no banco de dados do estudo, sendo passíveis de serem encontradas no SICLOM (sexo, idade e esquema inicial de tratamento), no prontuário (parceria sexual, ocupação, consumo de álcool, consumo de drogas ilícitas, tabagismo, contagem inicial de linfócitos T CD4, reações adversas, comorbidades, coinfeções e infecções oportunistas) ou nas duas fontes (raça, escolaridade e estado conjugal). No caso de informações divergentes, o existente no prontuário foi considerado de maior relevância.

#### 5.3.2.1 Características sociodemográficas

- **Sexo**

O sexo foi classificado dicotomicamente como *homem ou mulher* utilizando-se somente a informação do sexo biológico, desconsiderando as questões de identidade de gênero.

- **Idade**

A idade considerada foi a de início de tratamento, calculada através das datas de nascimento e da primeira dispensação de medicamentos informadas pelo SICLOM.

- **Raça/cor**

Foi respeitada a autodeclaração étnico-racial de *branco, preto, amarelo, pardo ou indígena*, presente no cadastro SICLOM e no prontuário do paciente. Caso a informação não constasse nas fontes pesquisadas foi considerada *ignorado*.

Para as análises nos modelos de sobrevivência a variável foi agregada em dois grupos: *negros* (pretos e pardos) e *outros* (branco, amarelo, indígena e ignorado).

- **Escolaridade**

Foram consideradas as faixas de escolaridade dadas pelo SICLOM, indicadas em anos estudados: *1 a 3 anos; 4 a 7 anos; 8 a 11 anos; 12 e mais anos; e analfabeto*. Casos sem essa informação foram chamados *ignorado*. A escolha por priorizar essa forma de descrever a variável, apesar da falta de clareza quanto ao nível escolar e necessitar ser trabalhado nas análises, se deu porque inicialmente a coleta foi realizada no SICLOM e com baixa proporção de ignorados. A informação vinda de prontuário fora desse padrão foi convertida.

Para as análises nos modelos de sobrevivência a variável foi agregada da seguinte forma: *escolaridade baixa* (analfabeto, 1 a 3 e 4 a 7 anos estudados); *ensino fundamental completo a médio completo* (8 a 11 anos estudados); *ensino superior incompleto ou completo* (12 e mais anos estudados); e *ignorado*.

- **Estado conjugal**

O estado conjugal registrado foi o encontrado no campo “estado civil” do SICLOM ou o descrito na anamnese da primeira consulta, priorizando-se a informação do prontuário. Importante frisar que se priorizou a situação conjugal autorreferida pelo paciente e não o estado civil registrado juridicamente, obtendo-se como respostas: *casado, viúvo, divorciado, união estável, solteiro ou ignorado*.

As análises de sobrevivência contaram com dois grupos vindos dessa variável: *solteiro* e *outros*, sendo o segundo um agregado de todas as outras condições informadas (casado, viúvo, divorciado, união estável e ignorado).

- **Parceria sexual**

Adicionalmente ao estado conjugal percebeu-se que era frequente o questionamento sobre parceira sexual durante a anamnese inicial, sendo assim, optou-se pela coleta deste dado. Os indivíduos em união estável, casados ou que informaram um único parceiro sexual foram considerados com *parceiro fixo*. Já aqueles que informaram relações eventuais ou múltiplas parcerias elencaram-se como *parceiro não-fixo*; os que referiram estar em abstinência foram nomeados *sem parceiro sexual*. Os casos com nenhuma referência a parceiros foram chamados *ignorado*.

- **Ocupação**

As ocupações encontradas nos prontuários foram divididas em seis grupos: *informal* - os trabalhadores regulares sem carteira assinada e aqueles com renda vinda de pequenos trabalhos casuais, os bicos; *desempregado*; *formal* - os indivíduos empregados no mercado formal de trabalho; *estudante*; *aposentado*, *pensionista ou do lar* - combinado segundo a reflexão de ausência de atividade no mercado de trabalho; e *ignorado* para aqueles sem informação.

Para a análise bivariada no modelo de Kaplan-Meier a variável foi agregada nos seguintes três grupos: *formal*, *estudante ou ignorado*; *informal ou desempregado*; e *aposentado, pensionista ou do lar*.

### 5.3.2.2 Características clínicas

- **Consumo de álcool**

Na caracterização geral do uso de álcool as respostas foram segregadas de acordo com a frequência de ingestão e a quantidade, obtendo-se as classes: *pequeno*, para os bebedores sociais e com a ingestão de pouca quantidade aos finais de semana; *alto*, para os indivíduos que ingerem álcool mais de 4 dias na semana, independentemente do número de doses, e os que bebem em grande quantidade pelo menos 3 dias na semana; *moderado*, consumo ponderado entre o pequeno e o alto, com a ingestão pesada em até dois dias na semana ou de pequenas quantidades em 3 ou 4 dias; *sem informação de*

*quantidade*, para aqueles bebedores na qual a informação de quantidade não figurava no prontuário; *uso prévio*, aos que relataram já terem consumido mas pararam; *não consome* para os que afirmaram nunca terem ingerido álcool; e nos prontuários onde o relato não constava o dado foi considerado *ignorado*.

A variável foi agregada na análise de Kaplan-Meier em três categorias: *consumo atual*, unindo-se as respostas positivas a ingesta ativa de álcool (uso pequeno, moderado, alto e sem informação de quantidade); *não consome ou uso prévio*, reunindo-se os abstinentes; e *ignorado*.

- **Consumo de drogas ilícitas**

A observação foi dividida em: *uso atual*, para indivíduos com consumo ativo; *uso prévio*, para os pacientes que relataram já terem consumido; *não consome*, para aqueles que informaram nenhuma circunstância de experimentação de drogas ilícitas na vida; e *ignorado*, nos casos sem informação.

Para a análise bivariada no modelo de Kaplan-Meier foi realizada a junção das classes *uso atual* e *uso prévio*, onde existiu a experiência com alguma droga ilícita ao longo da vida, e da categoria *ignorado* com *não consome*.

- **Tabagismo**

Foram consideradas quatro categorias: *uso atual*, para os tabagistas habituais; *uso prévio*, aos que relataram suspensão do consumo; *não consome*, para os pacientes que nunca fumaram; e àqueles com a informação faltante chamou-se *ignorado*.

A aplicação da análise de sobrevivência contou com três estratos: união de *uso atual* e *uso prévio*, onde se havia a certeza de episódios de consumo do tabaco ao longo da vida; *não consome*; e *ignorado*.

- **Contagem inicial de linfócitos T CD4**

Pesquisou-se o valor da contagem de linfócitos T CD4 (LT-CD4) anterior e mais próximo ao início do tratamento a fim de se verificar o nível de desenvolvimento da infecção no momento de início da terapia. Os resultados foram divididos em três estratos:

*LT-CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup>; LT-CD4 entre 499 e 200 células/mm<sup>3</sup>; e LT-CD4 ≥ 500 células/mm<sup>3</sup>. Houve casos em que antes do início do tratamento estavam sem exame.*

Indivíduos HIV positivos com nível de linfócitos T CD4 acima de 500 células/mm<sup>3</sup> podem ser considerados em boa condição de saúde, abaixo disso o paciente está imunocomprometido. Já aqueles em que o valor é inferior a 200 células/mm<sup>3</sup> se encontram em imunossupressão severa, desenvolvendo-se as doenças definidoras de AIDS, como infecções oportunistas e neoplasias (AIDS MAP, 2017; BRASIL, 2017b).

- **Reações adversas**

Consideraram-se os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes ao longo do tempo de observação após o início da TARV, e que não tivessem relacionados a nenhuma outra causa aparente presentes nos prontuários. A partir desta observação dois resultados foram produzidos: a separação dicotômica da amostra entre *ausência ou presença*, julgando como caso o aparecimento de no mínimo uma reação adversa; e a relação dos acometimentos relatados.

- **Comorbidades**

Foram considerados dos prontuários todos os quadros crônicos não relacionados diretamente ao HIV, pré-existentes ou desenvolvidos ao longo da história da infecção. Dois resultados foram gerados a partir desta observação: a quantificação do número de comorbidades por paciente; e a relação das afecções descritas.

- **Coinfecções**

Pesquisou-se em prontuário informações sobre tuberculose, sífilis, vírus das hepatites, vírus HPV, HTLV e zika, doença de Chagas, hanseníase e infecções sexualmente transmissíveis, de acordo com o que as diretrizes terapêuticas brasileiras indicam ser coinfeção (BRASIL, 2017b). Dois resultados foram gerados a partir desta observação: a separação dicotômica da amostra entre *ausência ou presença*, julgando como caso a aparição de no mínimo uma dessas infecções; e a relação dos acometimentos.

- **Infecções oportunistas (IO)**

As infecções oportunistas são aquelas provocadas por agentes de baixa capacidade patogênica e que geralmente não causam doenças em pessoas com sistemas imunológicos saudáveis, contudo são desenvolvidas em razão da disfunção imune secundária à infecção pelo HIV do indivíduo (BRASIL, 2006; UNAIDS, 2017). Dois resultados foram gerados a partir desta observação dos prontuários: a separação dicotômica da amostra entre *ausência ou presença*, julgando como caso o desenvolvimento de no mínimo uma IO; e a listagem dos acometimentos.

- **Esquema de antirretrovirais inicial**

Foi coletada do SICLOM a informação do primeiro esquema de tratamento do paciente e o número de esquemas utilizados, sendo consideradas diferentes as combinações que mesmo utilizando os mesmos fármacos possuíssem forma farmacêutica e número de comprimidos diferentes, por exemplo: esquema com tenofovir associado a lamivudina e efavirenz em *comprimidos individualizados* foi considerado diferente do esquema Tenofovir, lamivudina e efavirenz coformulados em *um único comprimido*.

## **5.4 Análises de dados**

Inicialmente foi realizada a análise descritiva das variáveis sociodemográficas e clínicas coletadas, sistematizando-as com a distribuição de frequências para as variáveis categóricas e cálculos de tendência central e variabilidade (média, mediana, desvio padrão e intervalo de variação) para as numéricas.

Adicionalmente foram aplicados dois modelos de análise de sobrevivência para a investigação dos fatores associados a persistência no tratamento antirretroviral: O estimador de Kaplan-Meier e o Modelo de Cox. Considerou-se o tempo de persistência a quantidade de meses decorridos do início da TARV até a descontinuidade do medicamento por pelo menos 90 dias, a menos que tenha havido morte ou transferência do paciente. Sendo o cadastro no SICLOM único, a transferência foi verificada através do histórico de dispensação existente no sistema, contabilizando-se a ocorrência de três transferências. Já os óbitos foram verificados através de consulta ao setor de dados vitais

da Secretaria Municipal de Saúde do município, totalizando dezesseis casos censuras por falecimento.

A técnica de Kaplan-Meier foi empregada para realizar as análises bivariadas com a construção das curvas de persistência no decorrer do tempo e buscando-se identificar diferenças entre as diversas classes das variáveis explicativas. Os testes de Log-Rank e de Wilcoxon foram utilizados para o exame das hipóteses nulas de semelhança entre as curvas de sobrevivência considerando-se  $\alpha = 0,05$ . A distinção entre os dois testes reside no fato do primeiro ser mais sensível a diferenças no início do seguimento e o segundo mais sensível a diferenças em momentos mais distantes no tempo (ALISSON, 1995 e KLEINBAUM, 1995, apud BRITO, 2011, p. 50).

As análises multivariadas foram conduzidas pelo modelo de Cox para avaliar os efeitos independentes dos fatores identificados em Kaplan-Meier como associados ao risco da não-persistência. Considerou-se para a inserção no modelo uma significância de  $\alpha = 0,20$ . Assume-se que as covariáveis agem multiplicativamente para o risco (CARVALHO et al., 2011), sendo assim o modelo final foi escolhido utilizando-se a parcimônia por princípio.

## **5.5 Considerações éticas**

Atendendo a Resolução nº 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) este projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP), através da Plataforma Brasil (Sistema CEP/CONEP). A submissão ao CEP visou garantir que os procedimentos para a proteção dos participantes da pesquisa fossem aplicados, e seus direitos não fossem transgredidos.

Toda pesquisa com seres humanos abarca riscos em tipos e gradações variadas, não sendo diferente para este projeto, que visou trabalhar com coleta de dados do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) e de prontuários de pessoas vivendo com HIV (PVHIV), bancos de dados cujos registros não são de domínio público.

Para reduzir ao máximo a possibilidade de exposição dos participantes da pesquisa, os formulários de coleta de dados foram identificados somente pelos números dos prontuários. Ademais, o acesso aos formulários e bancos de dados gerados foi restrito a pesquisadora e sua orientadora. O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da ENSP sob o número do parecer 2.661.666.

## 6. RESULTADOS

Dos 370 prontuários selecionados para análise, trinta foram substituídos por não terem sido encontrados, sendo 21 de homens e 9 de mulheres. Com relação a idade, 30% dos prontuários substituídos foram de 18 a 29 anos, 13,3% de 30 a 39 anos e 40% estavam na faixa dos 40 a 49 anos. Dois prontuários femininos de 50 a 59 anos foram substituídos por não estar corretamente relacionados “número de prontuário e nome”, não sendo encontrados os números reais para a procura.

Por último, vinte e sete pessoas foram substituídas na amostra por não serem virgens de tratamento, ou seja, em algum momento da vida já haviam se submetido a terapia antirretroviral segundo o seu prontuário, porém o SICLOM não continha essa informação.

### 6.1 Descrição geral da amostra estudada

A descrição da amostra selecionada feita segundo as suas características sociodemográficas está apresentada na Tabela 5. A idade média de início do tratamento foi de aproximadamente 38 ( $\pm 12,4$ ) anos, variando entre 18 e 82 anos e com mediana de 36 anos. Como a seleção da amostra foi realizada respeitando-se a proporcionalidade da população de estudo, a descrição da amostra por estratos de sexo e de idade no início do tratamento é semelhante àquela que foi base para a sua seleção, com maior porcentagem de homens (64,3%) e jovens entre 30 e 39 anos (30,3%).

Em relação a raça/cor autorreferida, 64,6% da amostra era de pretos ou pardos. Em aproximadamente 6,7% dos casos a informação foi ignorada, ou seja, não foi coletada ou informada nem no ato do cadastro SICLOM e nem na abertura do prontuário do paciente na unidade.

A escolaridade em sua maioria foi um dado retirado do SICLOM, que a traz como “anos estudados”. Sendo assim, as escolaridades encontradas nos prontuários foram convertidas em anos, porém considerando-se nenhuma repetição de série dos indivíduos. Cerca de 41,3% da amostra apresentou escolaridade de 8 a 11 anos, ou seja, estão entre o ensino fundamental completo e o ensino médio completo. Em segundo lugar, estão analfabetos e pessoas consideradas de baixa escolaridade (1 a 7 anos de estudo), em uma proporção de 38,4%.

Em vulnerabilidade de renda tivemos 44,1% dos indivíduos, que informaram ocupação no mercado informal - com pequenos trabalhos (os chamados “bicos”) ou emprego sem carteira assinada - e aqueles que se disseram desempregados. Já 49,2% da amostra se encaixou em outras ocupações que pressupuseram renda fixa ou presença de um responsável financeiro mantenedor (mercado formal, aposentados, pensionistas, estudantes e pessoas do lar).

Quanto a situação conjugal no momento da abertura do prontuário, 74,3% dos indivíduos se declararam solteiros, divorciados ou viúvos, sendo a maior parte solteiro (65,4%). Já os casados ou em união estável somaram 25,7% da amostra.

No que diz respeito a parceria sexual, 51,0% dos pacientes possuíam parceiro sexual fixo. Indivíduos casados e pessoas em união estável foram considerados como pertencentes a esse grupo. A parceria não foi informada em 20,3 % dos prontuários. Somente 16% dos pacientes relataram parceiro sexual não-fixo (relação casual ou múltiplas parcerias) e 12,7% inferiu abstinência sexual (sem parceiro sexual) no momento da entrada no serviço.

Tabela 5: Distribuição das características sociodemográficas de uma amostra de pacientes em tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias, entre maio/2014 e dezembro/2017 (n=370).

<b>Variável</b>	<b>n</b>	<b>% (n=370)</b>
<b>SEXO</b>		
Homens	238	64,3
Mulheres	132	35,7
<b>IDADE</b>		
18 a 29 anos	97	26,2
30 a 39 anos	112	30,3
40 a 49 anos	86	23,2
50 a 59 anos	49	13,3
≥ 60 anos	26	7,0
<b>RAÇA/COR</b>		
Branco	105	28,4
Preto	104	28,1
Pardo	135	36,5
Amarelo	1	0,3
Ignorado	25	6,7

Tabela 5 (cont.): Distribuição das características sociodemográficas de uma amostra de pacientes em tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias, entre maio/2014 e dezembro/2017 (n=370).

<b>Variável</b>	<b>n</b>	<b>% (n=370)</b>
<b>ESCOLARIDADE</b>		
1 a 3 anos	22	6,0
4 a 7 anos	107	28,9
8 a 11 anos	153	41,3
12 e mais anos	48	13,0
Analfabeto	13	3,5
Ignorado	27	7,3
<b>OCUPAÇÃO</b>		
Informal	99	26,8
Desempregado	64	17,3
Formal	131	35,4
Estudante	10	2,7
Aposentado, pensionista ou do lar	41	11,1
Ignorado	25	6,7
<b>ESTADO CONJUGAL</b>		
Solteiro	242	65,4
Casado	80	21,6
Divorciado	13	3,5
União estável	15	4,1
Viúvo	20	5,4
<b>PARCERIA SEXUAL</b>		
Parceiro sexual fixo	189	51,0
Parceiro sexual não-fixo	59	16,0
Sem parceiro sexual	47	12,7
Ignorado	75	20,3

Fonte: Prontuários SAE-CMSDC e SICLOM

A Tabela 6 traz as características clínicas apresentados pelos pacientes selecionados. Na anamnese inicial de abertura do prontuário foram ignoradas as informações sobre consumo de álcool, drogas e tabaco em 16,2%, 14,3% e 18,1% dos casos, respectivamente. Informaram utilização de álcool 46,5% dos usuários (pequeno, moderado, alto consumos e sem informação de quantidade), de drogas ilícitas 10,8% e tabagismo 26,2%.

Tabela 6: Distribuição das características clínicas de uma amostra de pacientes em tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias, entre maio/2014 e dezembro/2017 (n=370).

<b>Variável</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>CONSUMO DE ÁLCOOL</b>		
Alto	18	4,9
Moderado	17	4,6
Pequeno	121	32,7
Sem informação de quantidade	16	4,3
Uso prévio	19	5,1
Não consome	119	32,2
Ignorado	60	16,2
<b>DROGAS ILÍCITAS</b>		
Uso atual	40	10,8
Uso prévio	35	9,5
Não consome	242	65,4
Ignorado	53	14,3
<b>TABAGISMO</b>		
Uso atual	97	26,2
Uso prévio	19	5,1
Não consome	187	50,6
Ignorado	67	18,1
<b>LT-CD4 INÍCIO DO TRATAMENTO</b>		
≥ 500 células/mm <sup>3</sup>	51	13,8
499 a 200 células/mm <sup>3</sup>	160	43,2
< 200 células/mm <sup>3</sup>	102	27,6
Sem exame	57	15,4
<b>REAÇÕES ADVERSAS</b>		
Presença	99	26,8
Ausência	271	73,2
<b>NÚMERO DE COMORBIDADES</b>		
0	270	73,0
1	78	21,1
2	13	3,5
3	9	2,4
<b>COINFECCÃO</b>		
Ausência	241	65,1
Presença	129	34,9
<b>INFECCÃO OPORTUNISTA</b>		
Ausência	317	85,7
Presença	53	14,3

Fonte: Prontuários SAE-CMSDC

O exame de quantificação de linfócitos T CD4 mostrou que 70,8% dos pacientes iniciaram o tratamento antirretroviral com algum grau de imunodeficiência, indicado pelo nível de linfócitos T CD4 menor que 500 células/mm<sup>3</sup> (AIDSMAP, 2017). Em 26,8% da amostra, o nível de linfócitos T CD4 estava abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>, apontando a existência de imunossupressão grave (BRASIL, 2017b). A mediana de quantificação de linfócitos T CD4 antes do início da TARV foi de 299 células/mm<sup>3</sup>, a média foi de aproximadamente 308 células/mm<sup>3</sup> e os resultados variaram de 1 a 1493 células/mm<sup>3</sup>.

A ocorrência de reações adversas foi observada em 26,8% das pessoas, totalizando 140 relatos, com tonteira e sonolência figurando entre as mais comuns, seguidas dos efeitos gastrointestinais de náusea e diarreia (Tabela 7).

Tabela 7: Principais reações adversas da terapia antirretroviral reportadas por pacientes em tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias, entre maio/2014 e dezembro/2017.

Variável	n	%
<b>REAÇÃO ADVERSA</b>		
Tonteira	32	22,9
Sonolência	22	15,7
Náusea	20	14,3
Diarreia	12	8,6
Insônia	11	7,8
Hiporexia	7	5,0
Pesadelos	6	4,3
Outros	30	21,4
	140	100,0

Fonte: Prontuários SAE-CMSDC

Do total da amostra, 27,0% dos usuários apresentaram, ao longo do tempo de observação, de uma até três comorbidades, sendo hipertensão a mais recorrente, presente em 38,5% das 130 ocorrências. Os transtornos mentais foram agrupados segundo a classificação internacional de doenças (CID) da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2019) e compreenderam esquizofrenia, autismo, depressão, ansiedade, bipolaridade e síndrome do pânico.

Coinfecções estiveram presentes em 34,9% das observações, com frequência maior de sífilis (43,8%) e tuberculose (33,3%) dentre os casos. Com relação ao desenvolvimento de infecções oportunistas, 14,3% dos pacientes tiveram pelo menos uma infecção causada pela sua imunossupressão, com a candidíase orofaríngea e esofágica

prevalente. A tabela a seguir exhibe as comorbidades, coinfeções e infecções oportunistas predominantemente vistas (Tabela 8).

Tabela 8: Principais comorbidades, coinfeções e infecções oportunistas de uma amostra de pacientes em tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias entre maio/2014 e dezembro/2017.

<b>Variável</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>COMORBIDADE</b>		
Hipertensão	50	38,5
Dislipidemia	14	10,8
Diabetes	13	10,0
Transtornos mentais	22	16,9
Hipotireoidismo	6	4,6
Outros	25	19,2
Total de ocorrências	130	100,0
<b>COINFECCÃO</b>		
Sífilis	63	43,8
Tuberculose	48	33,3
HPV	14	9,7
Hepatites B e C	11	7,6
Outros	8	5,6
Total de ocorrências	144	100,0
<b>INFECCÃO OPORTUNISTA</b>		
Candidíase orofaríngea e esofágica	57	51,8
Neurotoxoplasmose	15	13,6
Herpes zoster	14	12,7
Pneumocistose	11	10,0
Pneumonia	6	5,5
Outros	7	6,4
Total de ocorrências	110	100,0

Fonte: Prontuários SAE-CMSDC

Nas tabelas 5 e 6 a classe “outros” representa condições com três ou menos ocorrências descritas. Em “reação adversa”, engloba 15 reações: cefaleia; *rash* cutâneo; prostração; prurido; epigastria; alucinação; icterícia; ginecomastia; nefrotoxicidade; sufocamento; taquicardia; exantema; hepatite medicamentosa; queda de cabelo; e reações adversas não especificadas. Para “comorbidade”, representa: insuficiência renal; asma; sequelas de acidente vascular cerebral, neurotoxoplasmose e de meningite; cardiomegalia; nefrolitíase; doença ocupacional pulmonar; doença de Parkinson; epilepsia; obstrução pulmonar; neuralgia pós-herpética; obesidade; e amaurose bilateral.

Em coinfeções, figura entre a categoria “outros”: infecções por vírus zika, hepatite A, vírus HTLV e Paromyxovirus; gonorreia; e cancro mole. Por fim, nas

infecções oportunistas, “outros” representa as seguintes quatro afecções: herpes genital; herpes labial; doença citomegálica; e leucoencefalopatia multifocal progressiva por vírus JC.

Dez esquemas diferentes foram encontrados como início de tratamento, tendo 60,0% dos indivíduos no período de estudo começado com TLEC300, mais conhecido como 3 em 1, um comprimido coformulado de tenofovir, lamivudina e efavirenz. Não houve em 72,7% dos casos troca do esquema de tratamento (Tabela 9). A ocorrência da maioria das pessoas com o início de terapia composto por tenofovir, lamivudina e efavirenz era o esperado pois a época o Ministério da Saúde preconizava esse esquema como preferencial.

Em 2017, no entanto, os medicamentos de escolha para início de tratamento passaram a ser dolutegravir (DTGC050) em conjunto com tenofovir e lamivudina, esses dois últimos em um comprimido coformulado chamado de 2 em 1 (TL C300).

Tabela 9: Distribuição por esquema de tratamento de uma amostra de pacientes em tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias, entre maio/2014 e dezembro/2017 (n=370).

<b>Variável</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>ESQUEMA ARV INICIAL</b>		
TLEC300	222	60,0
3TCC150+ EFZC600+ TDFC300	62	16,7
DTGC050+ TL C300	53	14,3
ATVC300+ RTVC100+ TL C300	17	4,6
AZLc450+ LPVC200	8	2,2
Outros	8	2,2
<b>NÚMERO DE ESQUEMAS ARV</b>		
1	269	72,7
2	86	23,2
3 e 4	15	4,1

Fonte: SICLOM

## 6.2 Fatores preditivos da persistência ao tratamento antirretroviral

O tempo de persistência, iniciado a partir da primeira dispensação de antirretrovirais no SICLOM, variou entre o primeiro mês de tratamento e os 44 meses de observação (maio/2014 a dezembro/2017), com média de 19,2 meses ( $\pm 11,9$ ) e mediana de 17,6 (Tabela 10). Dos 370 pacientes, 63 não persistiram ao tratamento,

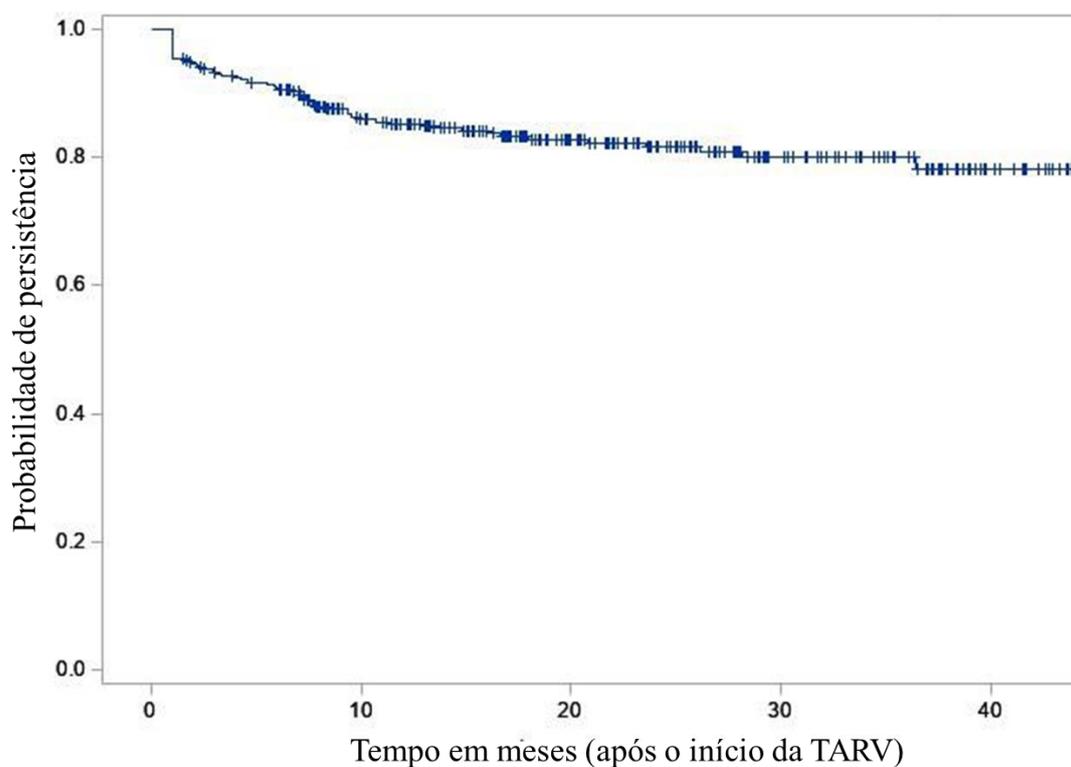
descontinuando-o por no mínimo 90 dias, sendo assim, a persistência geral ao longo da observação foi de aproximadamente 83,0% (Gráfico 1).

Tabela 10: Dados da persistência (meses) de uma amostra de pacientes em tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias, entre maio/2014 e dezembro/2017 (n=370).

Variável	n	%	
<b>PERSISTÊNCIA AO TRATAMENTO</b>			
Persistente	307	83	
Não-persistente	63	17	
	<b>Média (DP)</b>	<b>Mediana</b>	<b>Intervalo de variação</b>
<b>TEMPO DE PERSISTÊNCIA (meses)</b>	19,2 (11,9)	17,6	1 - 44

Fonte: SICLOM

Gráfico 1: Representação visual da curva de probabilidade de persistência geral (em meses) para o tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias, entre maio/2014 e dezembro/2017 (n=370).



### 6.2.1 ANÁLISES BIVARIADAS

A partir da técnica de Kaplan-Meier e adotando-se um nível de significância  $\alpha = 0,05$  foi possível verificar durante o tempo de observação diferenças significativas entre as curvas de persistência no decorrer do tempo para as categorias de raça/cor, estado conjugal, ocupação, tabagismo, uso de drogas ilícitas e coinfeção com tuberculose (Tabela 11).

Observou-se ainda tendência de diferenciação entre as curvas de sobrevivência para sexo, idade e escolaridade (Gráfico 2). Porém, segundo os testes de Log-Rank e Wilcoxon, para  $\alpha = 0,05$ , não houve significância nos resultados relativos a essas curvas (Tabela 11).

Tabela 11: Análise de Kaplan-Meier comparando a persistência ao tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias, entre maio/2014 e dezembro/2017 (n=370).

Variável	n	Probabilidade de persistência ao final da observação	Log-Rank (p)	Wilcoxon (p)
<b>SEXO</b>			0,0657	0,1145
Feminino	132	78,0		
Masculino	238	85,7		
<b>IDADE</b>			0,0963	0,1064
18 a 39 anos	224	79,5		
40 a 59 anos	129	87,6		
≥ 60 anos	17	94,12		
<b>RAÇA/COR</b>			0,0113	0,0120
Preto ou pardo	239	79,5		
Outros	131	89,3		
<b>ESCOLARIDADE</b>			0,1898	0,1543
Baixa	142	78,2		
Fundamental completo a médio completo	153	85,6		
Superior incompleto ou completo	48	89,6		
Ignorado	27	81,5		
<b>ESTADO CONJUGAL</b>			0,0231	0,0157
Solteiro	242	79,8		
Outros	128	89,1		

Tabela 11 (cont.): Análise de Kaplan-Meier comparando a persistência ao tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias, entre maio/2014 e dezembro/2017 (n=370).

Variável	n	Probabilidade de persistência ao final da observação	Log-Rank (p)	Wilcoxon (p)
<b>OCUPAÇÃO</b>			0,0443	0,0330
Formal, estudante ou ignorado	166	87,4		
Informal ou desempregado	163	81,0		
Aposentado, pensionista ou do lar	41	73,2		
<b>TABAGISMO</b>			0,0089	0,0138
Não consome	187	88,24		
Uso atual ou prévio	116	79,3		
Ignorado	67	74,6		
<b>DROGAS ILÍCITAS</b>			0,0226	0,0093
Não consome ou ignorado	295	85,1		
Uso atual ou prévio	75	74,7		
<b>TUBERCULOSE</b>			0,0468	0,0435
Não-coinfectado	322	84,5		
Coinfectado	48	72,9		
<b>PARCERIA SEXUAL</b>			0,7799	0,8810
Parceiro sexual fixo	189	83,6		
Parceiro sexual não-fixo	59	84,7		
Sem parceiro sexual	47	85,1		
Ignorado	75	78,7		
<b>CONSUMO DE ÁLCOOL</b>			0,1786	0,3921
Não consome ou uso prévio	138	82,0		
Uso atual	172	87,0		
Ignorado	60	76,7		
<b>LT-CD 4 INÍCIO DO TRATAMENTO</b>			0,7155	0,8835
≥ 500 células/mm <sup>3</sup>	51	80,4		
499 a 200 células/mm <sup>3</sup>	160	86,2		
< 200 células/mm <sup>3</sup>	102	84,3		
<b>REAÇÕES ADVERSAS</b>			0,6564	0,7258
Presença	99			
Ausência	271			
<b>NÚMERO DE COMORBIDADES</b>			0,7428	0,7513
0	270	82,6		
1	78	82,0		
2	13	92,3		
3	9	88,9		

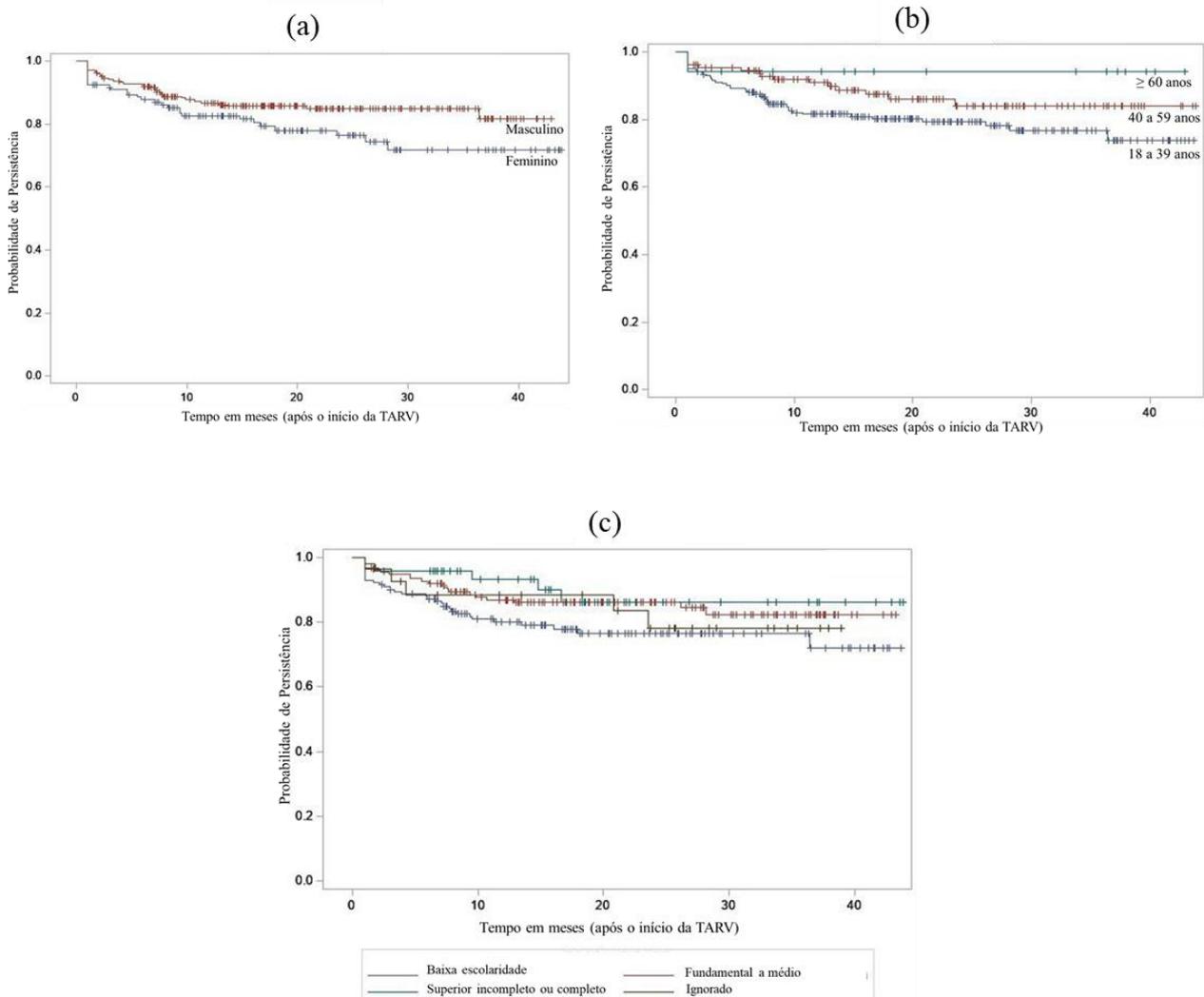
Tabela 11 (cont.): Análise de Kaplan-Meier comparando a persistência ao tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias, entre maio/2014 e dezembro/2017 (n=370).

Variável	n	Probabilidade de persistência ao final da observação	Log-Rank (p)	Wilcoxon (p)
<b>COINFECCÃO</b>			0,3871	0,5150
Presença	129	80,6		
Ausência	241	84,2		
<b>INFECCÃO OPORTUNISTA</b>			0,5425	0,3793
Presença	53	83,3		
Ausência	317	81,1		
<b>NÚMERO DE ESQUEMAS ARV</b>			0,3294	0,4560
1	269	85,5		
2-4	101	76,2		

Fonte: Prontuários SAE-CMSDC e SICLOM

Não apresentaram associação significativa com a persistência segundo a análise de Kaplan-Meier: parceria sexual, consumo de álcool, nível inicial de linfócitos T CD4, número de comorbidades, presença de reação adversas, coinfeccões e de infecções oportunistas, e número de esquemas antirretrovirais diferentes utilizados.

Gráfico 2: Curvas de persistência acumulada para sexo (a), idade (b) e escolaridade (c) para o tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias entre maio/2014 e dezembro/2017 (n=370).



Na Tabela 11 nota-se que para as análises de Kaplan-Meier optou-se pelo agrupamento de categorias de algumas variáveis independentes. Esse processo envolveu inicialmente a exploração do comportamento dos dados em suas curvas com todas as categorias separadas, ponderando a semelhança entre elas. Após, houve a reflexão no sentido da junção das mesmas, tomando-se decisões pragmáticas para uma melhor visualização dos resultados.

Em idade, a análise foi agrupada em três classes: 18 a 39 anos; 40 a 59 anos; e 60 anos ou mais. A união dos intervalos 18 a 29 e 30 a 39 anos seguiu, com pequena

extrapolação, a classificação de adulto jovem de Mosquera (1982, apud SANTOS; ANTUNES, 2007, p. 152), que engloba as idades entre 20 e 40 anos.

Raça/cor foi tratada transformando-se em duas curvas de comparação, entre pretos e pardos e as outras etnias declaradas. A união de pretos e pardos também é realizada nos boletins epidemiológicos do Ministério da Saúde, que nomeia essa categoria como “negros” (BRASIL, 2018a), além disso foi observado o mesmo padrão de comportamento dessas duas curvas.

Em escolaridade, indivíduos com 7 ou menos anos de estudo foram alocados em *baixa escolaridade* (1 a 3 anos, 4 a 7 anos e analfabetos). A duração do ensino fundamental regular considerada foi de 8 anos. Esse período foi modificado para 9 anos em 2006 pela lei 11.274, porém o prazo de adequação se estendeu até 2010 para municípios, estados e Distrito Federal (IBGE, 2016). Àqueles com 8 a 11 anos de estudo conjecturou-se a finalização do ensino fundamental podendo chegar ao término do ensino médio, criando-se a classe *fundamental completo a médio completo*. Por último, para indivíduos com 12 e mais anos de estudo presumiu-se ensino superior ao menos iniciado, inserindo-os na categoria *superior incompleto ou completo*.

A análise inicial das curvas de estado conjugal indicou uma diferenciação considerável entre os indivíduos solteiros e todos os outros (casado, divorciado, viúvo, união estável e ignorado) com as curvas das outras categorias imbricando-se e ocorrendo em padrão semelhante. Desta forma, a análise foi novamente feita considerando-se somente duas classes: *solteiros* e *outros*.

Para obtenção de um resultado mais claro em ocupação foram consideradas três classes de acordo com o comportamento do modelo e reflexões sobre características que poderiam unir as classes respeitando a sua natureza. Primeiramente foi mantida a já existente *trabalhadores informais e desempregados*, constituída de pessoas com baixa ou nenhuma renda. Em um segundo grupo figuraram *trabalhadores do mercado formal e estudantes*, pressupondo-se uma conexão por serem indivíduos em plena atividade e com renda, mesmo que fornecida por terceiros, como no caso dos estudantes. Os casos *ignorados* foram analisados juntos aos trabalhadores formais e estudantes por seguirem o mesmo padrão de curva. O último grupo foi formado por *aposentados, pensionistas e pessoas do lar*, julgando-se serem pessoas fora de atividade laborativa, porém não desassistidas financeiramente.

Nas análises do consumo de substâncias mais uma vez a união de classes foi realizada considerando o comportamento inicial das curvas de sobrevivência, visando o

êxito prático na observação dos resultados. O consumo atual foi trabalhado em conjunto com o prévio para *tabagismo* e *drogas ilícitas*. Casos ignorados foram combinados com o não-consumo para drogas ilícitas. Na utilização de *álcool* todos os quantitativos foram unidos (pequeno, moderado e grande), transformados em “atual” e o uso *prévio* foi analisado junto ao não-consumo.

A semelhança das curvas de “uso prévio” e “não-consumo” para *álcool* pode estar ligada à falta de perfil de adicção das pessoas que relataram não ingerirem mais bebidas alcoólicas. Poderiam ser bebedores sociais que resolveram deixar de consumir, por exemplo. Já a correspondência dentre os consumos “atual” e “prévio” de tabaco e drogas ilícitas pode evidenciar um maior poder viciante destes e a dificuldade maior da vivência sem sua demanda, o que pode influenciar a continuidade da terapia antirretroviral.

Os resultados do Kaplan-Meier demonstram comportamentos menos favoráveis das curvas de persistência ao tratamento antirretroviral em indivíduos pretos ou pardos; solteiros; aposentados, pensionistas ou do lar; tabagistas ou ex-tabagistas; usuários habituais ou ex-usuários de drogas ilícitas; e coinfectados com tuberculose. Os Gráficos 3 a 8 fornecem uma representação visual das curvas de probabilidade de persistência segundo as categorias consideradas.

Gráfico 3: Persistência acumulada segundo raça/cor para o tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias, entre maio/2014 e dezembro/2017 (n=370).

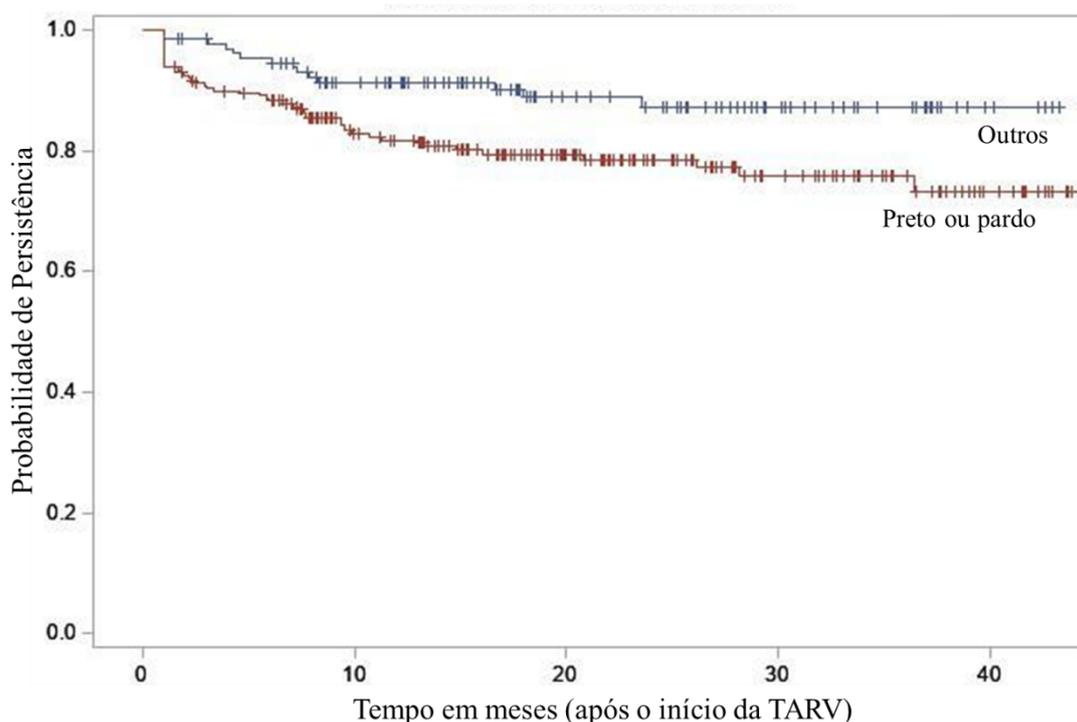


Gráfico 4: Persistência acumulada segundo estado conjugal para o tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias, entre maio/2014 e dezembro/2017 (n=370).

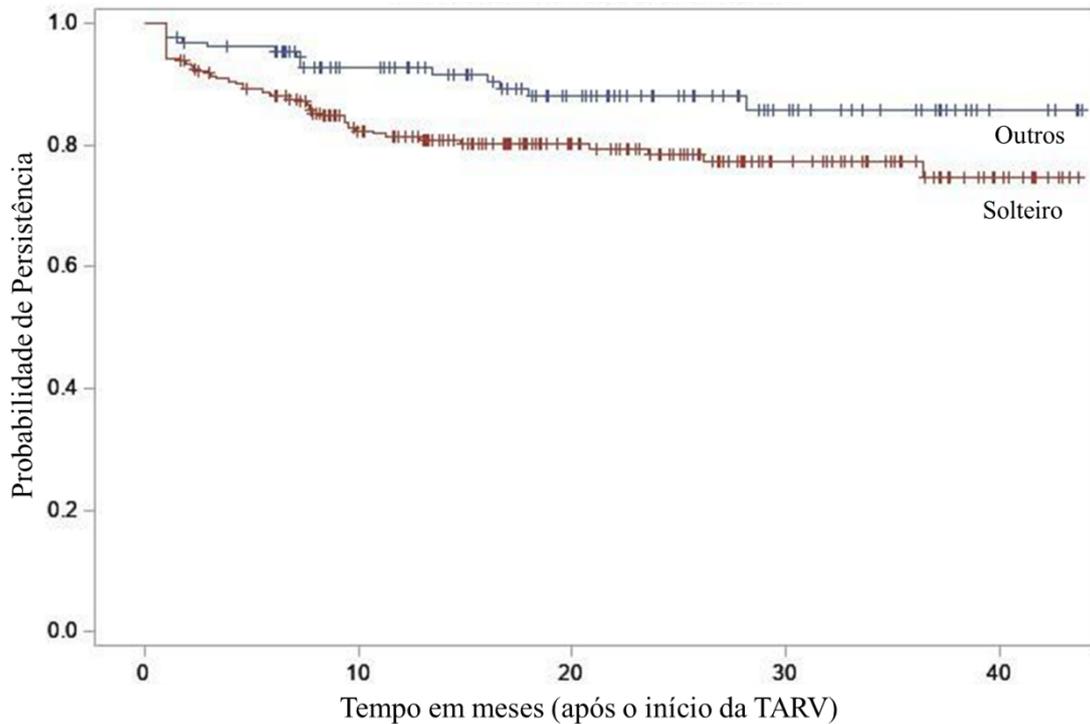


Gráfico 5: Persistência acumulada segundo ocupação para o tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias, entre maio/2014 e dezembro/2017 (n=370).

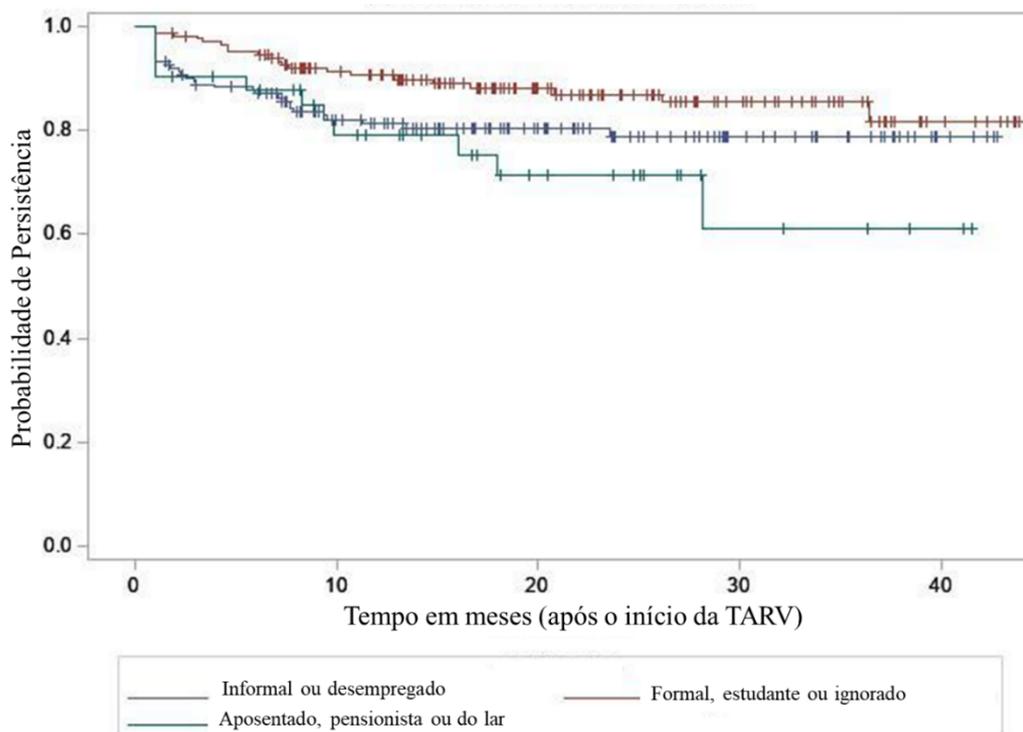


Gráfico 6: Persistência acumulada segundo tabagismo para o tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias, entre maio/2014 e dezembro/2017 (n=370).

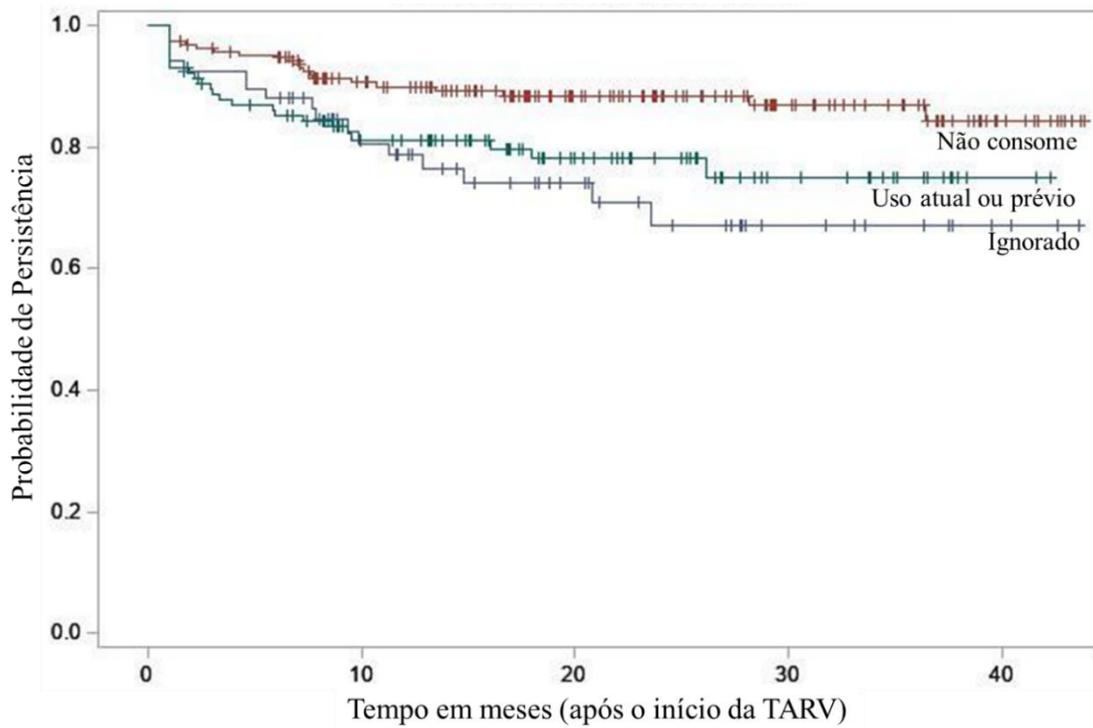


Gráfico 7: Persistência acumulada segundo uso de drogas ilícitas para o tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias, entre maio/2014 e dezembro/2017 (n=370).

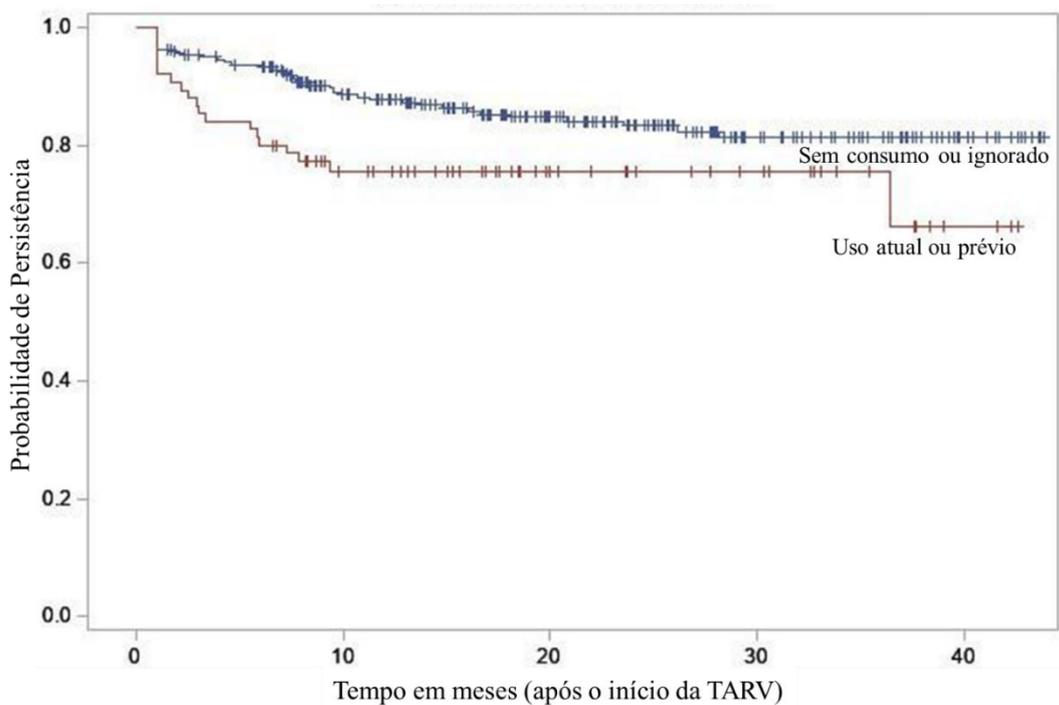
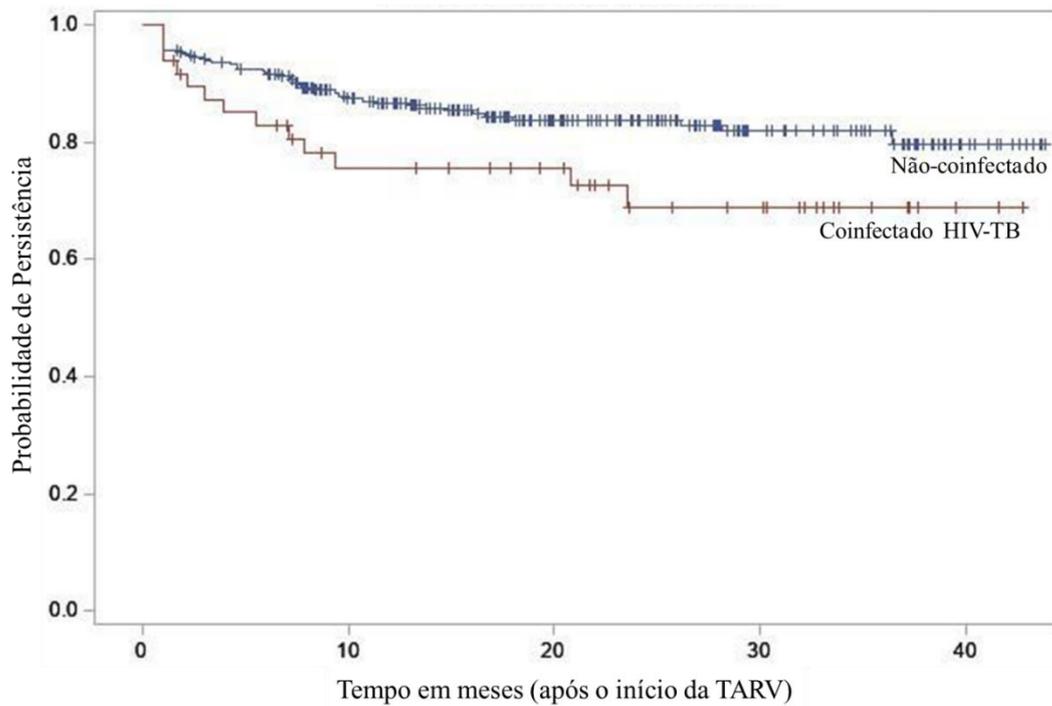


Gráfico 8: Persistência acumulada segundo coinfeção com tuberculose para o tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias, entre maio/2014 e dezembro/2017 (n=370).



### 6.2.2 ANÁLISE MULTIVARIADA

Na análise multivariada utilizou-se o modelo de regressão de Cox, sendo consideradas para a inserção no modelo as variáveis independentes que apresentaram  $p \leq 0,2$  nas análises bivariadas. Os resultados obtidos são apresentados abaixo na Tabela 12.

Tabela 12: Modelo de regressão de Cox para análise da persistência ao tratamento antirretroviral no SAE-CMS Duque de Caxias entre maio/2014 e dezembro/2017 (n=370).

Variável	Coefficiente	Erro padrão	Pr>X <sup>2</sup>	Hazard Ratio	Intervalo de confiança (95%)
<b>SEXO</b>					
Masculino (referência)				1	
Feminino	0,52769	0,26200	0,0440	1,695	1,014 - 2,833
<b>IDADE</b>					
18 a 39 (referência)				1	
40 a 59 anos	-0,68241	0,30972	0,0276	0,505	0,275 - 0,927
≥ 60 anos	-1,34867	1,02731	0,1892	0,260	0,035 - 1,944
<b>RAÇA/COR</b>					
Outros (referência)				1	
Preto ou pardo	0,63709	0,30538	0,0370	1,891	1,039 - 3,440
<b>ESCOLARIDADE</b>					
Baixa (referência)				1	
Ensino fundamental ou médio completo	-0,60694	0,29017	0,0365	0,545	0,309 - 0,963
Ensino superior incompleto ou completo	-0,79419	0,48954	0,1047	0,452	0,173 - 1,180
<b>ESTADO CONJUGAL</b>					
Outros (referência)				1	
Solteiro	0,57858	0,31879	0,0695	1,784	0,955 - 3,331
<b>COINFEÇÃO HIV-TB</b>					
Ausência (referência)				1	
Presença	0,55620	0,32506	0,0871	1,744	0,922 - 3,298

Fonte: Prontuários SAE-CMSDC e SICLOM

O princípio da parcimônia foi utilizado como critério em busca de um modelo final suficiente para captar associações sobre a persistência ao tratamento antirretroviral. Assim, as variáveis consumo de drogas ilícitas, tabagismo e ocupação foram retiradas do

modelo por não apresentarem efeito independente significativo, apesar dos resultados nas análises bivariadas.

As estimativas indicam que o risco instantâneo (*hazard*) de descontinuidade da TARV foi 69,5% maior para mulheres, comparadas a homens, e 89,1% maior para indivíduos pretos ou pardos, comparados a outras etnias. Identificou-se também maior tendência a não-persistência ao tratamento antirretroviral em pessoas solteiras (HR=1,784) e naquelas que apresentaram coinfeção com tuberculose (HR=1,744), ainda que o p-valor tenha sido *borderline* para esses resultados, não alcançando significância estatística para  $\alpha=0,05$ .

Na direção oposta, para idade, o *hazard* de descontinuidade foi 49,5% menor em indivíduos de 40 a 59 anos, utilizando-se jovens adultos (18 a 40 anos) como referência. Revelou-se ainda que o risco da não-persistência a TARV fica 45,5% menor em pessoas com escolaridade fundamental ou média completa, em comparação com aqueles de mais baixa escolaridade.

Os resultados no modelo para maiores de 60 anos e pessoas com ensino superior não apresentaram diferenças significativas, talvez pelo baixo número de indivíduos desses grupos dentro da amostra.

## 7. DISCUSSÃO

Esta dissertação, ainda que focada em uma única unidade de saúde e em um período relativamente curto de seguimento dos pacientes com HIV, destaca-se na incorporação rigorosa do conceito de persistência ao tratamento antirretroviral e abordagem metodológica adequada ao estudo do indicador. Também é um estudo que já contempla o cenário de ampliação do tratamento da infecção com o HIV independentemente do nível de imunodeficiência. Em termos sumários, indica maior risco de não persistência entre mulheres, adultos mais jovens, pretos e pardos, indivíduos com escolaridade mais baixa, solteiros, e coinfectados com tuberculose, sugerindo a necessidade de que estratégias sejam desenvolvidas para que esses grupos possam gozar dos benefícios do tratamento e se possa alcançar a meta de baixa perda de pacientes no tratamento. Indivíduos sem ocupação formal no mercado de trabalho e usuários ou ex-usuários de tabaco ou drogas ilícitas apresentaram maior vulnerabilidade para a persistência ao tratamento nas análises bivariadas, mas não se diferenciaram significativamente em suas respectivas categorias de referência na análise multivariada; tais variáveis merecem ser mais exploradas em estudos futuros.

Nos 44 meses de seguimento, a estimativa de 17% dos indivíduos não persistentes foi menor que a encontrada no estudo de 12 anos analisados de Mocroft et al. (2001) e no de Braitstein et al. (2010), que fez acompanhamento de 22 meses, onde 26,6% e 38% dos pacientes, respectivamente, descontinuaram o tratamento. O tempo de persistência médio observado foi de 19,2 meses, sendo superior aos 10,5 meses encontrados por Maiese, Malmenäs e Atkinson (2012) ao estudar o impacto das comorbidades na persistência à TARV nos EUA entre os anos de 2006 e 2011. A proporção menor de indivíduos não persistentes e o tempo de persistência maior refletem, em parte, o período curto de seguimento, pois é esperado que com o passar do tempo haja maior desistência a continuidade do tratamento.

Em termos gerais, é relativamente escassa a literatura sobre a persistência ao tratamento antirretroviral, não sendo identificados estudos brasileiros empregando-a. Adicionalmente, grande parte dos estudos internacionais prévios selecionados segregou suas análises em pequenos períodos de anos ou por esquemas de tratamento, dificultando comparações. Além disso, são relevantes os equívocos na aplicação do termo “persistência”, com autores considerando-a como parte da adesão, outros como sinônimo de *durability*, e outros ainda tratando não-persistência genericamente como abandono.

Contudo, apesar do rigor que buscou-se aplicar na seleção dos descritores e em toda a pesquisa bibliográfica de construção do projeto, é necessário dizer que não foram empregadas técnicas de revisão como as aplicadas em trabalhos que exclusivamente visam verificar todo o estado da arte sobre um tema.

Na revisão de literatura feita por Bae e colaboradores (2011) são definidos dois tipos de persistência: do paciente e ao regime. A persistência do paciente, conceito utilizado por esta pesquisa, é o tempo do início até uma descontinuação da terapia que exceda o *permissible gap*. Já a persistência ao regime considera o paciente não persistente caso haja qualquer modificação do seu esquema, seja qual for a motivação. Sendo assim, observações que tenham como base a persistência ao regime não são inteiramente comparáveis com este trabalho. Todavia, verifica-se que fatores preditivos da descontinuação do regime se mostram significativamente ligados também à não-persistência do paciente.

A distribuição da amostra de indivíduos com HIV em tratamento antirretroviral por sexo no estudo coincide aproximadamente com a distribuição, no Brasil, de casos da infecção e de casos notificados de AIDS nos últimos 12 e 38 anos, respectivamente, constituindo-se com cerca de 2/3 de homens e 1/3 de mulheres (BRASIL, 2018a). Segue, de certa forma, o padrão da América Latina, onde o número de homens acima dos 15 anos vivendo com HIV é aproximadamente 110% maior que de mulheres, em contraste com o padrão mundial, que já aponta para a predominância de mulheres – um número 8,3% maior que de homens – entre os indivíduos de 15 anos ou mais vivendo com o HIV (UNAIDS, 2019).

Neste estudo, o *hazard* de não persistir mostrou-se maior para mulheres, contrariando os resultados encontrados por Kempf et al. (2009) e Ing et al. (2013), que não identificaram diferença no tempo de persistência entre os sexos, e por Mocroft et al. (2001), que identificaram *hazard* maior para homens. Entretanto, o resultado aqui observado vai ao encontro de vários estudos, provenientes da América do Norte e Europa que indicaram que mulheres estão mais propensas a não persistirem na TARV que homens (LODWICK et al., 2008; PENCE et al., 2008; KAVASERY et al., 2009; JUDAY et al., 2011; MAIESE; MALMENÄS; ATKINSON, 2012; EATON et al., 2016; YOUN et al., 2017).

Não são claras as razões que levam ao risco aumentado de descontinuação da terapia antirretroviral em mulheres, mas Ahdieh-Grant et al. (2005) associou em seu trabalho a descontinuidade da TARV neste grupo ao alto nível de depressão e a carga

viral elevada encontrada nelas. Contudo, não se pode subestimar a forte ligação das relações de gênero na sociedade com a maior vulnerabilidade feminina no contexto da infecção e da terapia antirretroviral (SANTOS et al., 2009). Sendo assim, talvez as motivações para a não persistência a TARV em mulheres estejam ligadas ao estigma social ainda enfrentado por elas frente a vivência com HIV, muito alimentado pelo mito da relação entre infecções sexualmente transmissíveis e promiscuidade.

Sob o ponto de vista das políticas de saúde no Brasil, as mulheres não são consideradas um grupo populacional prioritário, sendo até os dias de hoje as estratégias de combate a infecção direcionadas aos corpos masculinos e aquelas que são voltadas às mulheres focam na sua responsabilidade reprodutiva, através da prevenção da transmissão vertical, ou em trabalhadoras do sexo, essa última reforçando o imaginário social da múltipla parceria em mulheres infectadas. Isso ocorre pelo fato de que no Brasil atualmente a epidemia é de caráter concentrado, emergindo assim a focalização nas chamadas populações-chave: gays e outros homens que fazem sexo com homens; pessoas trans; usuários de álcool e outras drogas; população carcerária e trabalhadores do sexo. (SANTOS et al., 2009; ROCHA; VIEIRA; LYRA, 2013; VILLELA; BARBOSA, 2017; BRASIL, 2018b).

O perfil de idade das PVHIV no estudo, em sua maioria entre 18 e 39 anos, também reproduziu de forma aproximada o perfil nacional de infecção, que entre 2007 e 2018 apresentou incidência concentrada em adultos jovens de 20 a 39 anos (cerca de 65,0% dos casos) (BRASIL, 2018a). Vale destaque, entretanto, o fato das distribuições etárias por sexo se diferenciarem, com maior concentração de pessoas mais jovens no sexo masculino. Comparada a outros estudos de persistência ao tratamento antirretroviral ao redor do mundo, a média de idade no início do tratamento foi inferior à encontrada nos Estados Unidos por Pence et al. (2008), Juday et al. (2011) e Maiese, Malmenäs e Atkinson (2012), porém bem semelhante a encontrada por Willig et al. (2008) e Eaton et al. (2016) nos Estados Unidos, Braitstein et al. (2010) no Quênia. Também é semelhante à encontrada por Lima (2017) em estudo sobre abandono ao tratamento na cidade de Campinas.

Este estudo ratifica implicitamente a associação entre indivíduos mais jovens e a não persistência ao tratamento antirretroviral, conforme achados de Mocroft et al. (2001), Li et al. (2005), Juday et al. (2011) e Youn et al. (2017). A razão para pacientes mais velhos serem menos propensos a modificar ou descontinuar a TARV pode estar ligada a um estilo de vida mais estável (MOCROFT et al., 2001), onde incorporar o tratamento

seria mais fácil. O diagnóstico do HIV abarca, além do início da medicação, a disponibilidade do indivíduo para o seguimento médico e ida a UDM, que no caso do município de Duque de Caxias funciona somente nos dias úteis e em horário comercial, e uma mudança do estilo de vida (BRASIL, 2017b), incorporando alimentação saudável, prática de exercícios, redução do consumo de substâncias e melhoria na qualidade no sono, atividades muitas vezes incompatíveis com o ritmo de vida, trabalho e recreativo do jovem adulto.

No que concerne à etnia, a amostra deste estudo incluiu 64,6% de indivíduos pretos e pardos, o que também provê uma boa aproximação do perfil epidemiológico da infecção brasileira. Negros são a maioria na incidência de AIDS desde 2010 e em se tratando da notificação do HIV, casos em pretos e pardos suplantam a ocorrência em brancos desde 2015 (BRASIL, 2018a). Apesar disso, ao indagar-se sobre um possível processo “racialização” da AIDS no Brasil, Fry et al. (2007) concluíram que os dados disponíveis não eram suficientes para a associação específica entre a doença e a população negra.

Ser preto ou pardo mostrou-se consistente e significativamente associado ( $\alpha=0,05$ ) à não persistência neste estudo. A relação da variável com a descontinuidade do tratamento também já tinha sido mostrada por Li et al. (2005), Pence et al. (2008), Youn et al. (2017) e Lima (2017). Os resultados indicam a vulnerabilidade de indivíduos negros frente a epidemia de HIV ao longo dos anos, provavelmente refletindo questões socioeconômicas, corroborado pela desigualdade de renda segundo a raça apresentada pelo IBGE (2018), que em 2017 no Brasil constatou que as pessoas negras possuíam rendimento domiciliar *per capita* de quase metade do valor observado para brancos.

A amostra desta dissertação aponta para uma maioria de indivíduos com 8 a 11 anos de escolaridade, diferenciando-se de grupos considerados em outros trabalhos brasileiros com pacientes HIV positivos que apresentaram maior proporção de pessoas com menos de oito anos de estudo (RIBEIRO et al., 2012; SCHUELTER-TREVISOL et al., 2013). O indicativo do predomínio de indivíduos com ensino fundamental ou médio completo, entretanto, coincide com a escolaridade da maioria dos usuários notificados com HIV nos últimos 12 anos no país (BRASIL, 2018a).

A escolaridade pode ser utilizada como *proxy* do nível socioeconômico da população. Possuir ensino fundamental ou médio completo teve efeito protetor na persistência quando comparado a baixa escolaridade (menos de 8 anos estudados) na análise de Cox. A tendência de aumento da persistência entre indivíduos com nível

superior também é observada, ainda que o resultado não tenha sido estatisticamente significativo na análise multivariada, provavelmente refletindo inadequação do tamanho da amostra para captar o efeito.

Nenhum estudo em persistência foi encontrado utilizando a escolaridade como variável explicativa. Contudo, a literatura relata a ligação entre a baixa escolaridade e diversos desfechos negativos em PVHIV. Schilkowsky, Portela e Sá (2011) e Lima (2017), apontaram que o nível de escolaridade mais elevado sugere proteção ao abandono de seguimento e tratamento. Lima et al. (2018) apresentou que indivíduos com menos de 8 anos de estudo possuem maior probabilidade de não ter acesso a TARV e de morrer de AIDS, e Silva et al. (2015) associou essa baixa escolaridade com a não adesão aos antirretrovirais. A tendência de persistência na TARV em pacientes com um melhor nível educacional pode pressupor que o grau de escolaridade se associa ao maior esclarecimento e capacidade de compreensão do indivíduo frente a sua condição sorológica e necessidade de se manter em terapia antirretroviral.

A ocupação, segundo Cassano, Frias e Valente (2000), é pouco utilizada nos estudos e estatísticas de saúde por não possuir instrumento capaz de classificá-la quanto às diferentes categorias ocupacionais e de definir denominadores populacionais que permitam calcular os coeficientes e analisar os agravos sob este enfoque, apesar de ser um importante indicador do nível socioeconômico do indivíduo. Além disso, é plausível a associação de atividades formais remuneradas com melhor situação de saúde, o que é exemplificado pelo estudo de Oliveira et al. (2015), que identificou o vínculo entre ocupação remunerada e melhor qualidade de vida em PVHIV no Piauí.

A proporção de 17,3% de desempregados neste estudo é superior à última taxa nacional de desocupação disponível, de 12,0% entre os meses de novembro de 2018 a janeiro de 2019 (IBGE, 2019). Na análise bivariada, ocupação no mercado formal (analisada junto a *estudantes* e casos *ignorados*) pareceu ter algum efeito protetor sobre a persistência ao tratamento, mas o efeito não se mostrou independente de outras covariáveis na análise multivariada. Assim como no caso da escolaridade, não foram encontrados estudos relacionando o tempo de persistência e a ocupação, contudo em trabalhos publicados por Lima (2017) e Schilkowsky, Portela e Sá (2011) tendo “abandono do seguimento e do tratamento” como variável dependente, trouxe o desemprego e a vinculação empregatícia instável como um dos fatores com nexos consistente de ser preditivo da descontinuidade.

A ocupação formal pode estar ligada a proteção da persistência na TARV a medida que conferindo renda regular ao indivíduo contribuiria positivamente para muitos fatores que são capazes de se relacionar a continuidade do tratamento, como uma melhor qualidade de vida, condição para transporte a unidade, elevação do nível escolar e maior acesso à informação.

A situação conjugal prevalente foi *solteiro*, assim como em outros estudos considerando pacientes com HIV/AIDS (SCHILKOWSKY; PORTELA; SÁ, 2001; RIBEIRO et al., 2012; OLIVEIRA et al., 2015; LIMA, 2017; SCHILKOWSKY, 2017). Este trabalho sugere a condição como importante no contexto da manutenção da TARV, uma vez que o resultado de significância estatística *borderline* na análise multivariada indicou menor tendência desses de persistência no tratamento.

Extrapolando-se a circunstância de estar solteiro podemos utilizá-la para tecer especulações com relação a um baixo suporte social do indivíduo, que foi indicado por Juday et al. (2011) como um dos motivos da não persistência ao regime antirretroviral. Obviamente, a afirmação de que os solteiros não possuiriam rede social que os desse o acolhimento necessário não é absoluta, podendo existir outros fatores dentro deste grupo que corroborem com a sua menor persistência, como a predominância de indivíduos mais jovens, pois como foi demonstrado acima esses também apresentaram tendência de menor continuidade na TARV.

*Tabagismo e consumo de drogas ilícitas* também apresentaram efeitos sobre a persistência ao tratamento antirretroviral nas análises de Kaplan-Meier, com diferenças significativas entre indivíduos com consumo atual/progresso e aqueles que relataram nunca terem consumido, que mostraram maior persistência. Porém, as variáveis não foram significativas na análise multivariada, resultado que pode ter sido impactado pela grande quantidade de casos com informação ignorada. Comparando-se as taxas de tabagismo e consumo de drogas ilícitas encontradas nesta dissertação com os dados nacionais do último levantamento nacional de álcool e drogas (LENAD), observa-se que a proporção de tabagistas (26,2%) foi expressivamente superior às estimativas do Brasil (16,9%) e da região Sudeste (17,7%) em 2012. Em contrapartida, a proporção da amostra com relato de pelo menos uma experiência de utilização de drogas ilícitas (20,3%) foi inferior comparando-se com os 31,1% reportados nacionalmente (INPAD, 2014).

O *uso de álcool*, por sua vez, foi registrado para quase 50% dos indivíduos da amostra, proporção semelhante à estimativa nacional de consumo de álcool para maiores de 18 anos feita em 2012 (INPAD, 2014), mas não se mostrou significativo na explicação

de variações na persistência ao tratamento. Cerca de 5% dos indivíduos referiram alta ingestão de álcool, proporção um pouco menor do que a encontrada em pesquisa americana de prevalência do consumo de álcool em PVHIV (GALVAN et al., 2002).

O abuso de álcool e de outras drogas tem sido muito relacionado com desfechos negativos em indivíduos HIV positivos, especialmente relativos ao tratamento, mortalidade e risco de transmissão (LUCAS et al., 2002; REGO; REGO, 2010). Muitos estudos indicam que o abuso de substâncias como álcool, tabaco, drogas ilícitas, medicamentos, etc. é um fator que pode reduzir a persistência (CHEN et al., 2003; KAVASERY et al., 2009; JUDAY et al., 2011; ING et al., 2013; JIMÉNEZ-GALÁN et al., 2016). Adicionalmente, o tabagismo em PVHIV pode aumentar o risco de desenvolvimento de doenças pulmonares infecciosas como pneumocistose, pneumonia e tuberculose (MIGUEZ-BURBANO, 2003).

Segundo Lucas et al. (2002), o abuso de substâncias pode influenciar de diversas formas o seguimento da TARV, ao falar de adesão citam alguns motivos para tal interferência como a instabilidade no estilo de vida, o suporte social precário, o desconforto dos profissionais no atendimento de indivíduos adictos, o não comparecimento a consultas e a associação do abuso de drogas com outras desordens mentais, como a depressão, que também se associam negativamente com a manutenção do tratamento antirretroviral.

A classificação utilizada de comorbidades, infecções oportunistas (IO) e coinfeções deste trabalho seguiu a estruturação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da infecção pelo HIV em adultos (BRASIL, 2017b), porém na literatura é recorrente as três aparecem imbricadas, dificultando a realização de análises comparativas satisfatórias dos resultados.

Um exemplo disso aparece em Soares et al. (2014) onde as infecções oportunistas foram tratadas junto às coinfeções, figurando a candidíase oral como a mais prevalente, assim como no grupo de IO deste estudo. Em Righetto et al. (2014), mais uma vez reuniram-se coinfeções e infecções oportunistas, e, além disso, todas as condições foram generalizadas como comorbidades, tendo a dislipidemia predominado, enquanto nesta coorte foi a hipertensão, seguida da dislipidemia.

Por último, em Saag et al. (2017), mais uma vez somente utilizou-se o termo comorbidade. Isso justifica a alta proporção de indivíduos com número de comorbidades variando entre 1 e 4 (68,4%) e acima de 4 (36%), enquanto nesta coorte o máximo de comorbidades concorrentes encontradas foram 3 e em somente 2,4% da amostra.

A ocorrência de infecções oportunistas e comorbidades não foram fatores que influenciaram na continuidade da TARV neste estudo, e de forma geral também não foi encontrada relação entre a existência de coinfeção e a persistência ao tratamento. Apesar disso, na análise de Kaplan-Meier houve diferença estatisticamente significativa na persistência de pessoas coinfectadas HIV-Tuberculose, o modelo de Cox apresentou significância *borderline*, indicando maior risco de descontinuidade da TARV nos indivíduos que também possuíam tuberculose.

A tuberculose é uma doença de alta prevalência em PVHIV e consiste na maior causa de morte entre eles (BRASIL, 2017b). É de predomínio em pessoas não brancas, jovens e com perfil socioeconômico desfavorável, tanto quanto a infecção pelo HIV. Por ser também acompanhada da estigmatização, a vivência com a coinfeção traz maior sofrimento à vida dos pacientes. Percebe-se que a tuberculose e a infecção pelo HIV dividem os mesmos fatores sociais negativos relativos à vulnerabilidade, que somando-se ao agravamento de reações adversas pela associação de tratamentos pode aumentar a probabilidade de abandono (SILVA et al., 2015; PEREIRA et al., 2018). Não foi encontrada bibliografia de estudo da persistência trazendo alguma associação dessa com a coinfeção com tuberculose.

Outras variáveis que também foram exploradas neste estudo como potencialmente explicativas de variações na persistência, mas não se mostraram importantes foram a parceria sexual, o nível inicial de linfócitos T CD4, a ocorrência de eventos adversos e o número de esquemas antirretrovirais utilizados pelo indivíduo.

Indivíduos em parceria sexual fixa preponderaram na amostra, porém é importante reconhecer o erro ao se considerar indivíduos casados e em união estável como tendo parceria sexual fixa. A anamnese inicial do paciente, caso fosse casado/união estável, não trazia a informação de quantidade de parceiros, indicando talvez um pensamento equivocados do profissional em pressupor somente um companheiro sexual para esse. Na percepção ocidental de que casamento está ligado a valores como amor, fidelidade, respeito, confiança e cumplicidade, pressupõe-se que homens e mulheres ao assumirem tais valores estariam protegidos do risco da infecção pelo HIV (MAIA; GUILHEM; FREITAS, 2008).

Inclusive, alguma ponderação sobre um possível constrangimento que a pergunta de parceira envolveria pode ser a causa da supressão deste relato, refletido também nos 20,3% de ignorados e indicando que mesmo no âmbito das infecções sexualmente transmissíveis o sexo é um assunto tabu.

O nível de linfócitos T CD4 é um dos marcadores indiretos do avanço da infecção pelo HIV. Em um primeiro momento de diagnóstico, o LT-CD4 é imprescindível por indicar o grau de imunossupressão do paciente, orientando o manejo clínico.

A mediana do número de LT-CD4 inicial deste projeto foi semelhante à encontrada por Eaton et al. (2016), porém mais de 40% superior às encontradas por Mocroft et al. (2001) e Braitstein et al. (2010).

Na amostra observada 27,6% dos indivíduos iniciaram tratamento com avançada imunossupressão, marcada pelo nível de LT-CD4 menor que 200 células/mm<sup>3</sup>, valor menor que o encontrado por Willig et al. (2008), nos EUA, e Eaton et al. (2016), no Quênia, de 57,0% e 35% respectivamente.

Podem ser variados os motivos da quantidade de pacientes que chega ao atendimento já imunocomprometidos. No âmbito das políticas, esse fato pode indicar alguma falha no eixo programático de diagnóstico da infecção para alcançar a meta 90-90-90. Já com relação à subjetividade do paciente, poderia ser causado pela dificuldade de aceitação do *status* sorológico frente a condições normais de saúde, levando-o somente a procurar tratamento após o início de manifestação da doença. Dessa forma, observamos que a consolidação do protocolo “testar e tratar” *per si* não garante o início da terapia antirretroviral, por existirem todo um conjunto de fatores complexos, sejam estruturais do sistema de saúde ou do indivíduo, que podem influenciar no acesso ao medicamento.

A ocorrência de reação adversa com a utilização de antirretrovirais pode depender da associação do HIV com outras comorbidades, de interações medicamentosas e até mesmo de fatores genéticos do indivíduo (BRASIL, 2017b). Virtualmente, todos os antirretrovirais provocam inicialmente os efeitos autolimitados de náuseas, vômitos, diarreia e dores abdominais (SESIN, 2013), desse modo, essas reações são apresentadas largamente nos estudos envolvendo a TARV, como em Resende et al. (2012) e Bernal et al. (2013). No entanto, nesta coorte, os efeitos no sistema nervoso central (tontura, insônia e sonolência) sobrepuseram os gastrointestinais, resultado compatível com a maior utilização do efavirenz no esquema inicial<sup>2</sup>.

Apesar de ser indicado maciçamente na bibliografia que a ocorrência de reações adversas está intimamente ligada a não-persistência, não foi possível fazer tal conexão

---

<sup>2</sup> Efeitos adversos de relevância clínica do Efavirenz: Toxicidade persistente no sistema nervoso central (tonturas, sonolência, insônias, sonhos vívidos, “sensação de embriaguez”) ou sintomas mentais (ansiedade, depressão, confusão mental) – normalmente desaparecem ao final das primeiras semanas de tratamento; convulsão; hepatotoxicidade; reações de hipersensibilidade e cutâneas graves; ginecomastia (BRASIL, 2017b).

neste estudo. Talvez a não interferência na persistência esteja relacionada ao fato de que grande parte das reações provocadas pelos antirretrovirais modernos não são graves e nem intoleráveis, ocorrendo geralmente de forma transitória e desaparecendo espontaneamente ou tratando-se sintomaticamente (ROMEY et al., 2012; SESIN, 2013; BRASIL, 2017b).

O número de esquemas utilizados poderia indicar circunstâncias relacionadas na literatura com a não-persistência, como a substituição pela presença de reações adversas, experiência anterior com antirretrovirais, falha terapêutica e o aumento no número de comprimidos ingeridos ou da frequência pela utilização de medicamentos de segunda e terceira linhas (BAE et al., 2011), porém não foi encontrada associação significativa desta variável independente com a persistência.

Algumas limitações foram identificadas no desenvolvimento deste trabalho. Primeiramente, o tempo de seguimento da coorte pode ter sido curto e assim colaborar para a incapacidade de mensuração de alguns efeitos das variáveis na persistência. Isso porque o indicador de persistência possui alta importância para tratamentos prolongados, assim, é esperado que com o avançar do tempo a descontinuação seja maior.

Uma outra questão limitante foi a amostra, que apesar de ser calculada para refletir a população de interesse, por possuir tamanho relativamente pequeno poderia ter contribuído para a não identificação de efeitos de algumas variáveis. Isso ocasiona a redução do poder de teste, e conseqüentemente aumenta a probabilidade de ocorrer um erro do tipo II nas análises, que significa a não rejeição de uma hipótese nula quando ela é falsa. Ou seja, considerar que uma variável não influencia na persistência quando na verdade ela possui associação.

A expressiva quantidade de informações ignoradas no SICLOM foi um dos problemas encontrados na coleta de dados do estudo. A ausência dessas informações não gera nenhum bloqueio ou alerta no ato do cadastro. Além disso, o número do CPF do paciente não é um requisito obrigatório ao preenchimento, o que é positivo porque muitos pacientes não possuem documentos, porém acarreta a possibilidade de múltiplos cadastros, inclusive em diferentes unidades, por erro nos campos nome do usuário SUS, nome completo da mãe e data de nascimento. Nesta coorte, trinta e uma pessoas da amostra possuíam cadastro sem o número do CPF, dessas, seis foram não persistentes. A possibilidade da existência de outro cadastro desses pacientes pode ter gerado uma superestimação da não-persistência na amostra.

Outra dificuldade encontrada está relacionada aos prontuários dos pacientes, que na unidade são arquivados ordinalmente de acordo com o número sequencial atribuído a esses na abertura. Primeiramente, não há uma relação digital relacionando os prontuários e os nomes, existindo um caderno preenchido ao longo dos anos que indica o número de cadastro do paciente no SAE. Sendo assim, caso seja necessário pesquisar algum número é preciso saber o período de entrada do paciente no serviço. Basicamente é utilizada a informação do SICLOM para a consulta do número de prontuário. Por duas vezes o prontuário selecionado para a coleta não era o da pessoa escolhida, e o número correto não foi encontrado, acarretando substituição.

Ainda sobre a necessidade de substituição de alguns prontuários selecionados para a coleta, percebeu-se que no setor não há regularidade no trabalho de verificação e arquivamento dos documentos em que foram identificados transferência, abandono ou óbito. Quando ocorre uma comunicação de óbito, transferência ou por algum processo aleatório observa-se algumas dessas três situações, há a retirada do local regular de guarda, porém sem uma nova lógica de arquivamento e organização, o que dificulta sua localização se necessário. Sendo assim, trinta prontuários não encontrados precisaram ser substituídos, afetando a participação do indivíduo no estudo e assim criando-se um viés de seleção (TRIPEPI et al., 2010), com a perda do paciente escolhido. Levando-se em consideração a probabilidade do arquivamento dos prontuários de pacientes não-persistentes podemos pressupor que a substituição do sujeito na amostra pode ter colaborado, na contramão da existência de outros cadastros, para a subestimação da não-persistência.

Foram também encontrados obstáculos no entendimento das diferentes escritas nos prontuários, influenciando negativamente a coleta de informações por contribuir para a perda de dados não compreendidos sobre os pacientes, responsáveis por possíveis vieses de informação (TRIPEPI et al., 2010).

Com relação ao atendimento, percebeu-se a falta de padronização da coletada de informações na anamnese inicial e, muitas vezes, caso o primeiro atendimento não fosse o de enfermagem, ela nem era realizada.

A retirada regular do medicamento pressupõe o desejo do paciente em realizar a terapia, porém ela não garante que efetivamente ele a esteja fazendo. Um exemplo disso é um relato real feito por um médico da unidade onde o paciente após anos de tratamento com carga viral indetectável apresentou rebote de carga viral. O profissional após solicitar que o mesmo trouxesse seus medicamentos na consulta foi surpreendido pelo usuário que

levou diversos frascos de antirretrovirais retirados na farmácia e não tomados há meses. Segundo ele “estava cansado do tratamento e decidiu dar uma parada”.

Além de trazer à tona um limitante da observação, o parágrafo acima gera a reflexão acerca da incapacidade de um trabalho com dados secundários e retrospectivos em traduzir a subjetividade do paciente, que foi um importante fator em Vo et al. (2008) e Jiménez-Galán et al. (2016), onde o desejo do paciente foi indicado como sendo uma das principais razões para a interrupção do tratamento antirretroviral.

É necessário considerar também a limitação de associação do modelo para algumas variáveis dinâmicas como “estado conjugal” e “escolaridade” a partir do momento que a coleta das variáveis foi feita em somente um tempo, no momento de entrada do paciente na unidade.

A escolha pela pesquisa somente com indivíduos em seguimento médico na unidade pode ter sido equivocada e responsável pela perda de um importante resultado na avaliação da continuidade de tratamento das PVHIV. A adição de um novo deslocamento para a retirada do medicamento e integralização da assistência fatalmente pode ser um fator que influencie de forma negativa na persistência ao tratamento, por questões como financeira e de disponibilidade do sujeito.

A validade das informações também é uma fragilidade quando se trabalha com dados secundários. Por vezes houve divergência entre SICLOM e prontuário, sendo colocadas as informações de prontuário acima daquelas contidas no sistema. Ademais, informações do âmbito pessoal como utilização de substâncias e parceria sexual podem não obter respostas que efetivamente sejam realidade por questão de incômodo do paciente ou pelo entendimento social de haver uma resposta correta pautada pela moralidade.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa dissertação teve por objetivo estudar a persistência ao tratamento antirretroviral em pessoas vivendo com HIV atendidas no SAE do Centro Municipal de Saúde de Duque de Caxias, trazendo contribuições para os estudos no campo da persistência medicamentosa, muito importante no cenário de poucos estudos nacionais com essa temática. O trabalho ainda colabora com o incentivo ao desenvolvimento de pesquisas no município e podendo subsidiar melhorias no atendimento a indivíduos em tratamento antirretroviral tanto localmente, quanto a nível de políticas para o país à medida que reconhece populações que necessitam de maior atenção.

Ser negro mostrou-se consistentemente associado com menor persistência na TARV através das duas técnicas de análise de sobrevivência aplicadas. Nas análises bivariadas, ser solteiro, usuário ou ex-usuário de tabaco ou drogas ilícitas e coinfestado HIV-tuberculose foi ligado significativamente a não-persistência, já estar inserido no mercado formal de trabalho ou ser estudante pareceu ter um efeito protetor na manutenção do tratamento.

No modelo de Cox, o risco de não-persistência também foi relacionado positivamente a ser mulher, jovem adulto e ter baixa escolaridade. Os resultados para “solteiro” e “coinfectado HIV-tuberculose” foram *borderlines* nessa análise, evidenciando tendência de redução na persistência em indivíduos nessas condições.

Conclui-se após a análise dos resultados que a persistência à terapia antirretroviral é afetada por elementos sociodemográficos e clínicos, estando associada desfavoravelmente à alguns fatores que sugerem vulnerabilidade social dos pacientes. A partir dessas informações, a unidade pode investir na maior atenção ao atendimento desses indivíduos, com ações como a redução do tempo entre consultas.

Adicionalmente, o encaminhamento regular para a assistência social existente no setor pode originar resoluções que mitiguem condições desfavoráveis a ida do paciente a unidade (requerimento do vale social que garante o transporte rodoviário convencional gratuito) e até a sua sobrevivência (encaminhamento para programas sociais que garantam uma renda mínima).

Na unidade, o setor de Tisiologia é o responsável pelo atendimento dos pacientes com tuberculose, enquanto no SAE são atendidos os pacientes HIV positivos. Vista a menor persistência ao tratamento antirretroviral dos coinfestados HIV-tuberculose,

sugere-se também a aproximação entre os setores a fim de reconhecer as motivações e elaborar medidas que possam garantir a manutenção de ambas terapias.

As dificuldades encontradas na ida aos prontuários nos trazem sugestões para a melhoria da qualidade das informações da unidade. Primeiramente a reordenação da guarda dos prontuários com a correta discriminação daqueles em uso, dos óbitos, das transferências e das não-persistências. Junto a isso a criação de rotinas de verificação dos prontuários que seriam positivas por gerarem buscas ativas de usuários que descontinuaram o seguimento.

Recomenda-se também o aperfeiçoamento da anamnese inicial, com o treinamento dos profissionais e o desenvolvimento de alguma ferramenta, como por exemplo um formulário, que padronize a coleta dos dados epidemiológicos dos pacientes. Com relação a farmácia, rotinas de atualização do cadastro também podem ser aplicadas, a fim de sanar a quantidade de dados não preenchidos no SICLOM. Além disso, é necessária a aproximação entre o serviço de atendimento médico e o de dispensação que pode ser positivo também na busca por pacientes, visto que o SICLOM é capaz de gerar relatórios que indiquem a quanto tempo o indivíduo não retira medicamento.

Por último, sugere-se a informatização do setor com implantação do prontuário eletrônico, uma proposta de execução mais árdua por depender de financiamento e assim estar intimamente ligada a vontade política.

No âmbito pessoal, o rigor metodológico aplicado e as dificuldades encontradas contribuíram para o desenvolvimento do senso de pesquisa com pensamento crítico e reflexão, fatores necessários a formação de um bom pesquisador, que é uma das metas do ensino em mestrado. A sua realização em Duque de Caxias foi capaz de atender ao desejo da pesquisadora de estudar o seu município de nascimento.

Através da revisão bibliográfica observou-se que o conceito de persistência não é muito empregado em estudos brasileiros de utilização de medicamentos, onde prevalecem as pesquisas em adesão medicamentosa. Além disso, quando a persistência é apontada muitas vezes é de forma equivocada, não seguindo a definição de ser o tempo entre o início de tratamento e a descontinuação ou colocando-a como sinônimo do termo genérico “abandono”, sem utilização de ferramentas adequadas para a sua análise, mesmo após mais de 10 anos da definição cunhada pela *ISPOR*, ratificando a relevância desse trabalho e a continuação do desenvolvimento de pesquisas neste campo.

A influência do acesso na dimensão da disponibilidade não foi explorada nesta dissertação, porém, levando-se em conta a existência de somente duas unidades de

dispensação ambulatorial no município, seria possível que o baixo número, as suas localizações e horários de funcionamento sejam capazes de modificar de alguma forma a persistência.

Diversos outros estudos podem ser desenhados com o intuito de aprofundar o conhecimento dos fatores preditivos da persistência ao tratamento antirretroviral e reduzir os limitantes encontrados por este: abrangendo uma amostra maior, com um tempo de seguimento superior, sendo prospectivos, lançando mão de entrevistas para reconhecer as subjetividades dos pacientes e considerando indivíduos com o seguimento médico fora da unidade em que retira seus medicamentos, podendo verificar a influência desse deslocamento adicional na persistência.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHDIEH-GRANT, L. et al. Factors and temporal trends associated with highly active antiretroviral therapy discontinuation in the Women's Interagency HIV Study. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome**, v. 38, n.4. p. 500-503, 2005;

AIDSMAP, **Factsheet CD4 cell counts**. NAM publications 2017. Disponível em: <http://www.aidsmap.com/pdf/CD4-cell-counts/page/1044596//design/fe30aa65-dc0f-4526-bbe9-fb7f285158a3> - Acesso: 20 de dezembro de 2018;

BAE, J. W. et al. Medication persistence in the treatment of HIV infection: a review of the literature and implications for future clinical care and research. **Aids**, v. 25, n. 3. p. 279–290, 2011;

BARROSO, L.M.M. et al. Adesão ao tratamento com anti-retrovirais entre pacientes com AIDS. **Online Brazilian Journal of Nursing**. v. 5, n. 2, p. 37-46, 2006;

BERNAL, F. et al. Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes que inician o cambian terapia anti-retroviral. **Revista Chilena de Infectología**, v. 30, n. 5, p. 507-512, 2013;

BRAITSTEIN, P. et al. Sustainability of First-Line Antiretroviral Regimens: Findings From a Large HIV Treatment Program in Western Kenya. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 53, n. 2, p. 254–259, 2010;

BRASIL. Ministério da saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites virais. **Glossário temático: DST e aids**, 56 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos), 2006;

\_\_\_\_\_ Ministério da saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites virais. **Protocolo de Assistência Farmacêutica em DST/HIV/Aids Recomendações do Grupo de Trabalho de Assistência Farmacêutica**, p. 224, 2010;

\_\_\_\_\_ Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017**. p.32, 2017a;

\_\_\_\_\_ Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções sexualmente transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. p. 416, 2017b;

\_\_\_\_\_ Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções sexualmente transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Prevenção Combinada do HIV/Bases conceituais para profissionais, trabalhadores(as) e gestores(as) de saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017c. 123 p.: il;

\_\_\_\_\_ Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico HIV AIDS 2018**. Julho 2017 a junho de 2018. Volume. 49 nº 53. Brasília, 2018a. 72 p.;

\_\_\_\_\_ Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções sexualmente transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Agenda Estratégica para Ampliação do Acesso e Cuidado Integral das Populações-Chave em HIV, Hepatites Virais e outras Infecções Sexualmente Transmissíveis**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018b. 36p.;

BRITO, M.A. **QSAR-3D de Inibidores Não-Nucleosídeos da Transcriptase Reversa do HIV-1: Estudos Independente e Dependente da Enzima**. 2008. 231 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro;

BRITO, C. **Adesão e persistência à terapia endócrina para o câncer de mama, fatores preditores e resultados relacionados**. 2011. 149 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, FIOCRUZ, Rio de Janeiro;

- BRODER, S. The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV-1/AIDS pandemic. **Antiviral Research**, v. 85, n. 1, p. 1–18, 2010;
- CARVALHO, M.S. et al. Análise de Sobrevivência: Teorias e aplicações em saúde [online]. 2 nd. Ed. Ver. and enl. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2011;
- CASSANO, C.; FRIAS, L.A.M.; VALENTE, J.G. Classificação por ocupação dos casos de AIDS no Brasil – 1995. **Cadernos de Saúde Pública**, n. 16, suplemento 1, p. 53-64, 2000;
- CASTRO, C.G.S.O. (Coord). Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2000. 92 p.;
- CHEN, R.Y. et al. Duration of highly active antiretroviral therapy regimens. **Clinical Infectious Diseases**, v.37 p.714-722, 2003;
- CHI, B. H. et al. Universal definition of loss to follow-up in HIV treatment programs: A statistical analysis of 111 facilities in Africa, Asia, and Latin America. **PLoS Medicine**, v. 8, n. 10, 2011;
- COCHRAN, W. G. **Sampling Techniques**. 3<sup>a</sup> ed. New York: John Wiley & Sons, 1977;
- CRAMER, J. A. et al. Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. **Value in Health**, v. 11, n. 1, p. 44–47, 2008;
- DEEKS, S.G. et al. HIV infection. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, p. 1-22, 2015;
- DIAHV-Departamento de Vigilância Prevenção e Controle das IST, Aids e das Hepatites Virais; Secretaria de Vigilância em Saúde; Ministério da Saúde. **Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM)**. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/gestores/sistemas-de-informacao/sistema-de-controle-logistico-de-medicamentos-siclom>. Acesso: 10 de outubro de 2017;

\_\_\_\_\_ Departamento de Vigilância Prevenção e Controle das IST, Aids e das Hepatites Virais; Secretaria de Vigilância em Saúde; Ministério da Saúde. **Indicadores e dados básicos do HIV/AIDS nos municípios brasileiros**: Dados regionais e nacionais, estaduais e municipais. Disponível em: <http://indicadores.aids.gov.br/>. Acesso: 12 de março de 2019;

DEZII, C. M. Persistence With Drug Therapy: A Practical Approach Using Administrative Claims Data. **Managed care**, n. 10, p. 42–45, 2001;

DUQUE DE CAXIAS, Prefeitura Municipal de Duque de Caxias. Secretaria de Saúde – Unidades de Saúde. Disponível em: <https://duquedecaxias.rj.gov.br/secretaria/unidades-de-saude/6384>. Acesso: 20 de junho de 2019;

EATON, E.F. et al., Unanticipated effects of new drug availability on antiretroviral durability: Implications for Comparative Effectiveness Research. **Open Forum Infectious Diseases**, 2016;

FERREIRA, R.C.S.; RIFFEL, A.; SANT’ANA, A.E.G. HIV: Mecanismo de replicação, alvos farmacológicos e inibição por produtos derivados de plantas. **Química Nova**, v. 33, n. 8, p. 1743–1755, 2010;

FLEXNER, C. **Agentes antirretrovirais e tratamento da infecção pelo HIV**. In: BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C. (Org.). *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman 12<sup>a</sup> ed.* Tradução de Augusto Langeloh et al. Porto Alegre: Editora AMGH, 2012. Cap. 59;

FRY, P. H. et al. AIDS tem cor ou raça? Interpretação de dados e formulação de políticas de saúde no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. 3, p.497-523, 2007;

GALLO, R. C.; MONTAGNIER, L. The Discovery of HIV as the Cause of AIDS. **New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 24, p. 2283–2285, 2003;

GALVAN, F.H. et al. The prevalence of alcohol consumption and heavy drinking among people with HIV in the United States: results from the HIV Cost and Services Utilization Study. **Journal of Studies on Alcohol**, v. 63, p.179–186, 2002;

ING, E. C. et al. Medication persistence of HIV-infected drug users on directly administered antiretroviral therapy. **AIDS and Behavior**, v. 17, n. 1, p. 113–121, 2013;

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Coordenação de Trabalho e Rendimento - **Pesquisa nacional por amostra de domicílios: síntese de indicadores 2015**. Rio de Janeiro, 2016. 108p;

\_\_\_\_\_. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **IBGE Cidades: Município de Duque de Caxias**. [on line] *População estimada: IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de População e Indicadores Sociais, Estimativas da população residente com data de referência 1º de julho de 2017*. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/rj/duque-de-caxias/panorama>. Acesso: 10 de novembro de 2017;

\_\_\_\_\_. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Coordenação de Trabalho e Rendimento. **Síntese de indicadores sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira: 2018**. Rio de Janeiro, 2018. 151 p.;

\_\_\_\_\_. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Coordenação de Trabalho e Rendimento. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua Indicadores para população de 14 anos ou mais de idade. Trimestre móvel: nov-dez-jan/2019**. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-detalle-de-midia.html?view=mediaibge&catid=2103&id=2723>. Acesso: 09 de maio de 2019;

INPAD – Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Políticas Públicas de Álcool e Outras Drogas. **II Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (LENAD)–2012**. Ronaldo Laranjeira (Supervisão) [et al.], UNIFESP - São Paulo, 2014. 85 p.;

JIMÉNEZ-GALÁN, R. et al. Persistence to single-tablet regimen versus less-drug regimen in treatment experienced HIV-infected patients on antiretroviral therapy.

**Farmacia hospitalaria: organo oficial de expresion cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria**, v. 40, n. 4, p. 272–8, 1 jun. 2016;

JUDAY, T. et al. A retrospective study of HIV antiretroviral treatment persistence in a commercially insured population in the United States. **Aids care**, v. 23, n. 9, p. 1154–1162, 2011;

KAVASERY, R. et al. Nonstructured treatment interruptions among injection drug users in Baltimore, MD. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 50 n.4, p.360–366, 2009;

KEMPF, M.C. et al. Gender differences in discontinuation of antiretroviral treatment regimens. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome**, v.52 n.3, p.336-341, 2009;

LEITE, S.N.; VIEIRA, M.; VEBER, A. P. Estudos de utilização de medicamentos: uma síntese de artigos publicados no Brasil e América Latina. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, n. sup., p. 793–802, 2008;

LEWIS, J. M. et al. Real-world persistence with antiretroviral therapy for HIV in the United Kingdom: A multicentre retrospective cohort study. **Journal of Infection**, v. 74, n. 4, p. 401–407, 2017;

LI, X. et al. (2005). Interruption and discontinuation of highly active antiretroviral therapy in the multicenter AIDS cohort study. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 38, n. 3, p. 320–328, 2005;

LIMA, R. T. **Fatores associados ao abandono do seguimento e tratamento antirretroviral entre pacientes soropositivos para o vírus da imunodeficiência humana acompanhados no Centro de Referência DST/AIDS de Campinas-SP**. 2017. 97 f. Dissertação (Mestre em Saúde Coletiva) - Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas;

LIMA, T. R. et al. Inequalities in HAART uptake and differential survival according to exposure category in Rio de Janeiro, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, n. 8, p. 1-15, 2018;

LODWICK, R.K. et al. Stability of antiretroviral regimens in patients with viral suppression. **AIDS**, v. 22 p.1039–1046, 2008;

LUZ, P. M. et al. Survival benefits of antiretroviral therapy in Brazil: A model-based analysis. **Journal of the International AIDS Society**, v. 19, n. 1, p. 1–11, 2016;

MAIA, C.; GUILHEM, D.; FREITAS, D. Vulnerabilidade ao HIV/Aids de pessoas heterossexuais casadas ou em união estável. **Revista Saúde Pública**, v. 42, n.2, p. 242-248, 2008;

MAIESE, E; MALMENÄS, M.; ATKINSON, M. Impact of comorbidities on HIV medication persistence: a retrospective database study using US claims data. Abstracts of the Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection - **Journal of the International AIDS Society**, v. 15, suplemento 4, 2012;

MELO, D.O.; RIBEIRO, E.; STORPIRTIS, S. A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 4, p. 475–485, 2006;

MIGUEZ-BURBANO, M.J. et al. Impact of tobacco use on the development of opportunistic respiratory infections in HIV seropositive patients on antiretroviral therapy. **Addiction Biology**, v. 8, p.39-43, 2003;

MOCROFT, A. et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. **Aids**, v. 15 n. 2, p. 185–194, 2001;

MURPHY, P. et al. Impact of HIV-specialized pharmacies on adherence and persistence with antiretroviral therapy. **AIDS patient care and STDs**, v. 26, n. 9, p. 526–531, 2012;

OLIVEIRA, F.B.M. et al. Qualidade de vida e fatores associados em pessoas vivendo com HIV/AIDS. **Acta paulista de enfermagem**, v. 28 n. 6, p. 510-516, 2015;

PENCE, B. W. et al. The influence of psychosocial characteristics and race/ethnicity on the use, duration, and success of antiretroviral therapy. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 47, n.2, p. 194–201, 2008;

PEREIRA, A.G.L. et al. Fatores associados ao óbito e ao abandono do tratamento da tuberculose em um hospital geral do município do Rio de Janeiro, 2007 a 2014. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 8, n. 2, p. 150-158, 2018;

PETERSON, A. M. et al. A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. **Value in Health**, v. 10, n. 1, p. 3–12, 2007;

RACHID, M.; SCHECHTER, M. Manual de HIV/AIDS. 10ª ed. – Rio de Janeiro: Thieme Revinter. 276p., 2017;

RAFFI, F. et al. Persistence and adherence to single-tablet regimens in HIV treatment: A cohort study from the French National Healthcare Insurance Database. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 70, n. 7, p. 2121–2128, 2015;

REGO, S.R.M.; REGO, D.M.S. Associação entre uso de álcool em indivíduos com AIDS e adesão ao tratamento antirretroviral: uma revisão da literatura. **Jornal brasileiro de psiquiatria**, v. 59, n. 1, p. 70-73, 2010;

RESENDE, R. C. Adesão ao tratamento antirretroviral de pacientes vivendo com HIV/AIDS atendidos pelo Sistema Único de Saúde. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v.10, n. 2, p.186-201, 2012;

RIBEIRO, F. et al. Durability of the first combined antiretroviral regimen in patients with AIDS at a reference center in Belo Horizonte, Brazil, from 1996 to 2005. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 16, v. 1, p. 27-33, 2012;

RIGHETTO, R.C. et al. Comorbidades e coinfeções em pessoas vivendo com HIV/Aids. **Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste**, v. 15, n. 6, p. 942-948, 2014;

RIO DE JANEIRO. Secretaria de Estado de Saúde (SES-RJ). Subsecretaria de Vigilância em Saúde. Superintendência de Vigilância Epidemiológica e Ambiental. Gerência de DST/Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico DST/AIDS e Hepatites Virais** p. 97, 2014;

ROCHA, S.; VIEIRA, A.; LYRA, J. Silenciosa conveniência: mulheres e Aids. **Revista Brasileira de Ciência Política**, n.11, p. 119-141, 2013;

ROMEU, G.A. et al. Avaliação da Adesão a Terapia Antirretroviral de Pacientes portadores de HIV. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v.3, n.1, p. 37-41, 2012;

SAAG, M.S. et al. Factors associated with the selection of initial antiretroviral therapy from 2009 to 2012. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome**, v.74, n.1, p. 60-64, 2017;

SAFRIN, S. **Agentes Antivirais**. In: KATZUNG, B.G.; MASTERS, S.B.; TREVOR, A.J. (Org.). *Farmacologia Básica e Clínica*. 12ª ed. Tradução de Ademar Valadares Fonseca et al. Porto Alegre: Editora AMGH, 2014. Cap. 49;

SANTOS, B.S.; ANTUNES, D.D. Vida adulta, processos motivacionais e diversidade. **Educação PUC-RS**, ano XXX, v. 61, n. 1, p. 149-164, 2007;

SANTOS, N.J.S. et al. Contextos de vulnerabilidade para o HIV entre mulheres brasileiras. **Cadernos de Saúde Pública**, n.25, Suplemento 2, p. S321-S333, 2009;

SCHILKOWSKY, L.B.; PORTELA, M.C.; SÁ, M.C. Fatores associados ao abandono de acompanhamento ambulatorial em um serviço de assistência especializada em HIV/aids na cidade do Rio de Janeiro, RJ. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 14, n. 2, p. 187-197, 2011;

SCHILKOWSKY, L.B. **Sobrevivência e sucesso terapêutico de pacientes com HIV/AIDS: estudo de uma coorte atendida em um serviço de assistência especializada no município do Rio de Janeiro.** 2017. 119 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro;

SCHRAMM, J.M.A. et al. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 9, n. 4, p. 897–908, 2004;

SCHUELTER-TREVISOL, F. et al. Perfil epidemiológico dos pacientes com HIV atendidos no sul do Estado de Santa Catarina, Brasil, em 2010. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 22, n. 1, p. 87-94, 2013;

SESIN, G.P. **Reações adversas a medicamentos antirretrovirais em coorte histórica de pacientes acompanhados em serviço de assistência especializada a portadores do HIV e doentes de AIDS.** 2013. 126 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Universidade do Vale do Rio dos Sinos, São Leopoldo;

SILVA, J.A.G. et al. Fatores associados à não adesão aos antirretrovirais em adultos com AIDS nos seis primeiros meses da terapia em Salvador, Bahia, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31, n.6, p. 1188-1198, 2015;

SOARES, M.T. et al. Prevalência das Coinfecções em Pacientes Notificados com Aids no Centro de Referência na Paraíba. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 18, suplemento 1, p. 5-12, 2014;

TRIPEPI, G. et al. Selection Bias and Information Bias in Clinical Research. **Nephron Clinical Practice**. v.115, p. 94–99, 2010;

UNAIDS – Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS. **90-90-90 Uma meta ambiciosa de tratamento para contribuir para o fim da epidemia de AIDS.** p. 1- 38, 2014;

\_\_\_\_\_ Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS. **Guia de terminologia do UNAIDS** [on line] Disponível em: [https://unaid.org.br/wp-content/uploads/2015/06/WEB\\_2018\\_01\\_18\\_GuiaTerminologia\\_UNAIDS.pdf](https://unaid.org.br/wp-content/uploads/2015/06/WEB_2018_01_18_GuiaTerminologia_UNAIDS.pdf).

Acesso: 20 de dezembro de 2017;

\_\_\_\_\_ Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS. **Resumo informativo – Julho 2018**. Estatísticas Globais sobre HIV 2017. Disponível em: [https://unaid.org.br/wp-content/uploads/2018/07/2018\\_07\\_17\\_Fact-Sheet\\_miles-to-go.pdf](https://unaid.org.br/wp-content/uploads/2018/07/2018_07_17_Fact-Sheet_miles-to-go.pdf) - Acesso: 13 de dezembro de 2018;

\_\_\_\_\_ Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS. [on line] AIDSinfo – People living with HIV, Global factsheets 2017. Disponível em: <http://aidsinfo.unaid.org/> - Acesso: 30 de março de 2019;

VILLELA, W.V.; BARBOSA, R.M. Trajetórias de mulheres vivendo com HIV/aids no Brasil. Avanços e permanências da resposta à epidemia. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n.1, p. 87-96, 2017;

VO, T.T.N. Durability and Outcome of Initial Antiretroviral Treatments Received during 2000–2005 by Patients in the Swiss HIV Cohort Study. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 197, n.12, p. 1685–1694, 2008;

WHO – World Health Organization. **ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics**. Disponível em: <https://www.who.int/classifications/icd/en/> - Acesso: 04 de junho de 2019;

WILLIG, J. H. et al. Increased regimen durability in the era of once-daily fixed-dose combination antiretroviral therapy. **Aids**, v. 22, n. 15, p. 1951–1960, 2008;

WOHL, D. A. et al. Estimating HIV Medication Adherence and Persistence: Two Instruments for Clinical and Research Use. **AIDS and Behavior**, p. 1–13, 26 abr. 2017;

YOUN, B. et al. Ten-year trends in antiretroviral therapy persistence among US Medicaid beneficiaries. **AIDS (London, England)**, v. 31, n. 12, p. 1697–1707, 31 jul. 2017.