

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA

JULIANA DE OLIVEIRA COSTA

ANÁLISE FARMACOEPIDEMIOLÓGICA E FARMACOECONÔMICA DO
TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL EM DOSE FIXA COMBINADA NA
PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Belo Horizonte
2019

JULIANA DE OLIVEIRA COSTA

ANÁLISE FARMACOEPIDEMIOLÓGICA E FARMACOECONÔMICA DO
TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL EM DOSE FIXA COMBINADA NA
PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Saúde Pública, área de concentração em Saúde Pública.

Orientador: Dr. Francisco de Assis Acurcio

Coorientadora: Dra. Maria das Graças Braga Ceccato

Belo Horizonte
2019

C837a Costa, Juliana de Oliveira.
Análise farmacoepidemiológica e farmacoeconômica do tratamento antirretroviral em dose fixa combinada na perspectiva do Sistema Único de Saúde [manuscrito]. / Juliana de Oliveira Costa. -- Belo Horizonte: 2019. 218f.: il.
Orientador (a): Francisco de Assis Acurcio.
Coorientador (a): Maria das Graças Braga Ceccato.
Área de concentração: Saúde Pública.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Terapia Antirretroviral de Alta Atividade. 2. Efetividade. 3. Análise Custo-Benefício. 4. Qualidade de Vida. 5. Adesão à Medicação. 6. Dissertações Acadêmicas. I. Acurcio, Francisco de Assis. II. Ceccato, Maria das Graças Braga. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WB 330

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Prof^ª. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitora: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Fábio Alves da Silva Júnior

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Humberto José Alves

Chefe do Departamento de Medicina Preventiva e Social

Prof. Raphael Augusto Teixeira de Aguiar

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

Coordenadora: Prof^ª. Eli Iola Gurgel Andrade

Subcoordenadora: Prof^ª. Luana Giatti Gonçalves

Colegiado

Prof^ª. Eli Iola Gurgel Andrade

Prof^ª. Luana Giatti Gonçalves

Prof^ª. Sandhi Maria Barreto

Prof^ª. Mariângela Leal Cherchiglia

Prof^ª. Waleska Teixeira Caiaffa

Prof^ª. Ada Ávila Assunção

Prof^ª. Lidyane do Valle Camelo

Prof^ª. Antonio Luiz Pinho Ribeiro

Prof^ª. Ilka Afonso Reis

Prof^ª. Amélia Augusta Friche

Prof^ª. Adriane Mesquita de Medeiros

Thaís Cristina Marquezine Caldeira (Discente titular)

Cecília Nogueira Rezende (Discente suplente)

Secretária: Nádia Lima Bernardes

FOLHA DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

UFMG

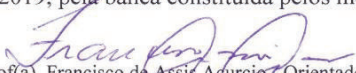
FOLHA DE APROVAÇÃO

ANÁLISE FARMACOEPIDEMIOLÓGICA E FARMACOECONÔMICA DO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL EM DOSE FIXA COMBINADA NA PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

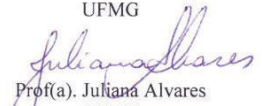
JULIANA DE OLIVEIRA COSTA

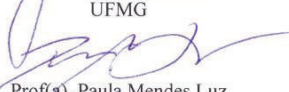
Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE PÚBLICA, como requisito para obtenção do grau de Doutor em SAÚDE PÚBLICA, área de concentração SAÚDE PÚBLICA.


Aprovada em 31 de maio de 2019, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Francisco de Assis Acurcio - Orientador
UFMG


Prof(a). Maria das Graças Braga Ceccato
UFMG


Prof(a). Juliana Alvares
UFMG


Prof(a). Paula Mendes Luz
INI/Fiocruz


Prof(a). Alessandra Maciel Almeida
FCMMG


Prof(a). Gustavo Machado Rocha
UFSJ

Belo Horizonte, 31 de maio de 2019.

Dedico este trabalho aos usuários,
profissionais de saúde, gestores e pessoas que
direta ou indiretamente atuam no Sistema
Único de Saúde.

AGRADECIMENTOS

A cada um dos participantes voluntários desta pesquisa, que disponibilizaram seu tempo e compartilharam suas vivências. Vocês foram essenciais para a consolidação deste trabalho, e me mostraram o verdadeiro propósito de uma pesquisa científica, contribuindo para minha transformação pessoal e profissional.

Aos meus pais, por todo o amor dedicado a mim, pelo respeito diante todas as minhas escolhas, por serem participativos e acolhedores! Ao Bernardo, por me incentivar a sonhar sempre mais alto, voando junto comigo. À Mana e ao Beto, pelos momentos de descontração com os meninos, minha fonte inesgotável de alegria!

Ao Francisco, pela oportunidade de ser novamente sua orientanda, e por investir em meu trabalho desde a iniciação científica. É um prazer poder contar com a sua expertise e comentários sempre assertivos e pertinentes. À Graça, por coordenar o projeto ECOART sem se deixar abater pelos obstáculos no caminho, empregando até mesmo recursos próprios para a execução da pesquisa. Por sua liderança colaborativa, por ser um exemplo de professora, e pela confiança.

A todos os integrantes do projeto ECOART, que uniram esforços para que este fosse exitoso. Obrigada pela dedicação e por compartilharem comigo os momentos de sufoco e de superação! Às alunas de iniciação científica, em especial à Alessandra, Bianca, Daniele, Gisele, Jéssica, Marcela, Maria Angélica, Ludmila e Regiane pelo auxílio na coleta e análise de dados e pela satisfação em fazer parte da trajetória profissional de vocês.

À equipe dos serviços de saúde, por colaborarem gentilmente. Em especial, à equipe do Hospital Eduardo de Menezes, Alessandra, Ilka, Márcio e Sidnei, pelo sorriso diário e por demonstrar tamanho carinho com os pacientes.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior e ao programa Endeavour Scholarships and Fellowships do Governo Australiano pelo apoio financeiro. À University of New South Wales, à Sallie Pearson e sua equipe, por terem me recebido de braços abertos e transformado meu estágio de doutorado sanduíche numa experiência de vida excepcional.

A todas as amigas que este percurso me trouxe, e que permaneceram além dos muros da universidade, em especial à Ana Cristina, Celline, Joana, Jullye, Laís, Lívia, Marina e Rosângela. Muito obrigada!

RESUMO

Introdução: A terapia antirretroviral (TARV) é um dos pilares no controle da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) por evitar a progressão da doença e prevenir novos casos de infecção. Sua efetividade é, porém, condicionada a níveis elevados de adesão. Esquemas antirretrovirais em dose fixa combinada (DFC) são medicamentos que contêm três ou mais antirretrovirais em um único comprimido, simplificando, assim, a TARV, e potencialmente propiciando melhores resultados clínicos. Desde 2015, o esquema em DFC contendo tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina e efavirenz está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS). Entretanto, evidências sobre os desfechos em saúde e relação de custo-efetividade com o uso desta formulação específica são escassas.

Objetivo: Realizar uma análise epidemiológica e farmacoeconômica do tratamento antirretroviral em DFC em pessoas que vivem com HIV que iniciam a terapia antirretroviral no SUS. Adicionalmente, foi avaliado o perfil de utilização e de adesão à TARV no contexto australiano.

Métodos: Quatro estudos foram desenvolvidos no âmbito desta tese. No Estudo 1 foi desenvolvida uma coorte prospectiva não concorrente para avaliar a efetividade do esquema em DFC comparado a múltiplos medicamentos e doses (MMD) em indivíduos acompanhados em um centro de referência em Belo Horizonte entre janeiro de 2014 e dezembro de 2016. Neste estudo, a variável resposta foi a efetividade da TARV, definida como supressão viral [carga viral (CV) < 50 cópias/ml] após seis e doze meses do início do tratamento. No Estudo 2 foi realizada uma análise de custo-efetividade na perspectiva do SUS e limitada aos custos diretos médicos para comparar os resultados dos indivíduos que iniciaram TARV em DFC ou em MMD. Foi utilizada a mesma população do Estudo 1 e foram comparados a proporção de indivíduos em supressão viral e os custos após um ano de tratamento entre os grupos. Os resultados foram expressos em dólares estadunidenses após conversão pela paridade do poder de compra (1 US\$ = 1,996 R\$). O Estudo 3 trata-se de um corte transversal realizado a partir da linha de base de uma coorte prospectiva em três centros de referência de Belo Horizonte, que recrutou indivíduos entre setembro de 2015 e agosto de 2017. Neste estudo foi avaliada a qualidade de vida de indivíduos iniciando a TARV por meio dos instrumentos WHOQOL-HIV brief e EuroQol-5 Dimensions. Os fatores associados a este desfecho foram avaliados por modelos de regressão linear multinível para cada instrumento utilizado. No Estudo 4 foi desenvolvida uma coorte retrospectiva de bases de dados de dispensação para avaliar o perfil de uso e de adesão dos indivíduos em uso de TARV na Austrália entre julho de 2013 e junho de 2017. A adesão foi mensurada pela proporção de dias cobertos (PDC) utilizando como ponto de corte $PDC \geq 95\%$ e, secundariamente $PDC \geq 80\%$. Calcularam-se os desfechos após 12 meses de acompanhamento e em intervalos mensais para permitir a modelagem de trajetória baseada em grupo.

Resultados: No Estudo 1 foram incluídos 440 indivíduos, dos quais a maior parte (58%) iniciou a TARV em esquemas MMD. A supressão viral foi de 74,6% aos seis meses e de 83,2% aos doze meses, sendo maior entre aqueles que utilizaram DFC apenas aos seis meses ($p < 0,05$). Fatores associados à menor probabilidade de supressão viral variaram aos seis e doze meses, incluindo em pelo menos um dos tempos de avaliação a CV inicial ≥ 100.000 cópias/ml, presença de sinais e sintomas definidores de aids, registro de troca de antirretroviral, maior intervalo de tempo entre diagnóstico e início da TARV e o consumo de tabaco ou drogas ilícitas durante o acompanhamento. O registro de adesão à TARV e pertencer à categoria de risco/exposição de homens que fazem sexo com homens foram

associados à maior probabilidade de efetividade. O Estudo 2 identificou o esquema em DFC como a escolha ideal entre as terapias disponíveis no Brasil entre 2014 e 2016, com custo médio anual de US\$ 1.101,65 (DP 2.775,68) e menor relação de custo-efetividade após um ano de acompanhamento. No Estudo 3 foram incluídos 366 participantes. A mediana de qualidade de vida foi acima de 80% para todos os instrumentos utilizados, sem diferenças entre indivíduos que utilizaram esquemas contendo dolutegravir ou efavirenz, ambos associados à tenofovir disoproxil fumarato/ lamivudina. Os seguintes fatores foram associados à pior QV em pelo menos dois dos três modelos desenvolvidos: estado civil (não casado), ter menor nível educacional, reportar tabagismo recente, sinais e sintomas recentes de ansiedade ou depressão, comorbidades e ocorrência de reações adversas a medicamentos. No Estudo 4 foram incluídos 2.107 participantes, a maior parte em uso de esquemas contendo 2 inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/nucleotídeos associados a um inibidor da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (44,6%). Após um ano de seguimento, o PDC médio foi de 81,0% (DP 21,2) e a proporção de pessoas que aderiu à TARV foi de 35,7% utilizando o limiar de PDC 95% e de 60,9% utilizando o limiar de PDC 80%. A análise de trajetória revelou três padrões para a probabilidade de adesão ao longo do tempo: boa adesão, baixa adesão e não-adesão precoce, sendo que apenas 51,7% dos participantes pertenciam ao grupo de boa adesão. Os fatores associados à maior probabilidade de pertencer a este grupo foram idade mais avançada e o uso de esquemas contendo inibidores da integrase. Padrões semelhantes foram obtidos para o limiar de PDC 80%.

Conclusões: A disponibilização do esquema em DFC no Brasil apresentou benefícios quanto à efetividade e relação de custo-efetividade. Este esquema deveria, portanto, ser utilizado como comparador para fins de futuras incorporações de antirretrovirais de primeira linha no país. Até o momento, esquemas mais novos, contendo inibidores da integrase não apresentaram benefícios quanto à qualidade de vida no contexto brasileiro, embora estudos longitudinais que avaliem este e demais desfechos devam ser realizados. De maneira geral, pessoas que vivem com HIV em Belo Horizonte, e que iniciaram a TARV, apresentam elevada incidência de supressão viral aos seis e doze meses, bem como elevada qualidade de vida. Entretanto, é possível melhorar estes resultados por meio do diagnóstico e início precoce da TARV, intensificação do aconselhamento dos profissionais de saúde sobre eventos adversos, incentivo à adesão dos pacientes, triagem e apoio psicológico para indivíduos com ansiedade ou depressão, e redução do uso de substâncias (tabaco e drogas ilícitas) nesta população. Independentemente do ponto de corte para uma adesão ideal, apenas metade das pessoas em tratamento antirretroviral mantêm uma boa adesão ao longo do tempo no contexto australiano, ressaltando o caráter dinâmico e complexo da adesão a medicamentos de uso crônico. Os resultados corroboram o uso de medicamentos com menor incidência de reações adversas e acompanhamento regular da adesão ao tratamento, especialmente entre indivíduos mais jovens.

Palavras-chave: Terapia Antirretroviral de Alta Atividade; Efetividade; Análise Custo-Benefício; Qualidade de Vida; Adesão à Medicação

ABSTRACT

Background: The combination antiretroviral therapy (cART) is the main strategy to control the Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection, preventing the progression of the disease and the transmission of the virus. Its effectiveness, however, depends on high levels of adherence. Single-tablet regimens (STRs) contain three or more antiretrovirals in a single-tablet, thus simplifying cART, and potentially providing better clinical outcomes. Since 2015, the STR regimen containing tenofovir disoproxil fumarate, lamivudine and efavirenz is available in the Brazilian National Health System (SUS). However, evidence on the health outcomes and cost-effectiveness with the use of this specific formulation is lacking.

Objective: To conduct an epidemiological and pharmacoeconomic analysis of antiretroviral treatment in STR among people living with HIV who initiate cART in SUS. In addition, we evaluated the patterns of use and adherence to cART in the Australian context.

Methods: We developed four studies within this thesis. In Study 1, we developed a nonconcurrent prospective cohort to evaluate the efficacy of STR compared to multiple tablet regimens (MTR) in subjects followed at a referral center in Belo Horizonte between January 2014 and December 2016. In this study, the response variable was the effectiveness of ART, defined as viral suppression [viral load (VL) < 50copies/ml] six and twelve months after initiating the treatment. In Study 2, a cost-effectiveness analysis was performed from the SUS perspective and limited to direct medical costs to compare the results of individuals who initiated cART in STR or MTR. We included the same population of Study 1 and compared the proportion of patients achieving viral suppression and associated costs after one year of follow-up between the groups. Results were expressed in United States dollars after conversion by the purchase power parity (US\$ 1 = R\$ 1,996). Study 3 is a cross-sectional analysis from the baseline of a prospective cohort study conducted at three reference centers in Belo Horizonte, Brazil, which recruited individuals between September 2015 and August 2017. We evaluated the Health-Related Quality of Life (HRQoL) of individuals initiating cART using the WHOQOL-HIV brief and EuroQol-5 Dimensions instruments. The factors associated with this outcome were evaluated by multilevel linear regression models for each instrument. In Study 4, a retrospective cohort of dispensing databases was developed to assess patterns of use and adherence to cART in Australia between July 2013 and June 2017. Adherence was measured by the proportion of days covered (PDC) using a cutoff of PDC \geq 95% and, secondarily, PDC \geq 80%. The outcomes were calculated after 12 months of follow-up and at monthly intervals to allow group-based trajectory modeling.

Results: Study 1 included 440 patients, of whom the majority (58%) initiated cART in MTRs. The viral suppression was 74.6% at six months and 83.2% at twelve months, being higher among patients who used STR only at six months ($p < 0.05$). Factors associated with a lower probability of viral suppression included baseline VL \geq 100,000 copies/ml, presence of AIDS-defining signs and symptoms, antiretroviral switch, longer interval between diagnosis and cART initiation, and use of tobacco or illicit drugs during the follow-up. Adherence to cART and belonging to the category of risk/exposure of men who have sex with men were associated with a greater probability of effectiveness. Study 2 identified the STR as the optimal choice among the therapies available in Brazil between 2014 and 2016, with an annual cost of US\$ 1,101.65 (SD 2,775.68) and a lower cost-effectiveness ratio after one year of follow-up. Study 3 included 366 participants, which showed a median quality of life over 80% for all instruments used. There were no differences between subjects using dolutegravir or efavirenz regimens, both with the backbone tenofovir disoproxil fumarate/ lamivudine. The

following factors were associated with poorer HRQoL in at least two of the three models developed: civil status (unmarried), lower educational level, recent cigarette smoking, recent signs and symptoms of anxiety or depression, comorbidities, and occurrence of adverse drug reactions. In Study 4, we included 2,107 participants, most of them using cART regimens containing 2 Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors + Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (44.6%). After one year of follow-up, the mean PDC was 81.0% (SD 21.2) and the proportion of people adherent to ART was 35.7% using the 95% PDC threshold and 60.9% using the 80% PDC threshold. The trajectory analysis revealed three patterns for the probability of adherence over time: good adherence, low adherence, and early non-adherence, and only 51.7% of the participants belonged to the good adherence group. The factors associated with a higher probability of belonging to this group were older age and the use of integrase inhibitors regimens. Similar patterns were obtained for the 80% PDC threshold.

Conclusions: The availability of STR in Brazil was beneficial in terms of effectiveness and cost-effectiveness. Therefore, this regimen should be used as a comparator for the purpose of future incorporations of first-line antiretrovirals in the country. To date, newer regimens containing integrase inhibitors have not shown any benefits on HRQoL in the Brazilian context, although longitudinal studies evaluating this and other outcomes should be performed. In general, people living with HIV in Belo Horizonte, who initiated cART, have a high incidence of viral suppression at six and twelve months, as well as high quality of life. However, it is possible to improve these results through early diagnosis and initiation of cART, intensification of health professionals' counseling on adverse events, encouraging patient adherence to cART, increasing the screening and the psychological support for individuals with anxiety or depression, and reducing the use of substances (tobacco and illicit drugs) in this population. Regardless of the cutoff point for optimal adherence, only half of the people on cART maintain good adherence over time in the Australian context, emphasizing the dynamic and complex character of adherence to chronic medications. The results corroborate the use of cART with a lower incidence of adverse drug reactions and regular follow-up of adherence to treatment, especially among younger individuals.

Keywords: Antiretroviral Therapy, Highly Active; Effectiveness; Cost-Benefit Analysis; Quality of Life; Medication Adherence

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	13
2	REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (aids) .	21
2.1.1	Contexto social do surgimento do HIV	21
2.1.2	HIV e história natural da doença	23
2.2	Panorama da infecção no Brasil, diagnóstico e tratamento	27
2.2.1	Epidemiologia	27
2.2.2	Diagnóstico.....	30
2.2.3	Tratamento	32
2.2.3.1.	Adesão à TARV	39
2.2.3.3.	Qualidade de vida	43
2.3	Sistema Único de Saúde e assistência a Pessoas que Vivem com HIV (PVHIV).....	48
2.4	Avaliações econômicas	52
2.4.1	Modelos econômicos	55
2.4.2	Avaliações econômicas em HIV	57
3	OBJETIVO GERAL	66
3.1	Objetivos específicos	67
4	ESTUDO 1 - EFETIVIDADE DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL NA ERA DE MEDICAMENTOS EM DOSE FIXA COMBINADA	68
4.1	Introdução.....	70
4.2	Métodos.....	71
4.3	Resultados.....	73
4.4	Discussão.....	82
4.5	Conclusão.....	85
	Referências	85
5	ESTUDO 2 - CUSTO-EFETIVIDADE DO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL INICIAL EM DOSE FIXA COMBINADA VERSUS MÚLTIPLOS MEDICAMENTOS E DOSES NO CONTEXTO BRASILEIRO	88
5.1	Introdução.....	90
5.2	Métodos.....	91
5.3	Resultados.....	95
5.4	Discussão.....	103
5.5	Conclusão.....	105
	Referências	106
	Suplemento	109

6	ESTUDO 3 - QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE ENTRE PESSOAS INICIANDO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL NO BRASIL NA ERA DE MEDICAMENTOS EM DOSE FIXA COMBINADA	119
6.1	Introdução.....	121
6.2	Métodos.....	122
6.3	Resultados.....	125
6.4	Discussão.....	132
6.5	Conclusão.....	135
	Referências	135
	Suplemento	139
7	ESTUDO 4 - PADRÕES DE USO E DE ADESÃO AOS ESQUEMAS ANTIRRETROVIRAIS NA AUSTRÁLIA: UM ESTUDO DE COORTE NACIONAL	143
7.1	Introdução.....	145
7.2	Métodos.....	146
7.3	Resultados.....	149
7.4	Discussão.....	154
7.5	Conclusão.....	157
	Referências	157
	Suplemento	160
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	161
	ADENDO A – FORMULÁRIO PADRONIZADO DE COLETA DE PRONTUÁRIO	166
	ADENDO B – QUESTIONÁRIOS DE ENTREVISTA BASAL	175
	ADENDO C – ARTIGO CIENTÍFICO PUBLICADO.....	200

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Desde os primeiros casos de pessoas infectadas pelo Vírus da Imonodeficiência Humana (HIV), nos anos 80, até o ano de 2017, estima-se que cerca de 37 milhões de pessoas viviam com HIV (PVHIV) no mundo, o maior número delas no continente Africano. ¹ No Brasil, a prevalência de HIV/aids é estimada em 0,4% ², o que representou cerca de 866 mil pessoas no final de 2017 ³, embora entre profissionais do sexo, homens que fazem sexo com homens, pessoas privadas de liberdade e usuários de drogas injetáveis a prevalência da infecção por HIV seja mais elevada, chegando a quase 24%. ^{4,5}

O uso da terapia antirretroviral combinada (TARV) teve início, mundialmente, no ano de 1996, sendo que no final daquele mesmo ano o Brasil promulgou lei de acesso universal a estes medicamentos por meio do Sistema Único de Saúde (SUS), incluindo também aqueles para o tratamento de infecções oportunistas e de doenças sexualmente transmissíveis (DST). ^{6,7} Apesar do acesso ser universal, apenas 52% das pessoas que viviam com HIV no Brasil faziam uso de TARV em 2014 e 64% em 2017, com uma estimativa de que faltam cerca de 145 mil pessoas para o país atingir a meta estabelecida pelo Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) para o ano de 2020. ^{1,2}

O cenário para a disponibilização de TARV pelo SUS de forma sustentável encontra diversos desafios devido ao aumento do número de pessoas em tratamento - de 1998 a 2012 este número passou de 55 para 250 mil e aumento da sobrevida dos pacientes em TARV - na década de 80 a sobrevida era de em média cinco meses e em 2012 passou para uma média de

¹ UNAIDS. **UNAIDS DATA 2018**. 2018. Disponível em: <<http://www.unaids.org/en/resources/documents/2018/unaids-data-2018>>. Acesso em: 23/04/2019

² BRASIL. **Boletim epidemiológico aids DST, Ano IV, n. 01, 27ª à 53ª semana epidemiológica - julho a dezembro de 2014; 01ª à 26ª semana epidemiológica - janeiro a junho de 2015**. Ministério da saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e aids. 2015.

³ BRASIL. **Relatório de Monitoramento Clínico do HIV**. 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– DF. 142 p. 2017.

⁴ DOLAN, K. *et al.* HIV in prison in low-income and middle-income countries. **The Lancet infectious diseases**, v. 7, n. 1, p. 32-41, 2007.

⁵ MALTA, M. *et al.* HIV prevalence among female sex workers, drug users and men who have sex with men in Brazil: a systematic review and meta-analysis. **BMC Public Health**, v. 10, p. 317, jun., 2010.

⁶ BRASIL. Lei no. 9.313, de 13 de novembro de 1996. **Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de aids**. [Lei na internet]. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9313.htm>. Acesso em: 20/04/2017.

⁷ HALLAL, R. *et al.* O acesso universal ao tratamento antirretroviral no Brasil. **Revista Tempus Actas em saúde coletiva**, v. 4, n. 2, p. 53-65, 2010.

10 anos.⁸ Outro fator está relacionado ao processo de incorporação e desincorporação da TARV na lista do SUS. Os medicamentos de segunda ou terceira linha e os medicamentos novos consomem cerca de 80% dos recursos do Ministério da Saúde destinados à TARV, pois em geral estão sob monopólio de mercado. Além disso, a lista de medicamentos fornecidos pelo SUS tende a aumentar devido à dificuldade de desincorporar e substituir medicamentos já fornecidos pelos novos.^{9,10,11}

As estratégias adotadas pelo Governo para garantir a sustentabilidade do Programa de DST e aids incluem a produção nacional de medicamentos, a compra de medicamentos genéricos, a oposição às patentes e a redução de preços, seja pelo licenciamento compulsório, negociação com indústrias ou, mais recentemente, transferência de tecnologias.¹⁰⁻¹² Além disso, a prescrição de TARV deve seguir as recomendações dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas publicadas pelo Ministério da Saúde.^{13,14}

O Protocolo brasileiro prevê, desde 2013, o início da TARV independentemente da carga viral e dos níveis de Linfócitos T CD4+ (LT-CD4+). Até o final de 2016, recomendava-se o início da terapia com dois inibidores da transcriptase reversa de nucleosídeos/nucleotídeos associados a um inibidor da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos, obrigatoriamente o esquema tenofovir disoproxil fumarato (TDF) + lamivudina + efavirenz e, se possível, em dose fixa combinada (DFC).¹³ Em 2017, a partir de evidências científicas de aumento da prevalência de resistência viral ao efavirenz no Brasil e de melhor eficácia no tratamento com o uso de medicamentos inibidores da integrase em outros países, o Ministério

⁸ SCHEFFER, M. **Coquetel: a incrível história dos antirretrovirais e do tratamento da aids no Brasil**. 1. ed. Hucitec, 2012. p.216.

⁹ GRECO, D. B.; SIMÃO, M. Brazilian policy of universal access to aids treatment: sustainability challenges and perspectives. **aids**, v. 21 Suppl 4, p. S37-45, jul. 2007

¹⁰ CHAVES, G. C. *et al.* Strategies for price reduction of HIV medicines under a monopoly situation in Brazil. **Rev Saude Publica**, v. 49, 2015.

¹¹ LAGO, R. F.; COSTA, N. O. R. Antiretroviral manufacturers and the challenge of universal access to drugs through the Brazilian National STD/aids Program. **Cad Saude Publica**, v. 25, n. 10, p. 2273-84, out. 2009.

¹² RODRIGUES, W. C.; SOLER, O. [Compulsory licensing of efavirenz in Brazil in 2007: contextualization]. **Rev Panam Salud Publica**, v. 26, n. 6, p. 553-9, dez. 2009.

¹³ BRASIL. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. Brasília - DF: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, aids e Hepatites Virais: 227 p. 2013.

¹⁴ BRASIL. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. Brasília - DF: Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais: 416 p. 2018.

da Saúde substituiu o efavirenz pelo dolutegravir no esquema preferencial de primeira linha.^{14,15}

Embora as decisões do Ministério da Saúde sejam baseadas em evidências científicas, ressalta-se que são escassos estudos realizados no contexto brasileiro sobre os resultados da TARV. Os benefícios de esquemas em dose fixa combinada, por exemplo, incluem a preferência do paciente a estes esquemas, maior adesão à TARV, maior supressão viral, melhores parâmetros laboratoriais e redução de custos associados.^{16,17} As revisões sistemáticas que publicaram estes resultados incluíram um número considerável de estudos (21 a 35), que, entretanto, não avaliaram o esquema em dose fixa combinada contendo tenofovir disoproxil fumarato + lamivudina + efavirenz recomendado no Brasil.

Também no caso da ampliação de uso do dolutegravir como esquema de primeira linha, podemos ressaltar a ausência de evidências sobre o uso em longo prazo deste medicamento e fora do ambiente controlado, bem como sobre o impacto da troca do efavirenz pelo dolutegravir na adesão ao tratamento, já que no novo esquema os pacientes ingerem pelo menos dois comprimidos ao dia, em contraste com um comprimido no esquema em DFC.¹³

Em 2016, o Ministério da Saúde investiu mais de um bilhão de reais somente nos medicamentos antirretrovirais e para tratamento de DST, em contraste com R\$609 milhões gastos com todos os medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, que contempla cerca de 80 diferentes condições de saúde.^{18,19} Apesar do elevado investimento, pouco se sabe sobre os desfechos clínicos, qualidade de vida e de custo-efetividade destes medicamentos no contexto brasileiro e na indicação proposta pelo Ministério.

¹⁵ MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relatório de Recomendação 227: Ampliação de uso dos medicamentos antirretrovirais dolutegravir (DTG) e darunavir (DRV), já disponibilizados pelo Ministério da Saúde para o tratamento da infecção pelo HIV.** Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Brasília: Ministério da Saúde: 23 p. 2016.

¹⁶ RAMJAN, R. *et al.* Systematic review and meta-analysis: Patient and programme impact of fixed-dose combination antiretroviral therapy. **Tropical Medicine & International Health**, v. 19, n. 5, p. 501-513, 2014.

¹⁷ CLAY, P. G. *et al.* Meta-Analysis of Studies Comparing Single and Multi-Tablet Fixed Dose Combination HIV Treatment Regimens. **Medicine (Baltimore)**, v. 94, n. 42, p. e1677, 2015.

¹⁸ DATASUS. **Departamento de Informática do SUS. Assistência à Saúde. Produção ambulatorial (SIA/SUS) por local de atendimento a partir de 2008.** Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/>>. Acesso em 03/03/2017.

¹⁹ GOVERNO FEDERAL. **Portal da Transparência. Gastos diretos do Governo por ação. Exercício de 2016.** Disponível em: <<http://www.transparencia.gov.br/PortalComprasDiretas>>. Acesso em: 03/03/2017.

No contexto da infecção pelo HIV, no qual novos medicamentos são constantemente lançados a um preço geralmente elevado, as avaliações econômicas são também uma potencial ferramenta para definir sua incorporação e para a negociação de preços. Neste sentido, esta tese, de caráter inovador, visa fornecer subsídios para a tomada de decisão em saúde ao produzir estudos originais no contexto brasileiro com implicações para a prática clínica e para gestores de saúde considerando aspectos como efetividade, adesão, qualidade de vida e custos a partir de estudos de coorte.

Os resultados desta tese de doutorado são apresentados ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública no formato artigo científico, conforme estabelecido no regulamento do Programa. A codificação e os scripts utilizados para as análises estatísticas dos estudos que compõem esta tese podem ser acessados no GitHub, no repositório intitulado “Ph.D. Thesis Juliana Costa”.²⁰

Esta tese apresenta uma avaliação de medicamentos antirretrovirais para o tratamento de pessoas vivendo com HIV, com foco no perfil de utilização de medicamentos em dose fixa combinada, aspectos clínicos, qualidade de vida e sua relação de custo-efetividade. O estudo integra o projeto de investigação “Efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV, HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV/leishmaniose visceral em Belo Horizonte”, denominado ECOART.

Este projeto é composto por estudos de coorte e análises transversais conduzidos a partir de bases de dados secundários e de dados primários coletados por meio de entrevistas face-a-face. Estes estudos variam entre si quanto à abrangência, desenho, período de coleta de dados e tipo de análise realizada, segundo a disponibilidade de dados e objetivo da análise.

Por motivo de viabilidade, estudos que incluíram dados secundários oriundos de prontuários clínicos foram realizados em nível local, no município de Belo Horizonte, bem como aqueles realizados a partir de entrevistas face-a-face. Três centros de referência no cuidado ao HIV foram incluídos, a saber: Serviço de Atendimento Especializado do Hospital Eduardo de Menezes, Centro de Testagem e Aconselhamento Sagrada Família e Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecto-Parasitárias Orestes-Diniz, que juntos são responsáveis por 80% da dispensação de medicamentos no município.

²⁰ <https://github.com/joliveiracosta/Ph.D.-Thesis-Juliana-Costa>

Para a elaboração desta tese foram utilizados dados de duas coortes realizadas no âmbito do projeto ECOART, como pode ser visualizado na figura 1. Nos artigos 1 e 2, foram utilizados dados da coorte prospectiva não-concorrente realizada no Hospital Eduardo de Menezes enquanto no artigo 3 os dados da entrevista basal de participantes da coorte prospectiva concorrente foram utilizados, em uma análise transversal.

Figura 1: Representação esquemática dos estudos realizados no Projeto ECOART que foram utilizados na produção dos artigos desta tese



Fonte: Elaboração própria.

CTA: Centro de Testagem e Aconselhamento; CTR/DIP: Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecto-Parasitárias; SAE: Serviço de Atendimento Especializado; TDF: tenofovir disoproxil fumarato; 3TC: lamivudina; DTG: Dolutegravir; EFV: efavirenz.

No primeiro artigo, intitulado “Efetividade da terapia antirretroviral na era de medicamentos em dose fixa combinada” foi avaliada a efetividade dos antirretrovirais de primeira-linha disponíveis para início do tratamento entre janeiro de 2014 e dezembro de 2015 focando em possíveis diferenças entre medicamentos em dose fixa-combinada e medicamentos em múltiplos medicamentos e doses. Além disso, os fatores associados com a probabilidade de

atingir supressão viral (efetividade) após seis e doze meses foram avaliados, sendo os resultados publicados na Revista de Saúde Pública.²¹

No segundo artigo, denominado “Custo-efetividade do tratamento antirretroviral inicial em dose fixa combinada versus múltiplos medicamentos e doses no contexto brasileiro” foi realizada uma análise de custo-efetividade de medicamentos em dose fixa-combinada em comparação a medicamentos em múltiplos medicamentos e doses para início do tratamento na perspectiva do Sistema Único de Saúde. O artigo foi submetido para a revista *Expert Review of Anti-infective Therapy* e se encontra em avaliação pelos revisores.

No terceiro artigo, denominado “Qualidade de vida relacionada à saúde entre pacientes infectados pelo HIV iniciando tratamento no Brasil na era de medicamentos em dose fixa combinada” dois instrumentos de qualidade de vida foram utilizados para traçar um perfil abrangente da autoavaliação do estado de saúde de indivíduos iniciando a terapia antirretroviral, com foco em possíveis diferenças entre os distintos esquemas terapêuticos após a alteração do Protocolo Clínico Brasileiro. Este estudo foi publicado, na versão em inglês, na revista *Aids Care*.²²

O quarto artigo foi realizado como parte do estágio de doutorado sanduíche no exterior (bolsa da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Processo 88881.188410/2018-01). Denominado “Padrões de uso e de adesão aos esquemas antirretrovirais na Austrália: um estudo de coorte nacional”, a adesão dos pacientes ao tratamento antirretroviral foi avaliada ao longo de um ano utilizando dados de registro de dispensação e análise de trajetória para identificar diferentes padrões de adesão. Este estudo será submetido, na versão em inglês, para a revista *AIDS Patient Care and STDs*.

A partir de seus resultados, buscou-se fornecer subsídios que contribuíssem para a racionalização e melhor qualidade do uso de medicamentos para o tratamento de HIV no âmbito do Sistema Único de Saúde, no Brasil, e do *Medicare*, na Austrália.

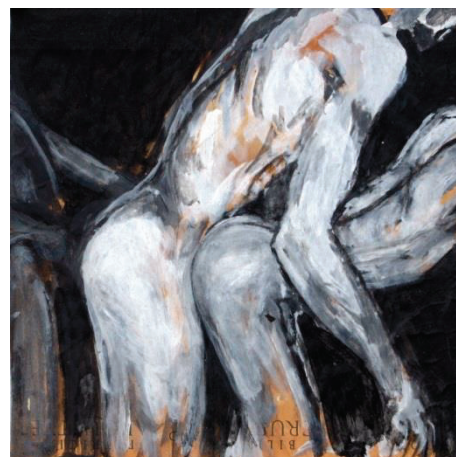
²¹ COSTA, J. O.; CECCATO, M. G. B.; SILVEIRA, M. R.; BONOLO, P. F.; REIS, E. A.; ACURCIO, F. A. Efetividade da terapia antirretroviral na era de medicamentos em dose fixa combinada. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 52, n. 87, p. 1-13, 2018.

²² COSTA, J. O.; PEARSON, S. A.; ACURCIO, F. A.; BONOLO, P. F.; SILVEIRA, M. R.; CECCATO, M. G. B. Health-related quality of life among HIV-infected patients initiating treatment in Brazil in the single-tablet regimen era. **AIDS Care**, v. 31, p. 572-581, 2019.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (aids)

2.1.1 Contexto social do surgimento do HIV



trio, 2003

Guache em jornal de autoria do artista que vive com HIV Jose Luis Cortes
 Fonte: Visual aids, 2019 ²³

Precede o surgimento do HIV e da aids o contexto de aumento da liberdade sexual no mundo, marcado pela introdução de métodos contraceptivos em 1961 que contribuiu de forma decisiva para o aumento da atividade sexual entre mulheres. O uso da pílula difundiu uma mudança de comportamento baseada na experimentação sexual e desenvolvimento de sexualidade plena ²⁴ e, em termos epidemiológicos, nesta década os Estados Unidos registraram sua menor taxa de natalidade desde 1930. ²⁵

Além disso, o movimento homossexual começou a ganhar força no final dos anos 60, inspirado na luta pelos direitos civis e movimentos de outros grupos sociais. Buscavam por locais onde pudessem manifestar sua orientação sexual e vivenciar experiências sexuais, sendo as saunas instituições que se difundiram nos Estados Unidos para estes fins e que tiveram importante papel na disseminação do HIV. ²⁴

²³ VISUAL AIDS. Disponível em: <<https://www.visualaids.org/gallery/>>. Acesso em:20/04/2019

²⁴ TIMERMAN, A.; MAGALHÃES, N. O início: A aids no mundo gay e além. In: _____. (Ed.). **Histórias da aids**. Belo Horizonte: Autêntica, 2015. cap. 8, p. 79 a 91, p.152.

²⁵ TALESE, G. **A mulher do próximo: uma crônica da permissividade americana antes da era da aids**. Editora Companhia das Letras, 2002 *apud* TIMERMAN, A.; MAGALHÃES, N. O início: A aids no mundo gay e além. In: _____. (Ed.). **Histórias da aids**. Belo Horizonte: Autêntica, 2015. cap. 8, p. 79 a 91, p.152.

Diversas fontes de informação datam os primeiros casos de aids no início da década de 80 nos Estados Unidos entre jovens que adoeceram subitamente de um tipo raro de pneumonia – *Pneumocystis carinii* – e de homens que apresentaram um tipo de câncer raro – o sarcoma de Kaposi.^{26,27,28} O que chamou atenção na época era que estas doenças e outras infecções oportunistas presentes nestes homens não eram observadas em indivíduos jovens e, que todos os acometidos tinham em comum a característica de fazer sexo com homens.

Os homossexuais foram o principal grupo afetado pela aids. A identidade *gay* e a necessidade de afirmação destes como grupo social, aliada à maior disposição dos homens para o sexo comparado às mulheres, refletiam no elevado número de parceiros sexuais ao ano, com uma média de 36 parceiros entre homossexuais comparada a cinco entre os heterossexuais. Além disso, homens que fazem sexo com homens (HSH) praticam sexo anal duas vezes mais que heterossexuais, sendo o risco de transmissão do HIV por esta via 18 vezes maior do que por meio de sexo vaginal.^{24,29} Neste contexto, rapidamente a doença ficou conhecida como “peste gay” e referida no meio científico como Doença Imunológica relacionada aos Gays.^{24,28}

Ao longo do ano de 1981 foram notificados 270 casos da nova doença entre homossexuais e, mais tarde, outros casos foram notificados incluindo usuários de heroína, profissionais do sexo (*hookers* – em inglês), hemofílicos e haitianos, o que levou a doença a ser conhecida como “a doença dos cinco H”.^{26,28} A partir desses relatos a doença passou a ser denominada Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (aids) e, em maio de 1983, houve a caracterização do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), que provavelmente causaria a doença.

Mais tarde, com o conhecimento do curso natural da doença e de que havia um período, em anos, entre a infecção por HIV e o desenvolvimento da aids foi possível compreender que aqueles primeiros casos notificados haviam sido infectados pelo vírus cerca de seis anos antes. Estima-se que à época dos primeiros casos de aids notificados, cerca de 300 mil homossexuais já estavam infectados pelo vírus nos Estados Unidos.²⁸

²⁶ GOVERNO FEDERAL DOS ESTADOS UNIDOS. aids.GOV. A TIMELINE OF HIV/aids. Disponível em: <<https://www.aids.gov/hiv-aids-basics/hiv-aids-101/aids-timeline/>>. Acesso em: 20/04/2017.

²⁷ ALTMAN, L. K. Rare cancer seen in 41 homosexuals. **New York Times**, v. 3, 1981.

²⁸ CURRAN, J. W.; JAFFE, H. W. Aids: the early years and CDC's response. **MMWR Surveill Summ**, v. 60, n. Suppl 4, p. 64-9, 2011.

²⁹ BAGGALEY, R. F.; WHITE, R. G.; BOILY, M. C. HIV transmission risk through anal intercourse: systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention. **Int J Epidemiol**, v. 39, n. 4, p. 1048-63, ago. 2010.

2.1.2 HIV e história natural da doença



Consuming Nature
Sudeste dos Camarões, Março de 1997.
Fotografia de Karl Ammann
Fonte: National Geographic, 2016³⁰

O HIV originou-se de mutações do vírus da imunodeficiência símia (SIV), que infecta macacos e chipanzés, e, por meio de transmissão entre espécies, conseguiu infectar humanos na África Ocidental e Central.³¹ Estas mutações deram origem a dois principais grupos de vírus, o HIV tipo 1 - responsável por cerca de 90% das infecções por HIV no mundo, e o HIV tipo 2 - caracterizado por um curso mais brando da doença e que se concentra entre humanos predominantemente na África Ocidental.^{31,32,33} Existem, ainda, quatro linhagens de HIV tipo 1, denominadas M, N, O e P, das quais o grupo M é o responsável pela atual epidemia de HIV e os demais atingem no máximo 1% dos infectados.³³

A forma de transmissão do HIV entre símios e humanos ainda é desconhecida. Acredita-se que tenha ocorrido pelo contato de caçadores com a pele e a mucosa de macacos e chipanzés infectados, tanto no momento da caça, abate e comércio dos animais quanto no convívio com estes como animais de estimação.³¹ Entre humanos, a principal forma de transmissão do HIV atualmente é pela via sexual, sendo que o contágio se dá pela exposição de mucosas às secreções sexuais. Outras formas incluem a transmissão vertical via placenta, parto ou

³⁰ NATIONAL GEOGRAPHIC. Disponível em: <<http://news.nationalgeographic.com>>. Acesso em: 05/10/2016

³¹ HEMELAAR, J. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. **Trends in molecular medicine**, v. 18, n. 3, p. 182-192, 2012.

³² BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. Ed. Porto Alegre: AMGH, 2012. 2079 p.

³³ SHARP, P. M.; HAHN, B. H. Origins of HIV and the aids pandemic. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 1, n. 1, p. a006841, 2011.

amamentação, e o contato com sangue contaminado, seja por transfusão, compartilhamento de seringas ou acidentes envolvendo materiais pérfuro-cortantes.^{13,28}

O vírus HIV tipo 1 é um retrovírus com genoma de 9.300 pares de bases em forma de Ácido Ribonucléico (acrônimo em inglês - RNA) localizadas dentro de um nucleocapsídeo.³² Este material inclui três genes principais responsáveis por codificar as enzimas e as proteínas estruturais do vírus – os genes *gag*, *env* e *pol*. Este último gene - *pol* - codifica as enzimas transcriptase reversa, integrase e protease, essenciais para a replicação e ativação das partículas virais. O nucleocapsídeo é circundado por uma camada lipídica proveniente da membrana plasmática do hospedeiro e que contém duas glicoproteínas que determinam o tropismo do vírus pelo receptor CD4 presente em macrófagos e linfócitos – a gp120 e a gp41.

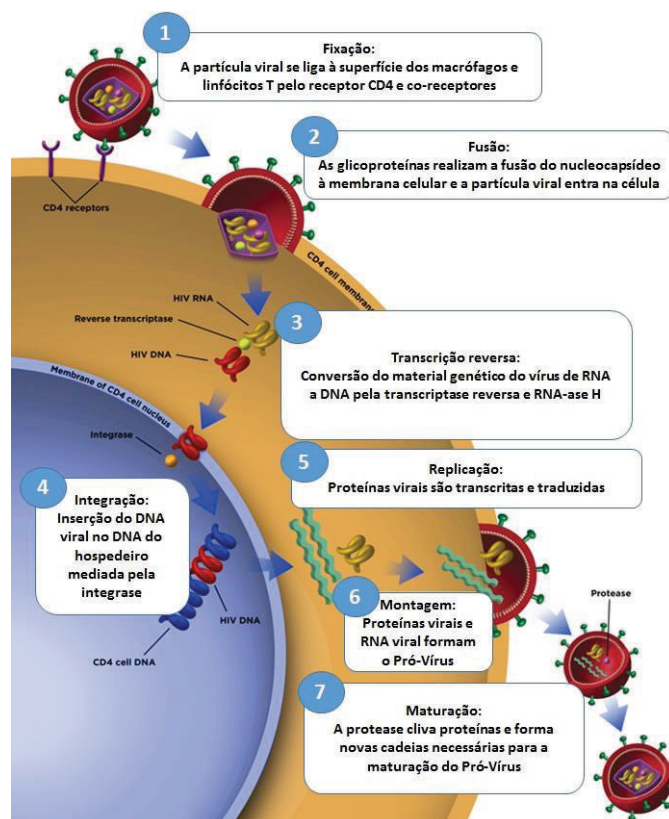
O ciclo de vida do vírus se inicia com a sua ligação ao receptor CD4 presente em células dendríticas, macrófagos e linfócitos T do hospedeiro (Figura 2). Essa ligação é mediada por um co-receptor de quimiocina CCR5 ou CXCR4. Ao longo do tempo, o tropismo do vírus por cada um destes receptores muda, sendo a afinidade pelo co-receptor CCR5 maior no início da infecção (Vírus R5) e afinidade pelo co-receptor CXCR4 maior com a progressão da doença (Vírus X4) - caracterizando uma imunossupressão mais acentuada.^{32,34}

Após a fixação do HIV na superfície da célula ocorre a fusão e desnudamento, na qual o RNA viral completo é liberado no citoplasma da célula infectada. Após a fusão, a enzima transcriptase reversa irá converter o RNA viral em uma fita duplex contendo RNA e Ácido Desoxirribonucléico (DNA) de vida curta. Na sequência, a RNA-ase H degrada o RNA original para produzir a segunda fita de DNA. O DNA viral formado é então transportado até o núcleo da célula, onde é integrado no cromossomo pela enzima integrase. O vírus pode permanecer neste estágio apenas se multiplicando no hospedeiro ou, se ativado, iniciar a produção de RNA e proteínas virais.³²

Na fase de replicação, as proteínas virais se reorganizam no interior da célula formando o nucleocapsídeo que se desloca através da membrana celular dando origem a partículas virais inativas denominadas Pró-Vírus. Finalmente, o Pró-Vírus sofre um processo de maturação mediado pela protease e se torna capaz de infectar novas células.³²

³⁴ ROWLAND-JONES, S. L. Aids pathogenesis: what have two decades of HIV research taught us? **Nature Reviews Immunology**, v. 3, n. 4, p. 343-348, 2003.

Figura 2: Representação esquemática do ciclo de vida do HIV



Fonte: Adaptada de GOVERNO FEDERAL DOS ESTADOS UNIDOS, 2017²⁶

A infecção pelo HIV pode ser representada simplificada por três fases clínicas, as quais possuem relação direta entre a carga viral e os níveis de LT-CD4+ plasmáticos, como mostra a figura 3. Nas primeiras duas a quatro semanas, após a exposição, ela se manifesta por um quadro clínico agudo, caracterizado por sintomas inespecíficos como febre, adenomegalia, dor de garganta, tosse seca, dor muscular, dentre outros. Entre 50 e 90% dos indivíduos irão apresentar estes sintomas, característicos da Síndrome Retroviral Aguda.¹³ Febre associada a outras manifestações clínicas por mais de duas semanas constitui pior prognóstico para a progressão da doença.^{35, 36}

Na fase aguda, o vírus se replica ativamente e atinge níveis plasmáticos elevados, de forma que o indivíduo se torna altamente infectante para transmitir o HIV.³⁶ Como consequência da replicação viral, os níveis de LT-CD4+ diminuem abruptamente e, em seguida, a resposta imune atinge o equilíbrio viral, no qual a concentração do vírus estabiliza e os valores de LT-

³⁵ POLK, B. F. *et al.* Predictors of the acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men. *N Engl J Med*, v. 316, n. 2, p. 61-6, jan. 1987.

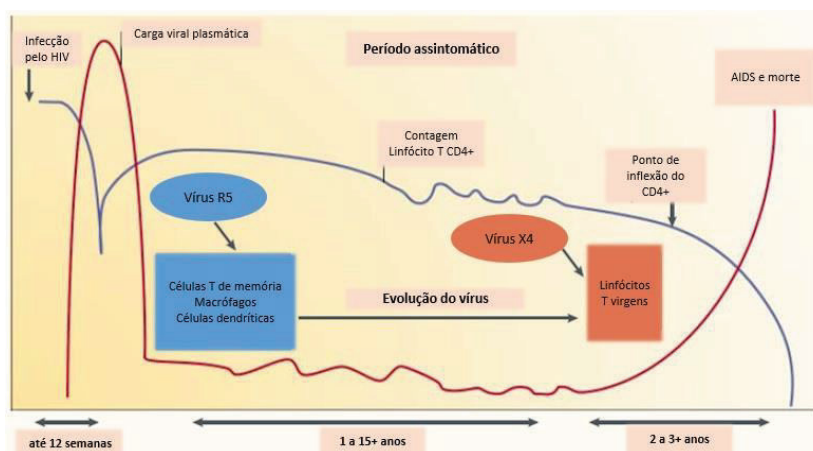
³⁶ PEDERSEN, C. *et al.* Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *BMJ*, v. 299, n. 6692, p. 154-7, jul. 1989.

CD4+ aumentam abaixo do valor pré-exposição.³⁷ O diagnóstico da infecção pode ser feito por biologia molecular, e, cerca de 15 dias após a infecção, por detecção de antígenos virais. Porém, a produção de anticorpos anti-HIV e subsequente soroconversão acontece cerca de quatro semanas após a exposição.¹³ Assim, o diagnóstico nesta fase é mais difícil de ocorrer, tanto devido a manifestações clínicas inespecíficas quanto aos testes mais acessíveis para diagnóstico se basearem na detecção de anticorpos anti-HIV.

Na fase de latência clínica a concentração plasmática do vírus diminui, apesar de sua replicação continuar lentamente nos linfonodos e outros tecidos linfoides.³⁴ Nessa fase, as manifestações clínicas geralmente estão ausentes, sendo a adenomegalia generalizada persistente o sintoma clínico mais comum.¹³ A concentração de LT-CD4+ cai lentamente e, enquanto permanece acima de 350 células/mm³, os episódios infecciosos observados são de origem predominantemente bacteriana. Com o aumento da viremia e a redução da concentração de linfócitos para valores entre 200 e 300 células/mm³, os primeiros sinais de progressão para aids podem ser observados, tais como candidíase oral, diarreia crônica e febre de origem indeterminada.¹³

Finalmente, no estágio definidor de aids o sistema imune fica suscetível a infecções oportunistas e, geralmente, a concentração de LT-CD4+ está abaixo de 200 células/mm³. A expectativa de vida de indivíduos sem tratamento que atingem esta fase é de até três anos e, além das infecções oportunistas, podem ser observadas neoplasias e danos diretos aos órgãos, como nefropatias.¹³

Figura 3: Representação esquemática da história natural da doença.



Fonte: Adaptada de Rowland-Jones (2003)³⁴

³⁷ GOVERNO FEDERAL DOS ESTADOS UNIDOS. aids.GOV. A TIMELINE OF HIV/aids. Disponível em: <<https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/46/the-stages-of-hiv-infection/>>. Acesso em: 22/04/2017.

2.2 Panorama da infecção no Brasil, diagnóstico e tratamento

2.2.1 Epidemiologia



Sem título, 1991

Papel de gelatina e prata de autoria de W. Benjamin Incerti

Fonte: Visual aids, 2019²³

No Brasil, a aids é uma doença de notificação compulsória e, desde junho de 2014, a infecção pelo HIV após a confirmação do diagnóstico passou também a integrar a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças.³⁸ Anteriormente, a obrigatoriedade era restrita aos casos de aids, infecção pelo HIV em pessoas com níveis de LT-CD4+ inferior à 350 células/mm³, gestantes, parturientes, puérperas e crianças expostas ao risco de transmissão vertical do vírus. A partir do pareamento de dados entre o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) e o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), o Sistema de Informação de Exames Laboratoriais (SISCEL) e o Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom) é possível obter estimativas sobre a epidemiologia destes agravos de saúde no país. Essa integração é necessária devido à subnotificação observada no Sinan, que registra cerca de 75% dos casos. Os demais são derivados da complementação via SIM, SISCEL e Siclom.

Até o final de 2017 estima-se que um total de 866 mil pessoas viviam com HIV/aids no Brasil.³ Em 2017, o coeficiente de mortalidade foi de 4,8 por 100 mil habitantes (n = 11.463),

³⁸ BRASIL. Portaria nº 1.271, de 6 de junho de 2014. **Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências.** Brasília, 2014. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt1271_06_06_2014.html>. Acesso em: 21/04/2017.

enquanto a taxa de detecção foi de 18,3 por 100 mil habitantes ($n = 982.129$), o que resulta em uma prevalência aproximada de 0,4% da população (população cerca de 210 milhões).³⁹

Em algumas populações específicas a prevalência da infecção por HIV é bem mais elevada: de 12,5 a 17,4% entre indivíduos privados de liberdade⁴, 23,1% entre usuários de drogas injetáveis, 13,6% entre homens que fazem sexo com homens e 6,2% entre mulheres profissionais do sexo.⁵ A prevalência em subgrupos superior à 5%, aliada à prevalência na população geral inferior à 1%, caracteriza a epidemia no Brasil como concentrada.⁴⁰

A via sexual constitui a principal forma de transmissão em indivíduos com 13 ou mais anos de idade, correspondendo a mais de 96% dos casos em ambos os sexos em 2017.³⁹ Entretanto, entre pessoas privadas de liberdade a principal forma de transmissão está relacionada ao uso de drogas injetáveis (52%).⁴

A taxa de detecção de aids no Brasil se estabilizou em, aproximadamente, 20 casos para cada 100 mil habitantes, e desde a implementação da estratégia de “testar e tratar” houve uma redução de 15% na detecção de novos casos (De 21,7 para 18,3 a cada 100.000 habitantes de 2012 a 2017).³⁹ Apesar disso, houve uma tendência de crescimento de detecção de casos de aids em determinadas regiões do Brasil, principalmente no Norte (44,2%) e Nordeste (24,1%), enquanto no Sudeste e no Sul houve uma redução desta taxa em 22,2% e 26,7%, respectivamente. Esse fenômeno é compatível com a expansão da doença em território nacional que ainda hoje é mais concentrada nas macrorregiões Sudeste (51,8%) e Sul (20,0%) do país.³⁹

A infecção pelo HIV acomete, principalmente, jovens de 20 a 34 anos (52,6%), pretos e pardos (52,9%). A faixa etária entre 25 e 39 anos de idade é a que concentra maior proporção do total de casos de aids registrados até 2017, tanto entre homens (52,6%) quanto entre mulheres (48,7%). Porém, o aumento da concentração de casos se dá predominantemente entre os homens, nas faixas etárias entre 15 e 24 anos e acima de 55 anos. Entre as mulheres, o aumento se deu apenas na faixa etária acima de 60 anos de idade.³⁹

A razão de sexos de casos de aids entre 1990 e 2017 foi de 2,3 homens acometidos para cada mulher, sendo 65,5% dos casos entre homens (1980-2018). Em 2017, a principal via de

³⁹ BRASIL. **Boletim epidemiológico - HIV Aids 2018. Julho de 2017 a junho de 2018.** Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, v.49, n.53, 2018.

⁴⁰ WORLD HEALTH ORGANIZATION-WHO. Joint United Nations Programme on HIV/aids. **Global Report: UNAIDS Report on the global Aids Epidemic.** Genebra: WHO; 2013.

exposição foi a homossexual/bissexual entre homens no Sudeste e heterossexual nas demais regiões do país, enquanto entre as mulheres a exposição heterossexual foi predominante (96,0%) em todas as regiões. Quanto à escolaridade, os casos de aids se concentram entre pessoas que estudaram da 5ª à 8ª série incompleta (28,8%). É possível observar ainda uma disparidade na proporção de casos segundo a escolaridade estratificada por sexo: apenas 37,3% das mulheres possuíam ensino fundamental completo ou mais comparado a 48,3% dos homens.³⁹

Em Minas Gerais, estima-se que cerca de 44 mil pessoas viviam com HIV até 2018. Nos últimos dez anos o estado observou um declínio de 11,9% na taxa de detecção da doença, sendo em 2015 identificados 13,4 casos para cada 100 mil habitantes, abaixo da média nacional. Apesar disso, Belo Horizonte ocupa o 18º lugar no *ranking* das capitais, registrando em 2015 uma taxa de detecção de 26,3 casos por 100 mil habitantes.^{41,42}

A partir de dados obtidos do SINAN, Siscel e SIM é possível observar que entre 1980 e 2016 foram notificados 58.927 casos de aids em Minas Gerais, dos quais a maioria ocorreu entre jovens de 20 e 39 anos (58,8%), do sexo masculino (66,0%) e com escolaridade entre a 5ª a 8ª série incompleta (32,3%). Parece diferir do perfil nacional apenas a proporção de brancos acometidos (49,7%).^{43,44}

A análise dos dados epidemiológicos levanta diversas questões sobre a mudança de características da epidemia ao longo do tempo e serve para fomentar ações de saúde que sejam efetivas na prevenção e no tratamento. A expansão da epidemia pelo território nacional, o aumento da detecção de casos entre jovens e entre idosos e maior exposição de HSH são alguns dos pontos que devem ser abordados. Fica claro que no Brasil não existe um único perfil da epidemia, e que esta é dinâmica ao longo do tempo, exigindo dos gestores um olhar atento e atualizado.

⁴¹ BRASIL. **Boletim epidemiológico aids DST, Ano V, n. 01, 27ª à 53ª semana epidemiológica - julho a dezembro de 2015; 01ª à 26ª semana epidemiológica - janeiro a junho de 2016**. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e aids. 2016.

⁴² MINAS GERAIS. SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS. **Boletim Epidemiológico Mineiro: Análise Epidemiológica de HIV/aids. Panorama do ano de 2017**. Superintendência de Vigilância Epidemiológica, Ambiental e Saúde do Trabalhador. Belo Horizonte, 2018.

⁴³ MINAS GERAIS. SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS. **Boletim Epidemiológico Mineiro: Análise Epidemiológica de HIV/aids. Panorama do ano de 2015**. Superintendência de Vigilância Epidemiológica, Ambiental e Saúde do Trabalhador. Belo Horizonte, 2016.

⁴⁴ BRASIL. **Dados de aids no Brasil**. Departamento de IST, aids e Hepatites Virais, 2017. Disponível em: <http://www2.aids.gov.br/final/dados/dados_aids.asp>. Acesso em: 08/04/2017

2.2.2 Diagnóstico



Test Tube World v1, X

Composto digital em tela do artista que vive com HIV Jaiden Benz

Fonte: Visual aids, 2019²³

Os testes de detecção do HIV são realizados tanto para fins de diagnóstico dos pacientes quanto para triagem sorológica de hemoderivados e para realização de estudos de vigilância epidemiológica. No Brasil, o fluxograma para o diagnóstico de pacientes é estabelecido no “Manual Técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV”, revisado semestralmente pela equipe técnica do Ministério da Saúde.⁴⁵

O diagnóstico pode ser realizado por meio da identificação de anticorpos, detecção direta de antígenos virais (proteína viral p24) ou do material genético do HIV (RNA e DNA pró-viral) nos fluidos corporais ou no sangue dos indivíduos, conforme o teste utilizado. Os anticorpos anti-HIV identificados são produzidos pela resposta imune primária⁴⁶ - imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina G (IgG), e pela resposta imune humoral⁴⁷ - contra as glicoproteínas gp120 e gp41 e a proteínas virais p24 e p31.

A possibilidade de diagnóstico se inicia, aproximadamente, dez dias após a exposição, quando é detectado no sangue o RNA viral por meio de testes moleculares. A partir do 17º dia, a pesquisa direta pelo antígeno p24 é reagente, mas a detecção de anticorpos é variável segundo o teste laboratorial utilizado. Entre o 22º e 101º dia é possível detectar anticorpos IgM e outros anticorpos anti-HIV, porém, apenas após o 102º dia é possível obter um padrão completo no teste *western blot*, com bandas específicas do HIV-1 que permitam confirmar o diagnóstico. Este teste é considerado reagente se duas entre as três bandas testadas (p24, gp41 ou gp120/160) forem positivas.⁴⁵

⁴⁵ BRASIL. **Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV**. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, aids e Hepatites Virais. Brasília – DF. 3. Ed., 88 p., 2016.

⁴⁶ resposta imune resultante do primeiro encontro com o antígeno, que se caracteriza pela produção de IgM

⁴⁷ refere-se à resposta imune envolvendo a produção de anticorpos em resposta a um estímulo do antígeno

O conhecimento de quais são os marcadores da infecção ao longo do tempo aliado às características dos testes como sensibilidade, especificidade, facilidade de aplicação, questões logísticas e de custo foram utilizados para estabelecer os critérios de diagnóstico para a infecção pelo HIV no Brasil. A combinação de testes é utilizada para aumentar o Valor Preditivo Positivo - proporção de indivíduos com um resultado positivo que apresentam a infecção pelo HIV. São considerados positivos pacientes que apresentem dois resultados positivos em testes diferentes. Caso o primeiro teste seja negativo e houver suspeita de infecção, a bateria deve ser repetida em trinta dias. Caso o primeiro teste seja positivo e o segundo negativo, a bateria de testes deve ser repetida e, se a discordância persistir, uma nova bateria deve ser feita trinta dias após a primeira testagem. Finalmente, todos os indivíduos recém-diagnosticados realizam o exame de carga viral.⁴⁵

Uma das estratégias para o controle da epidemia de aids se baseia em aumentar não só o diagnóstico, como também a proporção de indivíduos com diagnóstico precoce da infecção. No Brasil, estima-se que 13% das pessoas infectadas não tenham sido diagnosticadas e que cerca de 95% dos diagnósticos são feitos na fase crônica da infecção. Isto significa que, além de progredirem lentamente em direção à aids, estes indivíduos são potenciais transmissores do vírus.^{45,48}

Medidas para ampliar o acesso ao diagnóstico incluíram o aumento do número de locais para testagem, contemplando as unidades básicas de saúde, aumento na oferta de testes e instituição de programas de testagem em áreas de vulnerabilidade social. O diagnóstico por meio de testes rápidos contribuiu para ampliar este acesso, uma vez que não dependem de infraestrutura laboratorial para serem realizados. Estes testes são também menos invasivos e produzem resultados em menos de 30 minutos, o que permite iniciar prontamente o tratamento dos indivíduos. De fato, como reflexo destas iniciativas o número de pessoas cujo primeiro exame de LT-CD4+ realizado na rede pública estava abaixo de 200 células/mm³ - o que evidencia um diagnóstico tardio - diminuiu de 33,0 para 25,4% de 2009 para 2016.⁴⁸

⁴⁸ BRASIL. **Relatório de Monitoramento Clínico do HIV**. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, aids e Hepatites Virais. Brasília – DF. 94 p. 2016.

2.2.3 Tratamento



Domino, 2013

Foto de autoria do artista que vive com HIV Hector Toscano

Fonte: Visual aids, 2019

Os medicamentos antirretrovirais (ARV) são disponibilizados no SUS como parte da política de assistência a pessoas que vivem com HIV desde 1996. Esta política prevê ainda, o tratamento de doenças sexualmente transmissíveis e a prevenção e tratamento de infecções oportunistas que podem ocorrer com a progressão da doença.^{6,7} Atualmente são disponibilizados 21 ARV, dos quais onze são produzidos em âmbito nacional, principalmente, pelos laboratórios Farmanguinhos e o Laboratório do Estado de Pernambuco. Cabe ao Ministério da Saúde adquirir e distribuir os ARV e insumos como preservativos, testes para diagnóstico, genotipagem e controle (contagem de LT-CD4+ e quantificação de carga viral); enquanto a aquisição dos demais medicamentos é pactuada entre Estados e Municípios na Comissão Intergestores Bipartite.⁴⁹

A TARV tem como objetivos diminuir a mortalidade e morbidade das PVHIV, aumentar a expectativa de vida dos pacientes e prevenir a transmissão do vírus. Em países desenvolvidos, estima-se um aumento na sobrevida de aproximadamente 13,8 anos de 1996 a 2005 com o uso da TARV.⁵⁰ No Brasil, esta estimativa foi de 16 anos entre 1997 e 2014, comparado a um aumento de 4,4 anos, sem o uso da TARV.⁵¹ Além do impacto na sobrevida, a TARV proporciona uma vida mais saudável e produtiva aos pacientes aderentes ao tratamento⁵²,

⁴⁹ BRASIL. **Protocolo de Assistência Farmacêutica em DST/HIV/aids: Recomendações do Grupo de Trabalho de Assistência Farmacêutica.** Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília-DF: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, aids e Hepatites Virais: 224 p. 2010.

⁵⁰ ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*, v.26, n. 372, p. 293-9, jul. 2008.

⁵¹ LUZ, P. M., *et al.*, Survival benefits of antiretroviral therapy in Brazil: a model-based analysis. *J Int aids Soc*, v. 19, n. 1, p. 20623, mar. 2016.

⁵² CARBALLO, E. *et al.* Assessing relationships between health-related quality of life and adherence to antiretroviral therapy. *Quality of Life research*, v. 13, n. 3, p. 587-599, 2004.

sendo reportado entre casais sorodiferentes uma redução de 96,6% do risco de transmissão do HIV entre indivíduos que mantiveram a carga viral indetectável por pelo menos seis meses.⁵³ Estudos mais recentes, denominados PARTNER 1⁵⁴ e PARTNER 2,⁵⁵ confirmaram que pessoas que mantêm carga viral indetectável não transmitem o vírus (Indetectável = Intransmissível), reportando uma taxa de novas infecções por 100 casais/ano igual a zero entre casais sorodiferentes heterossexuais⁵⁴ e entre casais gays.⁵⁵

Os medicamentos utilizados na TARV pertencem à classe dos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/nucleotídeos (ITRN/ITRNt), inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN), inibidores da protease (IP), inibidores da integrase (IIN), inibidores de fusão e antagonistas do correceptor CCR5. O tratamento é baseado em linhas de cuidado segundo publicado nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas e, de maneira geral, os esquemas de primeira linha recomendados incluem dois medicamentos ITRN/ITRNt associados a um ITRNN ou IIN, enquanto os IP são utilizados em esquemas alternativos.^{13,56} No quadro 1 estão apresentados todos os ARV disponíveis no SUS segundo a sua classe terapêutica.

A supressão viral após um período de seis meses de uso dos medicamentos é utilizada como parâmetro de eficácia da TARV, em ensaios clínicos, e de efetividade, em estudos de coorte. Atualmente, o ponto de corte mais comumente utilizado é de 50 cópias de RNA viral por ml de plasma, porém estudos publicados antes da última década utilizam o ponto de corte de 400 ou de 500 cópias/ml. A quantificação da carga viral basal também é utilizada para avaliar a probabilidade de se atingir a supressão viral e o risco de mortalidade, sendo reportados na

⁵³ COHEN, M. S. *et al.* Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *New England journal of medicine*, v. 365, n. 6, p. 493-505, 2011.

⁵⁴ PARTNER Study Group. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA*. 2016 Jul 12;316(2):171-81. doi: 10.1001/jama.2016.5148. Erratum in: *JAMA*. 2016 Aug 9;316(6):667. Erratum in: *JAMA*. 2016 Nov 15;316(19):2048

⁵⁵ PARTNER Study Group. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet*. 2019 May 2. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30418-0. [Epub ahead of print]

⁵⁶ CARDOSO, S.W, *et al.* Effectiveness of first-line antiretroviral therapy in the IPEC cohort, Rio de Janeiro, Brazil. *Aids Res Ther*, v.11, n. 29, p. 1-10, set. 2014.

literatura piores resultados entre indivíduos que iniciam a TARV com níveis iguais ou superiores a 100.000 cópias/ml.⁵⁷

A recuperação imunológica, mensurada pelo aumento dos níveis de LT-CD4+, também compõe a avaliação de eficácia/efetividade. Atualmente no Brasil, a avaliação da recuperação imunológica é considerada secundariamente à supressão viral, adotando-se o parâmetro de 30% ou mais de aumento nos níveis de LT-CD4+ após 12 meses de TARV como eficaz/efetivo.¹³

Quadro 1: Medicamentos antirretrovirais disponíveis Sistema Único de Saúde segundo classe terapêutica e mecanismo de ação.

Classe Terapêutica	Mecanismo de ação	Medicamentos*
Inibidores da Transcriptase Reversa análogos de Nucleosídeos/Nucleotídeos (ITRN/ITRNt)	Atuam na enzima transcriptase reversa, incorporando-se à cadeia de DNA que o vírus cria. Tornam essa cadeia defeituosa, impedindo que o vírus se reproduza.	Abacavir Estavudina Lamivudina Tenofovir disoproxil fumarato Zidovudina Lamivudina/Zidovudina Tenofovir disoproxil fumarato /Lamivudina Didanosina
Inibidores da Transcriptase Reversa Não análogos de Nucleosídeos (ITRNN)	Bloqueiam diretamente a ação da enzima e a multiplicação do vírus.	Efavirenz Nevirapina Etravirina
Inibidores da Protease (IP)	Atuam na enzima protease, bloqueando sua ação e impedindo a produção de novas cópias de células infectadas com HIV.	Atazanavir Darunavir Lopinavir/r Ritonavir Saquinavir Tipranavir Fosamprenavir
Inibidores da Integrase (IIN)	Bloqueiam a atividade da enzima integrase, responsável pela inserção do DNA do HIV ao DNA humano.	Dolutegravir Raltegravir
Inibidores de fusão	Impedem a entrada do vírus na célula.	Enfuvirtida
Antagonistas do correceptor CCR5	Bloqueia a interação entre o CCR5 e a glicoproteína 120 do HIV-1, prevenindo a entrada do vírus HIV-1 R5 trópico nas células	Maraviroque

*O medicamento em dose fixa combinada tenofivir/lamivudina/efavirenz corresponde a uma combinação das classes de ITRN/ITRNt e ITRNN e por isso não foi representado no quadro Medicamentos tachados representam aqueles desincorporados pelo SUS⁵⁸

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2013¹³.

⁵⁷ WOOD, E.; HOGG, R. S.; YIP, B.; HARRIGAN, P. R.; MONTANER, J. S.. Why are baseline HIV RNA levels 100,000 copies/mL or greater associated with mortality after the initiation of antiretroviral therapy? *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, v. 38, n. 3, p. 289-295, 2005.

⁵⁸ MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relatório de Recomendação 225: Exclusão dos antirretrovirais (ARV) fosamprenavir (FPV) 700mg e didanosina entérica (ddI EC) 250mg e 400mg do arsenal terapêutico de antirretrovirais para tratamento do HIV/aids.** Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Brasília: Ministério da Saúde: 23 p. 2016.

Diversos estudos têm sido conduzidos com o objetivo de avaliar qual o melhor esquema terapêutico inicial para pacientes virgens de TARV, dentre os quais se destacam as revisões sistemáticas com metanálises pelo método rigoroso que são produzidas e por compilarem expressivo volume de evidências científicas. Alguns destes estudos comparam esquemas contendo ITRNN, IP ou IIN considerando que todos os pacientes utilizam também dois ITRN/ITRNt, sendo que esta é a recomendação de tratamento mais utilizada e, desde 2013, recomendada pela Organização Mundial de Saúde.⁵⁹ Assim, o que se busca avaliar é qual classe terapêutica e qual medicamento deve compor o esquema basal associado aos ITRN/ITRNt, com evidências para utilização de efavirenz, em baixa dose (400 mg) ou em dose padrão (600 mg), dolutegravir ou raltegravir, conforme descrição dos estudos, a seguir.
60,61,62,63

Em uma revisão sistemática conduzida por Bartlett e colaboradores (2006)⁶⁰, observou-se um maior número de publicações contendo esquemas ITRNN, dos quais o medicamento mais utilizado foi o efavirenz. A proporção global de pacientes que atingiu carga viral indetectável foi de 55%, enquanto em ambos os subgrupos que utilizaram ITRNN ou IP/ritonavir este valor foi de 64% ($p > 0,05$). Apesar de atingir parâmetros semelhantes quanto à carga viral, os indivíduos que utilizaram IP/ritonavir apresentaram melhores resultados de recuperação imunológica. Nesta revisão mostrou-se, ainda, um aumento na proporção de pessoas que atingem supressão viral ao longo dos anos avaliados, o que pode ser um reflexo das alterações sobre recomendações de quando iniciar a terapia (quanto mais cedo o início da TARV, melhores resultados). Finalmente, os autores concluíram que o principal preditor da supressão viral é o esquema terapêutico.

⁵⁹ WEILER, G. **Global update on HIV treatment 2013: results, impact and opportunities**. 2013.

⁶⁰ BARTLETT, J.A. *et al.* An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-infected adults. **AIDS**, v. 20, n.16, p. 2051-64, out. 2006.

⁶¹ KANTERS, S. *et al.* Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. **The Lancet HIV**, v. 3, n. 11, p. e510-e520, 2016.

⁶² JIANG J, XU X, GUO W *et al.* Dolutegravir (DTG, S/GSK1349572) combined with other ARTs is superior to RAL- or EFV-based regimens for treatment of HIV-1 infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. **aids Res Ther**, v. 13, n. 1, p. 30, set. 2016.

⁶³ MBUAGBAW, L.; MURSLEEN, S.; IRLAM, J.H.; SPAULDING, A.B.; RUTHERFORD, G.W.; SIEGFRIED, N. Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside or nucleotide-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 12, 2016.

Mais recentemente, Kanters e colaboradores (2016) ⁶¹ publicaram uma revisão sistemática com metanálise bayesiana que incluiu 70 estudos envolvendo mais de 30 mil pacientes na avaliação de eficácia da TARV. O efavirenz em baixa dose obteve resultados semelhantes ao efavirenz em dose padrão (OR=1,16; IC95% 0,67-2,02) e os esquemas contendo dolutegravir ou raltegravir foram os únicos que apresentaram superioridade ao efavirenz em dose padrão, com uma razão de chances de atingir supressão viral em 48 semanas de 1,87 (IC95% 1,34-2,64) e 1,40 (IC95% 1,02-2,59), respectivamente. A chance de perda de acompanhamento por eventos adversos também favoreceu os grupos efavirenz baixa dose, dolutegravir e raltegravir, comparado ao efavirenz dose padrão, mas sem evidência de diferenças entre os grupos quanto a reações adversas graves, morte ou desenvolvimento de aids. Para a avaliação de eficácia foram incluídos um estudo de comparação direta entre efavirenz baixa dose vs. dose padrão e dois estudos diretos para a comparação de efavirenz dose padrão vs. dolutegravir ou raltegravir.

Jiang e colaboradores (2016) ⁶² publicaram uma revisão sistemática com metanálise que incluiu quatro ensaios clínicos, dos quais três já haviam sido avaliados no estudo de Kanters e colaboradores (2016) ⁶¹, descrito anteriormente. Além de constatarem superioridade quanto à eficácia e à incidência de reações adversas do dolutegravir frente ao efavirenz, os autores relataram superioridade de eficácia do dolutegravir frente ao raltegravir [RR=1,06 (1,01;1,12)]. Entretanto, o resultado desta análise apresentou heterogeneidade estatística importante ($p < 0,10$ e $I^2 > 50\%$), o que pode comprometer sua interpretação.

Em outra revisão sistemática com metanálise ⁶³ foram incluídos doze ensaios clínicos, e avaliou-se, especificamente, o uso de nevirapina comparada ao efavirenz. Não houve diferença entre os grupos quanto à eficácia (carga viral e LT-CD4+), probabilidade de morte, eventos adversos graves ou progressão para aids. O efavirenz apresentou menor probabilidade de resistência viral e menor probabilidade de elevação das transaminases, neutropenia e *rash*, embora eventos adversos relacionados ao sistema nervoso central fossem mais comuns com este ARV.

O Protocolo Brasileiro publicado em 2013 recomenda o início da TARV independentemente da carga viral e dos níveis de LT-CD4+. ¹³ Até o final de 2016, recomendava-se o início da terapia com dois ITRN/ITRNt associados a um ITRNN, obrigatoriamente, o esquema tenofovir disoproxil fumarato + lamivudina + efavirenz e, se possível, em dose fixa combinada. ¹³ Em 2017, a recomendação para esquema inicial substituiu o ITRNN efavirenz

pelo IIN dolutegravir.¹⁵ O efavirenz permaneceu como preferencial apenas para gestantes e indivíduos coinfectados com tuberculose.^{14,15}

As decisões do Ministério da Saúde são baseadas em evidências científicas, que, entretanto, raramente são conduzidas no contexto nacional. Dois estudos brasileiros publicados recentemente relataram proporções de supressão viral aos doze meses de tratamento de aproximadamente 77%.^{56,64} O estudo de Grangeiro e colaboradores (2014)⁶⁴ foi realizado em onze cidades brasileiras (26 centros) e incluiu 5.061 indivíduos que iniciaram o tratamento entre 2003 e 2010. A maioria deles iniciou o tratamento com esquemas ITRNN (64,2%), sendo 48,1% zidovudina + lamivudina + efavirenz. O número de pessoas que atingiu supressão viral após doze meses de TARV foi de 77,4% (IC95% 76,1;78,6). O estudo publicado por Cardoso e colaboradores (2014)⁵⁶ incluiu 1.311 pacientes que iniciaram tratamento entre os anos 2000 e 2010 em um centro no Rio de Janeiro. A maioria dos indivíduos também iniciou o tratamento com esquemas ITRNN (75,3%), predominantemente, com efavirenz (93,3%) associado tanto a esquemas contendo zidovudina e lamivudina (64,1%) quanto ao tenofovir e lamivudina ou tenofovir e emtricitabina (27,4%). A efetividade global dos esquemas de primeira linha foi de 76,9% aos seis meses, 76,1% (12 meses) e de 67,9% (24 meses). A análise estratificada pelo tipo de esquema mostrou melhores resultados para indivíduos que iniciaram ITRNN em todos os períodos avaliados.

Apesar de terem sido publicados recentemente, estes estudos brasileiros se referem a pacientes que iniciaram a TARV até o ano de 2010, quando as recomendações para início da TARV, quanto ao esquema inicial proposto e à formulação de medicamentos eram muito diferentes do que se tem disponível hoje. Ainda não se sabe, por exemplo, qual o impacto da incorporação dos medicamentos em dose fixa combinada, especialmente do tenofovir associado à lamivudina e efavirenz, cuja administração é de apenas um comprimido ao dia. No âmbito internacional, os benefícios destes esquemas incluem a preferência do paciente, maior adesão à TARV, maior supressão viral, melhores parâmetros laboratoriais e redução de custos associados.^{16,17} As revisões sistemáticas que publicaram estes resultados incluíram um número considerável de estudos (21 a 35), que, entretanto, não avaliaram o esquema em dose fixa combinada tenofovir disoproxil fumarato + lamivudina + efavirenz recomendado no Brasil.

⁶⁴ GRANJEIRO, A. *et al.* The HIV-Brazil cohort study: design, methods and participant characteristics. **PLoS One**, v. 1, n. 5, p. e95673, 2014.

Também no caso da ampliação de uso do dolutegravir como esquema de primeira linha podemos ressaltar que os estudos utilizados para embasar a troca do esquema preferencial foram realizados em ambiente controlado (ensaios clínicos), que podem apresentar resultados diferentes do mundo real, até mesmo pela limitação do curto tempo de acompanhamento dos pacientes nestes estudos quando comparado ao uso crônico. Além disso, estes estudos não avaliaram o impacto da troca na adesão ao tratamento, já que no novo esquema os pacientes ingerem pelo menos dois comprimidos ao dia, em contraste com um comprimido ao dia no esquema anterior.¹⁵

Após a divulgação destes estudos recentes, a Organização Mundial de Saúde manteve a recomendação do esquema inicial contendo dois ITRN/ITRNt associados a um ITRNN e incluiu o dolutegravir e o efavirenz em baixa dose apenas como esquemas alternativos. Os motivos incluíram as limitações já citadas quanto ao tempo de acompanhamento dos indivíduos nos ensaios clínicos aliadas à ausência de dados de segurança do dolutegravir para gestantes e pacientes coinfectados com tuberculose, e ausência de formulações genéricas ou em dose fixa combinada.⁶⁵ Entretanto, em 2018, após publicação de novas evidências sobre segurança e do aumento da resistência viral ao efavirenz e nevirapina, passou a recomendar o uso de dolutegravir ou raltegravir em primeira linha de tratamento, especialmente em países cuja prevalência de resistência ao efavirenz/ nevirapina exceda 10%.⁶⁶ No estudo utilizado para embasar a troca do efavirenz para o dolutegravir em âmbito nacional reportou-se taxas de resistência viral aos ITRNN de 5,8%, variando entre 4,5 e 7% nas regiões do país.⁶⁷ A região Sudeste, que concentra o maior número de casos de HIV, apresentou uma prevalência de resistência aos ITRNN de 6,8%.

⁶⁵ WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection**. Second edition. 2016. Disponível em: <<http://apps.who.int/>>. Acesso em: 20/04/2017

⁶⁶ WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Updated Recommendations On First-Line And Second-Line Antiretroviral Regimens And Post-Exposure Prophylaxis And Recommendations On Early Infant Diagnosis of HIV**. 2018. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277395/WHO-CDS-HIV-18.51-eng.pdf?ua=1>>. Acesso em: 25/04/2019.

⁶⁷ ARRUDA, M. B. *et al.* HIV-BResNet. Brazilian network for HIV DrugResistance Surveillance (HIV-BresNet): a survey of treatment-naïve individuals. **J Int AIDS Soc**, v. 21, n. 3, p. e25032, 2018.

2.2.3.1. Adesão à TARV



Bondage, 2001

Slide cromado do artista que vive com HIV Max Greenberg

Fonte: Visual aids, 2019²³

A adesão à terapia medicamentosa pode ser compreendida como a extensão em que o indivíduo segue as recomendações dos profissionais de saúde quanto ao horário, frequência e dosagem dos medicamentos prescritos, sendo geralmente reportada em termos de porcentagem.^{68,69}

Não existe consenso sobre o nível ótimo de adesão necessário para garantir a efetividade dos medicamentos, sendo o valor de 80% comumente referido na literatura.⁶⁹ No contexto da infecção pelo HIV, o nível mínimo de adesão à TARV necessário para obter a efetividade do tratamento é de 80 a 95%, dependendo do esquema terapêutico.^{70,71,72} Uma adesão de 80% significa que o indivíduo deveria utilizar a TARV conforme prescrito em pelo menos 24 dias no mês (30 dias). Já considerando o limiar de 95%, este valor seria de aproximadamente 29 dias, caracterizando uma adesão praticamente perfeita.

Níveis mais elevados de adesão são requeridos para esquemas contendo IP não potenciados⁷¹, sendo o limiar de 95% utilizado como padrão ouro de adesão à TARV em diversos estudos. Entretanto, em uma metanálise recente, que incluiu 43 estudos de 26 países, verificou-se que

⁶⁸ WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Adherence to long-term therapies: Evidence for action.** 2003. 198p

⁶⁹ CRAMER, J. A. *et al.* Medication compliance and persistence: terminology and definitions. **Value in health**, v. 11, n. 1, p. 44-47, 2008.

⁷⁰ NACHEGA, J. B. *et al.* Adherence to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HIV therapy and virologic outcomes. **Annals of internal medicine**, v. 146, n. 8, p. 564-573, 2007.

⁷¹ PATERSON, D. L. *et al.* Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. **Annals of internal medicine**, v. 133, n. 1, p. 21-30, 2000.

⁷² BEZABHE, W. M. *et al.* Adherence to antiretroviral therapy and virologic failure: a meta-analysis. **Medicine**, v. 95, n. 15, 2016.

esquemas contendo ITRNN ou IP potenciados requerem níveis de adesão inferiores à 95% para serem efetivos. Não houve diferença entre os limiares de adesão superiores à 80% quanto à capacidade de prever a supressão viral, o que levou os autores a concluírem que esquemas terapêuticos mais novos requerem limiares mais flexíveis de adesão.⁷² Em acordo com estes achados, o atual Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em adultos no Brasil adota o limiar de 80% como parâmetro de adesão à TARV.¹⁴

Existem diversas maneiras de mensurar a adesão à TARV, incluindo medidas diretas e indiretas. Enquanto medidas diretas confirmam a ingestão dos medicamentos, por meio da observação do paciente e pesquisa pelos fármacos e seus metabólitos nos fluidos corporais do indivíduo, as medidas indiretas utilizam do autorrelato do indivíduo ou de fontes secundárias para inferir sobre a ingestão dos medicamentos.⁷³

A escolha do método ideal para mensurar a adesão deve levar em consideração a praticidade de aplicação do método, custo e capacidade de prever o desfecho desejado (comumente a supressão viral)^{73,74}, sendo os métodos indiretos mais comumente utilizados devido a estas características quando comparados aos métodos diretos. É preciso observar, ainda, as limitações e forças de cada método para o cenário em que se deseja avaliar a adesão, sendo que a combinação de métodos pode ser necessária para a avaliação de diferentes aspectos da adesão, considerando, por exemplo, sua variação ao longo do tempo, doses e intervalos prescritos.

O quadro 2 apresenta os principais métodos indiretos utilizados para mensurar a adesão à TARV, suas vantagens e desvantagens. Dentre estes, o autorrelato e registro de dispensação de medicamentos se destacam pelo baixo custo, capacidade em prever a supressão viral⁷⁴ e facilidade de aplicação, especialmente no contexto brasileiro, em que a TARV em nível ambulatorial é dispensada unicamente via sistema informatizado.

⁷³ BERG, K. M.; ARNSTEN, J. H. Practical and conceptual challenges in measuring antiretroviral adherence. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, v. 43, n. Suppl 1, p. S79, 2006.

⁷⁴ ALMEIDA-BRASIL, C. C. et al. Comparison of the predictive performance of adherence measures for virologic failure detection in people living with HIV: a systematic review and pairwise meta-analysis. **AIDS care**, v. 31, n. 6, p. 647-659, 2019.

Quadro 2: Métodos indiretos comumente utilizados para mensurar a adesão à terapia antirretroviral em PVHIV

Método	Descrição	Principais vantagens	Principais desvantagens
Autorrelato	Utiliza perguntas abertas e/ou questionários estruturados em entrevistas	Sem custo; Fácil aplicação; Correlação moderada com a supressão viral;	Variabilidade das medidas disponíveis; Sujeito ao viés de memória e viés de desejabilidade social; Superestima a adesão
Registro de dispensação de medicamentos	Avalia a frequência e o intervalo entre as dispensações de medicamentos com o que seria esperado	Dados facilmente obtidos; Permite análises em nível populacional; Isento de viés de memória e desejabilidade social; Correlação moderada com a supressão viral	Variabilidade das medidas disponíveis; Viável apenas se todas as fontes de dispensação forem registradas eletronicamente; Não diferencia não-adesão de interrupção de tratamento; Assume a posse do medicamento como <i>proxy</i> de consumo
Contagem de comprimidos	Compara a quantidade de comprimidos que restou desde o último encontro com a quantidade teórica segundo a prescrição médica	Baixo custo; Correlação moderada com a supressão viral	Consome tempo; Inviável em alguns cenários clínicos; Sujeito a manipulação pelo participante (jogar fora os medicamentos); Desconsidera a regarga antecipada de medicamentos
Monitoramento eletrônico	Utiliza dispositivos de monitoramento acoplados à embalagem para registrar a hora e data de manuseio dos medicamentos	Permite a análise de adesão quanto ao intervalo-dose e ao longo do tempo; Boa correlação com a supressão viral (padrão-ouro)	Alto custo; Inviável em alguns cenários clínicos; Pode subestimar a adesão

Fonte: Adaptado de Berg & Arnsten (2006)⁷⁵

A relevância de monitorar a adesão à TARV no contexto da infecção pelo HIV se deve ao impacto negativo da não adesão, tanto para o indivíduo quanto para o controle da epidemia, em nível populacional. Além da falha virológica, a não-adesão pode acarretar resistência viral, com subsequente uso de antirretrovirais mais onerosos e com a redução do arsenal terapêutico disponível para o tratamento. Enquanto mantém a carga viral detectável, o indivíduo é, ainda, um potencial transmissor do vírus,⁷⁰ com o agravante da possibilidade de transmitir cepas resistentes.

Em uma metanálise⁷⁵ foi reportado que cerca de 62% dos indivíduos atingem níveis de adesão à TARV iguais ou superiores à 90% mundialmente, sendo maiores níveis de adesão observados entre pessoas em início de tratamento, em estudos com maior proporção de HSH e em países com menor índice de desenvolvimento humano. Entretanto, os autores ressaltam a

⁷⁵ ORTEGO, C. *et al.* Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): a meta-analysis. **AIDS and Behavior**, v. 15, n. 7, p. 1381-1396, 2011.

variabilidade dos resultados segundo o ponto de corte adotado nos estudos incluídos, método de mensurar adesão, população incluída, desenho do estudo e contexto, como tipo de sistema de saúde. Na América Latina e Caribe, a proporção média de pessoas que aderiram à TARV reportada em uma revisão sistemática com metanálise foi de 70% (IC95% 63–76%), e, no Brasil, de 64% (IC95% 54–73%). Embora o ponto de corte mais comum nos estudos incluídos na revisão tenha sido de > 95% ou 100% (54,7%), o ponto de corte variou entre \geq 64 e 100%.⁷⁶

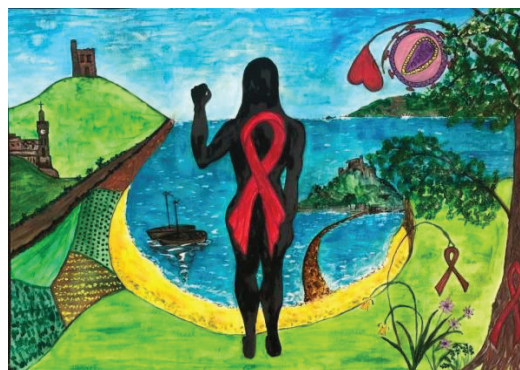
Diversos fatores são associados à adesão à TARV, incluindo características do indivíduo, relacionadas ao esquema terapêutico e ao serviço de saúde. Quanto às características do indivíduo, menor adesão à TARV é reportada entre mulheres, pessoas com menor escolaridade, desempregadas, com sinais e sintomas de depressão, sintomáticas para aids, heterossexuais, pessoas que usam álcool ou que abusam de substâncias, que possuem menor qualidade de vida, dentre outros.⁷⁶ Quanto ao tratamento, a elevada carga de comprimidos, ocorrência de eventos adversos, troca de esquema terapêutico e uso de IP estão associados à pior adesão à TARV.^{76,77,78} Já quanto ao serviço de saúde, frequentar mais de um serviço de saúde, reportar menor satisfação com o serviço de saúde, com o médico e com a farmácia estão associados à menor adesão à TARV.⁷⁶ A variedade de fatores que influencia a adesão à TARV realça a complexidade e o desafio de elaboração de intervenções para incentivar a adesão e sua manutenção ao longo do tempo.

⁷⁶ COSTA, J. M. *et al.* Adherence to antiretroviral therapy for HIV/AIDS in Latin America and the Caribbean: Systematic review and meta-analysis. **Journal of the International AIDS Society**, v. 21, n. 1, p. e25066, 2018.

⁷⁷ NELSON, R. E. *et al.* Comparing adherence to two different HIV antiretroviral regimens: an instrumental variable analysis. **AIDS and Behavior**, v. 17, n. 1, p. 160-167, 2013.

⁷⁸ CHENG, Y. *et al.* Predicting poor adherence to antiretroviral therapy among treatment-naïve veterans infected with human immunodeficiency virus. **Medicine**, v. 97, n. 2, 2018.

2.2.3.3. Qualidade de vida



I've Got My Wings, 2018

Guache e acrílica sobre tela da artista que vive com HIV Veritee Reed Hall
Fonte: Visual aids, 2019²³

Existe um crescente interesse em utilizar desfechos relatados pelo próprio paciente em pesquisas clínicas. Além de considerar a perspectiva deste ator social e como ele valora os benefícios das intervenções sobre sua saúde e bem-estar, o aumento da expectativa de vida proporcionado por algumas terapias nem sempre é acompanhado de uma boa qualidade de vida.^{79,80} Por isso, as avaliações do efeito de uma intervenção não deveriam se concentrar apenas em desfechos intermediários ou em anos de vida adicionais.⁷⁹

A qualidade de vida é definida pela Organização Mundial de Saúde como "a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações".⁸¹ Enquanto o conceito de qualidade de vida é mais amplo, a Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) pode ser compreendida como "o valor atribuído à duração da vida, modificado pelos prejuízos, estados funcionais e oportunidades sociais que são influenciados por doença, dano, tratamento ou políticas de saúde"⁸²

⁷⁹ DRUMMOND, M.F. *et al.* Measuring and valuing effects: health gain. In: _____. (4ª Ed.) **Methods for the economic evaluation of health care programmes**. Estados Unidos. Oxford University Press, 2015. Cap. 5 p. 123-133, p. 437.

⁸⁰ WHITEHEAD, S.J.; ALI, S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. **Br Med Bull**, v. 96, n. 1, p. 5-21, 2010.

⁸¹ WHOQOL GROUP *et al.* The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. **Social science & medicine**, v. 41, n. 10, p. 1403-1409, 1995.

⁸² EBRAHIM, S. Clinical and public health perspectives and applications of health-related quality of life measurements. **Soc Sci Med**. 1995; 41: 1383-1394

O termo QVRS tem sido empregado em estudos que buscam avaliar o impacto de intervenções e de condições de saúde na qualidade de vida dos indivíduos, bem como comparar o impacto destas intervenções entre as condições de saúde. Tornou-se, portanto, um instrumento para a avaliação e formulação de políticas públicas.⁸³

Neste contexto, instrumentos que avaliam a QVRS incorporam a percepção do indivíduo sobre seu estado de saúde e sobre aspectos não-médicos em diferentes dimensões. Estes instrumentos são classificados em específicos ou genéricos, sendo os específicos desenvolvidos com o objetivo de avaliar uma determinada condição de saúde e os aspectos relacionados a ela, enquanto os instrumentos genéricos avaliam a qualidade de vida como um todo. Os instrumentos específicos permitem uma maior compreensão de aspectos relacionados à doença em estudo, porém, o uso de instrumentos genéricos permite a comparação de resultados entre diversas condições de saúde. Desta forma, uma avaliação abrangente da QVRS deveria incluir ambos os tipos de instrumento.⁸⁴

Não existe consenso sobre qual o melhor instrumento para mensurar a QVRS entre indivíduos que vivem com HIV, sendo identificados na literatura entre 18 e 23 instrumentos específicos para a infecção pelo HIV e entre 29 e 44 instrumentos genéricos utilizados para este fim.^{85,86} Os instrumentos específicos mais utilizados são o Medical Outcome Study-HIV (MOS-HIV) e o WHO Quality of Life-HIV (WHOQOL-HIV) e, dentre os instrumentos genéricos, se destacam o Short Form 36 (SF-36) e o Euroqol 5 Dimentions (EQ-5D).⁸⁵ O quadro 3 apresenta uma descrição dos principais instrumentos utilizados na literatura para avaliar a QVRS em PVHIV.

Além das propriedades psicométricas, validade e confiabilidade, a escolha de qual instrumento utilizar deve levar em consideração o contexto em que será aplicado, capacidade de discriminar os diferentes estados de saúde de acordo com características clínicas e responsividade a alterações clínicas no decorrer do acompanhamento, comparabilidade com

⁸³ SEIDL, E. M.; ZANNON, C. M. L. C. Qualidade de vida e saúde: aspectos conceituais e metodológicos. **Cadernos de saúde pública**, v. 20, p. 580-588, 2004.

⁸⁴ SIMPSON, K. N. *et al.* Patient reported outcome instruments used in clinical trials of HIV-infected adults on NNRTI-based therapy: a 10-year review. **Health and quality of life outcomes**, v. 11, n. 1, p. 164, 2013.

⁸⁵ GAKHAR, H.; KAMALI, A.; HOLODNIY, M. Health-related quality of life assessment after antiretroviral therapy: a review of the literature. **Drugs**, v. 73, n. 7, p. 651-672, 2013.

⁸⁶ COOPER, V. *et al.* Measuring quality of life among people living with HIV: a systematic review of reviews. **Health and quality of life outcomes**, v. 15, n. 1, p. 220, 2017.

estudos e contextos internacionais, e questões práticas como o tempo para completar o instrumento, se é auto-aplicável ou não, dentre outros fatores.^{84,85}

Quadro 3: Instrumentos comumente utilizados para avaliar a qualidade de vida em PVHIV

Instrumento	Descrição (tempo de aplicação)	Domínios	Responsividade em PVHIV
<i>Genéricos</i>			
EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D)	5 domínios e uma Escala Visual Analógica (1 minuto)	Mobilidade, autocuidado, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/depressão	Sensível ao início da TARV, ocorrência de RA e infecções oportunistas
Health Utilities Index (HUI)	15 itens e 8 domínios (5-10 minutos)	Visão, deambulação, destreza, emoção, cognição, audição, fala e dor	Sensível a diferentes estados de saúde
Short Form 36 (SF-36)	36 itens e 8 domínios (7-10 minutos)	Capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental	Sensível ao início da TARV, alteração na contagem de LT-CD4+, carga viral, número de sintomas
WHOQOL-bref	26 itens e 4 domínios (<5 minutos)	Físico, psicológico, relações sociais e meio Ambiente.	Não reportado
<i>Específicos</i>			
HAT-QOL	42 itens e 9 domínios	Atividades gerais, atividades sexuais, preocupação com saúde, preocupações financeiras, conscientização sobre o HIV, satisfação com a vida, questões relativas à medicação e confiança no profissional	Não reportado
MOS HIV	35 itens e 11 dimensões (10 minutos)	Percepção geral de saúde, dor, físico, social, saúde mental, energia, função cognitiva, qualidade de vida, capacidade funcional, preocupações e transição de saúde	Sensível ao impacto da TARV, eventos adversos, sintomas da infecção e infecções oportunistas
MQOL-HIV	40 itens e 10 dimensões (10 minutos)	Mental, físico, capacidade física, social, apoio social, cognitivo, situação financeira, intimidade com o parceiro, sexual, percepção sobre o acesso a cuidados médicos	Sensível a alterações nos sintomas da infecção, contagem de LT-CD4+, carga viral
PROQOL HIV	43 itens e 8 domínios (7 minutos)	Saúde e sintomas físicos, impacto do tratamento, distúrbios emocionais, preocupações com a saúde, mudança corporal, relacionamentos íntimos, relações sociais e estigma	Sensível ao impacto do tratamento e eventos que ocorrem ao longo do tempo
WHOQOL-HIV bref	31 itens e 6 domínios	Físico, psicológico, nível de independência, relações sociais, meio ambiente, espiritualidade/crenças pessoais/religião	Não reportado

Fonte: Adaptado de Cooper *et al.*, (2017)⁸⁶ e Gakhar *et al.*, (2013)⁸⁵

LT-CD4+: Linfócitos T CD4+; PVHIV: Pessoas que vivem com HIV; RA: Reações adversas; TARV: Terapia antirretroviral

Instrumentos como o EuroQol 5 Dimentions^{87, 88} e o Health Utilities Index⁸⁹, por exemplo, permitem a conversão dos resultados obtidos em utilidade.⁷⁹ A utilidade se refere a pesos nos quais a preferência do indivíduo pode ser equiparada com um valor de referência. Seu cálculo é realizado a partir de preferências pelos diferentes estados de saúde, sendo que estados de saúde mais desejáveis recebem maior peso.⁷⁹ A medida final é uma escala que varia de 0 a 1, na qual 0 significa morte, 1, saúde perfeita, e os intervalos entre medidas possuem o mesmo valor, i.e., uma mudança de 0,1 pontos de 0,4 a 0,5 tem a mesma interpretação que de 0,8 a 0,9. É possível, ainda, considerar estados piores que a morte, os quais assumem valores negativos.⁸⁰

A partir da utilidade é possível ajustar o ganho quantitativo devido ao uso de medicamentos pela qualidade deste ganho. O mais usual é a utilização do AVAQ, obtido pela multiplicação dos anos de vida ganhos pelo índice de utilidade naquele período.⁷⁹ Assim, dez anos em um estado de saúde com uma utilidade de 0,5 correspondem a cinco AVAQ.

No contexto da infecção pelo HIV, estudos prévios relataram que as PVHIV podem apresentar uma qualidade de vida inferior à da população em geral devido ao uso contínuo de medicamentos, ocorrência de reações adversas, responsabilidade de adesão à terapia, entre fatores mais amplos, como estigma relacionado ao HIV, falta de apoio social, menor bem-estar espiritual e incerteza quanto ao futuro.^{85,90,91}

De maneira geral, o uso da TARV é associado a um aumento da QVRS, que parece ocorrer principalmente nos primeiros meses de seu uso, com a estabilização destes valores ao longo do tempo.⁹⁰ Sugere-se que este aumento esteja relacionado à efetividade da TARV, e, portanto, seria também devido à adesão do indivíduo ao tratamento.⁹² Embora esta relação não esteja bem estabelecida, alguns estudos mostram que indivíduos com maior nível de

⁸⁷ THE EUROQOL GROUP. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. **Health policy**, v. 16, n. 3, p. 199-208, 1990.

⁸⁸ CHEUNG, K. et al. EQ-5D user guide: basic information on how to use EQ-5D. Rotterdam: EuroQol Group, 2009.

⁸⁹ HORSMAN, John et al. The Health Utilities Index (HUI®): concepts, measurement properties and applications. **Health and quality of life outcomes**, v. 1, n. 1, p. 54, 2003.

⁹⁰ JIN, Y. et al. A systematic review of cohort studies of the quality of life in HIV/AIDS patients after antiretroviral therapy. **International journal of STD & AIDS**, v. 25, n. 11, p. 771-777, 2014.

⁹¹ PARK-WYLLIE, L. Y. et al. Adverse quality of life consequences of antiretroviral medications. **AIDS care**, v. 19, n. 2, p. 252-257, 2007.

⁹² OGUNTIBEJU, O. O. Quality of life of people living with HIV and AIDS and antiretroviral therapy. **HIV/AIDS (Auckland, NZ)**, v. 4, p. 117, 2012.

adesão à TARV apresentam maior QVRS.^{93,94} A adesão à TARV influencia os resultados clínicos da infecção pelo HIV, evitando a progressão da doença e aumentando a chance de supressão viral. E estes são fatores que sabidamente influenciam a QVRS de PVHIV, porém, de forma inversa: piores resultados clínicos estão associados à menor QVRS.⁹²

Por outro lado, a ocorrência de reações adversas e a toxicidade associadas à TARV podem acarretar o decréscimo na QVRS tanto pelo impacto na vida diária dos indivíduos quanto pela não-adesão e interrupção do tratamento que podem ocasionar.^{85,90} Reações adversas aparentes, como a lipodistrofia⁹⁵ e a hiperbilirrubinemia, impactam negativamente a auto-estima dos indivíduos e contribuem para o estigma da infecção pelo HIV⁸⁵, embora sejam reações menos comuns atualmente. Entretanto, reações adversas menos aparentes, como diarreia, também estão associadas à menor qualidade de vida.⁸⁵ Este decréscimo ocorre especialmente entre indivíduos assintomáticos, já que estes indivíduos podem apresentar elevada QVRS no início da TARV.⁹⁰

Finalmente, estudos têm demonstrado que reportar elevada QVRS no início do tratamento é um forte preditor de elevada QVRS durante o acompanhamento.⁹² Assim, o efeito da TARV pode ser subestimado devido à presença de outros fatores que afetam negativamente a avaliação subjetiva da QVRS, como sinais e sintomas de ansiedade ou depressão ou sintomas definidores de aids.^{90,92}

⁹³ E SILVA, A. C. O. et al. Quality of life, clinical characteristics and treatment adherence of people living with HIV/AIDS. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 22, n. 6, p. 994, 2014

⁹⁴ MANNHEIMER, S. B. et al. Quality of life in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy is related to adherence. **AIDS care**, v. 17, n. 1, p. 10-22, 2005.

⁹⁵ redistribuição da gordura corporal resultando em afinamento da gordura periférica e da adiposidade central

2.3 Sistema Único de Saúde e assistência a Pessoas que Vivem com HIV (PVHIV)



Sem título, 1991

Papel de gelatina e prata de autoria de W. Benjamin Incerti

Fonte: Visual aids, 2019 ²³

O Brasil foi o primeiro país em desenvolvimento a incorporar uma Política Nacional de acesso aos ARV. Desde 1996, até os dias atuais, foi possível observar um crescimento no número de pessoas em tratamento acompanhado do aumento do investimento em medicamentos. Em 1997, eram tratadas 36 mil pessoas a um custo de 224 milhões de dólares e, em 2005, eram 180 mil pessoas e 395 milhões de dólares. ⁹ Em 2016, essa estimativa era de 497 mil pessoas em tratamento, com um orçamento executado de aproximadamente 1 bilhão de reais. ⁹⁶

Além do aumento do número de pessoas tratadas e do aumento da sobrevivência dos pacientes em ARV, a sustentabilidade da Política Nacional de acesso aos ARV é desafiada pela incorporação de medicamentos de segunda ou terceira linha e de medicamentos novos, que em geral apresentam monopólio de mercado e que consomem cerca de 80% dos recursos; pela dificuldade de desincorporar e substituir medicamentos já fornecidos por novos, e pela judicialização. ^{10,11,97}

Somam-se a isto as peculiaridades do mercado farmacêutico, marcado pelo oligopólio das empresas no qual as dez maiores indústrias detêm quase 50% das vendas, as barreiras de entrada ao mercado por meio das patentes e da necessidade de elevados investimentos em pesquisa e desenvolvimento para lançar novos produtos, a assimetria da informação entre

⁹⁶ MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Fluxo Logístico De Antirretroviral (ARV) e Panorama Atual**. Disponível em: <[http://azt.aids.gov.br/documentos/reunioes/reuniao_curitiba/Fluxo%20Log%C3%ADstico%20e%20panorama%20atual%20dos%20ARV%20\(25.9.17\).pdf](http://azt.aids.gov.br/documentos/reunioes/reuniao_curitiba/Fluxo%20Log%C3%ADstico%20e%20panorama%20atual%20dos%20ARV%20(25.9.17).pdf)>. Acesso em: 25/04/2019

⁹⁷ LUO, J. *et al.* Antiretroviral drug expenditure, pricing and judicial demand: an analysis of federal procurement data in Brazil from 2004–2011. **BMC public health**, v. 14, n. 1, p. 367, 2014.

compradores e fornecedores e a “descentralização” das decisões sobre a escolha do medicamento, prescrição, compra e pagamento - realizada por diferentes atores do sistema. Assim, cabe ao Governo corrigir, ou minimizar, as falhas de mercado do setor farmacêutico para prover o bem estar de sua população. ¹¹

Uma série histórica realizada por Lago e Costa (2009) ¹¹ mostra um aumento de 10% na participação de indústrias privadas no fornecimento dos ARV comparado aos laboratórios públicos entre 2001 e 2006. Como consequência, houve um aumento de 15,5% dos gastos com medicamentos de empresas privadas - de 65,5% dos recursos investidos em 2001 para 81% em 2006. Em 2010, foram investidos cerca de 580 milhões de reais na compra de ARV importados em contraste a 225 milhões investidos na produção de medicamentos genéricos. ⁸ Em contrapartida, Vieira e colaboradores (2009) ⁹⁸ destacaram uma redução de 39% (R\$ 293,6 milhões) no gasto com ARV entre 2006 e 2007 devido à compra de medicamentos produzidos por laboratórios farmacêuticos públicos.

As estratégias adotadas pelo Governo para garantir a sustentabilidade do Programa de fornecimento de ARV incluem a produção nacional de medicamentos, a compra de genéricos de indústrias nacionais ou por meio de importação, a oposição às patentes e a redução dos preços de medicamentos patenteados, seja por meio do uso de licença compulsória para importação e produção local do medicamento, negociação com indústrias multinacionais e, mais recentemente, a transferência de tecnologias via Parceria para Desenvolvimento Produtivo (PDP). ^{10,11,12}

A produção nacional de medicamentos é utilizada como estratégia de regulação de preços no mercado e para o fornecimento de medicamentos a baixo custo. Em 2009, a rede de laboratórios públicos consistia de 18 unidades que produziam o produto final a partir da compra de matéria primas intermediárias por importação ou de algumas poucas indústrias privadas nacionais. Além da baixa capacidade tecnológica para a síntese de compostos, a escassez de recursos e o fato dos laboratórios públicos manterem relações exclusivamente com o Governo são apontados como fatores que diminuem a capacidade operacional destes laboratórios. ¹¹

A compra de genéricos da indústria nacional é limitada a apenas duas empresas: a Cristália, empresa privada nacional, que é capaz de produzir e fornecer três diferentes medicamentos, e

⁹⁸ VIEIRA, F. S. Ministry of Health's spending on drugs: program trends from 2002 to 2007. **Rev Saude Publica**, v. 43, n. 4, p. 674-81, 2009.

a United Medical, que opera indiretamente no Brasil e atualmente produz dois medicamentos.^{11,99} Além disso, o fornecimento de matérias primas é feito, em sua maioria, por indústrias estrangeiras da China e Índia.¹¹

A negociação de preços de cada um dos ARV com a indústria produtora sempre foi um dos mecanismos utilizados pelo Governo brasileiro. Em 2003, o Ministério da Saúde conseguiu negociar o preço do atazanavir com um valor 76,4% menor do que o maior preço mundial, gerando uma economia de 191 milhões de reais. Neste mesmo ano, houve uma redução de 25% no preço do efavirenz. Em 2005, foi negociada uma redução de 47% no preço do medicamento lopinavir/ritonavir e no ano seguinte uma redução de 51% para o mesmo medicamento.⁸

No Brasil, a licença compulsória pode ser concedida sempre que a empresa proprietária da patente aplicar preços abusivos. Em 2007, foi decretada a licença compulsória do efavirenz após tentar um acordo com a empresa produtora Merck Sharp & Dohme. O Brasil importou medicamentos genéricos da Índia pagando *royalties* para a Merck de 1,5% do valor de compra e reduziu em cerca de 65-70% o custo anual do tratamento de pacientes. Em 2009, foi iniciada a produção de efavirenz pelo laboratório oficial Farmanguinhos. No total, houve uma economia de 30,6 milhões de dólares aos cofres públicos.¹²

Um estudo de caso recente avaliou os resultados obtidos a partir da transferência de tecnologias via PDP do medicamento atazanavir entre a *Bristol-Myers Squibb Company* e o laboratório público Fundação Oswaldo Cruz. Este medicamento está sob proteção patentária e o laboratório é o único fornecedor. A PDP previa a redução do preço do medicamento em 5% ao ano, que não foi observada pelos autores ao ajustar os dados pela inflação. Além disso, não houve redução no preço relacionada ao aumento do volume comprado, o que reforça a hipótese de que a estratégia de compra centralizada só é eficaz quando há competição. Os autores ressaltam que embora a PDP tenha o objetivo de promover a produção local e reduzir a dependência da indústria farmacêutica externa, ela reforça o monopólio ao criar uma garantia de mercado a um produtor.¹⁰

A partir dos trabalhos mencionados é possível perceber que existe uma dependência do Brasil quanto à importação de tecnologias médicas, e em especial, aos medicamentos antirretrovirais devido à incorporação de medicamentos sob patente e baixa capacidade tecnológica de

⁹⁹ UNITEDMEDICAL. Disponível em: <<http://unitedmedical.com.br/um/produtos/>>. Acesso em: 01/03/2017.

laboratórios públicos e indústrias locais na produção de medicamentos acabados e de compostos intermediários.

Devido às peculiaridades do setor farmacêutico, é necessário que o Governo adote políticas de estímulo à inovação ao mesmo tempo que realize ações que favoreçam a competitividade de preços no mercado e que priorizem a saúde pública. Estratégias como a licença compulsória pressupõem a existência de um genérico disponível no mercado que possa ser adquirido e capacidade tecnológica nacional para a produção do medicamento - ambos possuem dificultadores, como os acordos entre empresas farmacêuticas e outros países e baixa capacidade tecnológica atual no Brasil. Dentre as demais, a negociação de preços parece ter surtido mais efeito que a transferência de tecnologias.

2.4 Avaliações econômicas



pills o the game, 2013

Foto do artista que vive com HIV Hector Toscano

Fonte: Visual aids, 2019²³

As tecnologias de saúde compreendem os medicamentos, equipamentos, procedimentos técnicos, sistemas organizacionais, educacionais e de informação, programas e protocolos assistenciais pelos quais são prestados cuidados de saúde à população.¹⁰⁰ O aumento da disponibilidade de tecnologias de saúde no mercado, geralmente associadas a um preço elevado, são determinantes nos custos dos sistemas de saúde.

No tratamento da infecção pelo HIV, se estima que o principal gasto em nível ambulatorial seja devido ao uso de medicamentos, em especial por aqueles protegidos por patentes. Entre 1996 e 2008, os ARV consumiram de 38,9 a 80,7% dos recursos destinados ao então denominado Programa Nacional de DST/aids.¹⁰¹ Entre 2002 a 2007 houve um aumento no valor liquidado do orçamento da União para a aquisição de ARV de 44% e de 3,7%, entre 2006 e 2007.⁹⁸ Destaca-se que os medicamentos sob patente foram responsáveis por 60 a 80% dos gastos entre 1996 e 2009.^{10,98}

Quando considerado apenas os gastos diretos médicos (medicamentos, profissionais médicos, infraestrutura, exames), os ARV constituíram entre 55,8 e 66,8% dos custos totais de tratamento de PVHIV dependendo do seu estado de saúde, com um custo médio anual de

¹⁰⁰ BRASIL. **Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica.** Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.

¹⁰¹ SANTOS R. S. L. D. **Sustentabilidade do Programa Nacional de DST/aids: Análise da Capacidade de Oferta e Precos dos Medicamentos Antiretrovirais.** 227f. 2010. [Dissertação de mestrado] Programa de Pós Graduação em Políticas Públicas, Estratégia e Desenvolvimento do Instituto de Economia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2010.

1.594,36 dólares por indivíduo em São Paulo no ano de 2006.¹⁰² Este valor é próximo ao estimado para o nível nacional por Santos (2010)¹⁰¹ entre 2005 e 2010 (aproximadamente 1.700 dólares) e Vieira (2009)⁹⁸ entre 2002 e 2007 (4.302 reais). Em outros países, os ARV correspondem entre 59% e 80% dos custos diretos médicos, sendo de 59% nos Estados Unidos, entre 62 e 70% na Itália e 80% na Irlanda.^{103,104,105,106,107,108} O tratamento anual com ARV por indivíduo custa cerca de 15.000 euros na Europa e 16.000 dólares nos Estados Unidos^{103,109}

Em diversos países a licença de um novo medicamento no rol de insumos disponíveis para a população deve preceder de uma avaliação econômica.^{100,110,111} No Brasil, esta informação é requerida para que um medicamento seja incorporado no rol de medicamentos oferecidos pelo SUS e, desde 2011, cabe à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) avaliar os estudos submetidos pelos fabricantes ou conduzir estudos próprios.¹¹²

O custo de incorporação deve ser avaliado e deve ser suportado pela sociedade, frente à necessidade de atender ao conjunto de doenças que acometem a população brasileira como

¹⁰² SARTI, F. M. *et al.* A comparative analysis of outpatient costs in HIV treatment programs. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 5, p. 561-567, 2012.

¹⁰³ BROGAN, A.J.; TALBIRD, S.E.; COHEN, C. Cost-effectiveness of nucleoside reverse transcriptase inhibitor pairs in efavirenz-based regimens for treatment-naïve adults with HIV infection in the United States. **Value Health**, v. 14, n. 5, p. 657-64, jul.-ago. 2011.

¹⁰⁴ RIZZARDINI, G. *et al.* The cost of HIV disease in Northern Italy: the payer's perspective. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 57, p. 211-217, 2011.

¹⁰⁵ SLOAN, C.E. *et al.* Cost-Effectiveness of Preventing AIDS Complications (CEPAC) investigators. Newer drugs and earlier treatment: impact on lifetime cost of care for HIV-infected adults. **AIDS**, Jan 2, v. 26, n. 1, p. 45-56, 2012.

¹⁰⁶ GIROUARD, M.P. *et al.* The Cost-effectiveness and Budget Impact of 2-Drug Dolutegravir-Lamivudine Regimens for the Treatment of HIV Infection in the United States. **Clin Infect Dis**, v. 62, n. 6, p. 784-91, mar. 2016.

¹⁰⁷ BRENNAN, A. *et al.* Resource utilisation and cost of ambulatory HIV care in a regional HIV centre in Ireland: a micro-costing study. **BMC Health Serv Res**, v. 15, n. 7, p. 139, 2015.

¹⁰⁸ BRENNAN, A. *et al.* Utilisation patterns and cost of hospital care for people living with HIV in Ireland in 2012: a single-centre study. **Int J STD AIDS**, v. 28, n. 3, p.229-237, 2017.

¹⁰⁹ YAZDANPANA, Y.; SCHWARZINGER, M. Generic antiretroviral drugs and HIV care: An economic review. **Med Mal Infect**, v. 46, n. 2, p. 67-71, 2016.

¹¹⁰ SIMPSON, K. N. *et al.* Economic modeling of HIV treatments. **Curr Opin HIV aids**, v. 5, n. 3, p. 242-8, 2010.

¹¹¹ SOÁREZ, P.C.; SOARES, M.O.; NOVAES, H.M. [Decision modeling for economic evaluation of health technologies]. **Cien Saude Colet**, v. 19, n. 10, p. 4209-22, out. 2014.

¹¹² BRASIL. Lei 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. 2011. [Lei na internet]. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/l12401.htm> Acesso em: 20/04/2017.

um todo.¹¹³ O contexto no qual as avaliações econômicas se inserem leva em consideração o “custo de oportunidade”, no qual o investimento realizado em uma determinada tecnologia implica em não prover recursos para outros programas ou tecnologias.¹⁰⁰ Neste sentido, as avaliações econômicas auxiliam na priorização de intervenções e na alocação de recursos para ofertar à população tecnologias seguras, eficazes, efetivas e custo-efetivas. Ao delimitar claramente quais os parâmetros adotados na avaliação de uma tecnologia, o processo de tomada de decisão sobre o que será ou não ofertado se torna mais transparente e menos sujeito aos interesses de grupos ou determinados atores sociais.¹⁰⁰

Os custos com a saúde computados na avaliação econômica podem ser classificados como diretos ou indiretos, e a escolha de quais custos incluir depende da perspectiva adotada no estudo. Custos diretos correspondem às intervenções que implicam em um gasto imediato, e geralmente se limitam aos gastos médicos - medicamentos, exames complementares, consultas, tratamento de efeitos adversos, hospitalização, cirurgias. Podem ainda incluir custos diretos não médicos, como transporte, alimentação e residência temporária. Os custos indiretos, por sua vez, são aqueles decorrentes da perda ou redução da capacidade de trabalhar de um indivíduo devido à morbidade ou morte precoce como perda da produtividade, absenteísmo, pagamento de aposentadorias por invalidez, dentre outros. Estudos que adotam a perspectiva do órgão gestor do SUS devem incluir todos os custos diretos cobertos pelo sistema público. E os custos indiretos são considerados numa análise econômica quando se tem por objetivo refletir a perspectiva da sociedade.¹⁰⁰

¹¹³ VIEIRA, F.S. Ações judiciais e direito à saúde. **Rev Saúde Pública**, v. 42, n. 2, p. 365-9, 2008.

2.4.1 Modelos econômicos



Evidence-Based, 2018

Acrílica e matálica sobre tela da artista que vive com HIV Eugene Huffman

Fonte: Visual aids, 2019²³

Os modelos econômicos são simplificações da realidade que permitem predizer os benefícios de determinadas tecnologias de saúde e seus custos por meio de simulações matemáticas. Eles são desenvolvidos a partir do conhecimento epidemiológico disponível e de evidências e dados publicados com o objetivo de subsidiar as decisões em saúde. Nestes modelos, os indivíduos podem transitar entre estados de saúde que apresentam determinadas características clínicas e econômicas conforme as probabilidades especificadas.^{100,110,111}

As fontes de dados dos modelos incluem diversos tipos de estudos, desde a opinião de especialistas até revisões sistemáticas com metanálise, incluindo também bases de dados secundárias, como os Sistemas de Informação do SUS, por exemplo. Geralmente, um modelo utiliza mais de uma fonte de dados, tanto para a avaliação da eficácia/efetividade quanto para a avaliação dos custos, sendo preferíveis estudos de efetividade pela maior semelhança que possuem com o cenário de uso de tecnologias na vida real.^{100,111}

Os principais tipos de modelos econômicos para decisão em saúde são: a árvore de decisão, o modelo de Markov, a microsimulação e a simulação de eventos discretos e dinâmicos, cujas características estão descritas no quadro 4. A escolha entre qual tipo de modelo a ser adotado depende primariamente das características da situação clínica simulada, dentre as quais se destaca a interação entre os indivíduos. Ou seja, se os indivíduos no modelo podem ser considerados independentes uns dos outros (estático) ou se o risco de ocorrência de um evento para um indivíduo é influenciado pelo número de indivíduos que apresentaram tal evento

(dinâmico). Outros fatores incluem a necessidade de avaliar os indivíduos separadamente ou em grupo, o horizonte temporal e a complexidade do modelo.¹¹¹

Quadro 4: Principais características dos modelos econômicos de decisão

Modelos/ Características	Árvore de decisão	Modelo de Markov	Microsimulação	Modelos dinâmicos	Simulação de eventos discretos
Indicação	Doenças agudas	Doenças com curso clínico de eventos repetidos ao longo do tempo	Abordagem individual	Dinâmica de transmissão de doenças infecciosas em populações humanas	Múltiplas características dos indivíduos devem ser consideradas, e elas são tempo- dependentes.
Interação	Estático	Estático	Estático/Dinâmico	Dinâmico	Dinâmico
Nível populacional	Agregados Individuais	Agregados Individuais	Individuais	Agregados Individuais	Individuais
Intervalos de tempos	Discretos	Discretos	Discretos Contínuos	Discretos Contínuos	Contínuos

Fonte: Adaptado de Soarez e colaboradores (2014)¹¹¹ e Brasil (2014)¹⁰⁰

A validade de um modelo econômico é um reflexo de sua capacidade de representar a situação clínica real e da qualidade das fontes de dados adotadas. Todos os critérios adotados para os parâmetros do modelo devem ser reportados e justificados como parte das boas práticas para conduzir uma avaliação econômica.¹¹⁴ Um *check list* de itens a serem considerados em cada etapa do modelo foi publicada por Philips e colaboradores (2006)¹¹⁵ e atualizada pelo grupo de trabalho da *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*.¹¹⁶ Diretrizes para reportar resultados de avaliações econômicas foram publicadas pelo grupo *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force*.¹¹⁷

¹¹⁴ DRUMMOND, M.F. *et al.* Cost analysis. In: _____. (3ª Ed.) **Methods for the economic evaluation of health care programmes**. Estados Unidos. Oxford University Press, 2005. Cap. 4 p. 55-99, p. 379.

¹¹⁵ PHILIPS, Z.; BOJKE, L.; SCULPHER, M.; CLAXTON, K.; GOLDBER, S. Good practice guidelines for decision-analytic modelling in health technology assessment: a review and consolidation of quality assessment. **Pharmacoeconomics**, v. 24, n. 4, p. 355-371, 2006.

¹¹⁶ CARO, J.J.; BRIGGS, A.H.; SIEBERT, U.; KUNTZ, K.M. Modeling good research practices-overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1. **Value Health**, v. 15, n. 6, p. 796-80, 2012.

¹¹⁷ HUSEREAU, D. *et al.* ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines-CHEERS Good Reporting Practices Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. **Value Health**, v. 16, n. 2, p. 231-50, mar.-abr. 2013.

2.4.2 Avaliações econômicas em HIV



Antirretrovirais, 2015

Acrílica sobre tela da artista que vive com HIV Israel Macedo

Fonte: Visual aids, 2019 ²³

No contexto da infecção pelo HIV, no qual novos medicamentos são constantemente lançados a um preço geralmente elevado, as avaliações econômicas são uma potencial ferramenta para o processo de tomada de decisão e de negociação de preços. Elas permitem ao gestor identificar se o valor investido em determinada tecnologia compensa os benefícios que ela supõe frente às alternativas já disponíveis, e é possível calcular a partir de qual valor a estratégia passa a ser custo-efetiva no cenário desejado.

Revisões de literatura sobre avaliações econômicas em HIV incluíram estudos que utilizam modelos de Markov, modelos dinâmicos e simulação de eventos discretos para a comparação de estratégias de tratamento, dos quais o modelo de Markov foi o mais comumente empregado. ^{110,118} Os primeiros modelos de Markov publicados incluíam entre três e cinco estados de saúde, contendo a classificação clínica do indivíduo, níveis de LT-CD4+, aids e morte. Com o avançar do conhecimento e disponibilidade de informações sobre a doença e seu curso clínico, uma segunda geração de modelos de Markov foi desenvolvida. Além de incluir um maior número de estados de saúde possíveis (5 a 13), combinando níveis de LT-CD4+, carga viral, aids e morte, estes modelos incorporam evidências sobre resistência viral, adesão ao tratamento, ocorrência de reações adversas, dentre outras características que aumentam a complexidade do modelo e o aproximam da realidade. ¹¹⁰

Estudos conduzidos com o objetivo de avaliar qual terapia inicial é mais custo-efetiva avaliaram estratégias como o uso de medicamentos genéricos comparado aos medicamentos

¹¹⁸ TSE, W.F.; YANG, W.; HUANG, W. A narrative review of cost-effectiveness analysis of people living with HIV treated with HAART: from interventions to outcomes. **Clinicoecon Outcomes Res.** v. 7, p. 431-9, 2015.

de referência, esquemas em dose fixa combinada ou múltiplos medicamentos e doses, ou ainda avaliaram especificamente algum esquema terapêutico (Quadro 5).

Apesar de incluir estudos recentes, nenhum deles avaliou o esquema em dose fixa combinada disponível no Brasil. Em um dos estudos, que avaliou a combinação em dose fixa TDF/3TC (2 ITRN), utilizada por 9% dos pacientes, 64% dos indivíduos associaram esta combinação ao EFV.¹¹⁹ Três outros estudos avaliaram esquemas genéricos de múltiplos medicamentos e doses contendo a combinação TDF+3TC+EFV.^{120,121,122} Nos estudos de Sweet e colaboradores (2016)¹²¹ e Walensky e colaboradores (2013)¹²², este esquema foi utilizado por 30,4% e 100% dos indivíduos do grupo controle, respectivamente, comparados à mesmas taxas de uso do dose fixa combinada contendo TDF/FTC + EFV. Enquanto no primeiro estudo concluiu-se que o esquema em dose fixa é custo efetivo, no segundo concluiu-se que é mais custo-efetivo utilizar medicamentos genéricos separados que o medicamento de marca em dose fixa combinada. No estudo de Colombo e colaboradores (2011)¹²⁰ não foi relatado a proporção de indivíduos que utilizaram TDF+3TC+EFV. O esquema em dose fixa combinada foi mais custo efetivo que utilizar os medicamentos separadamente, sendo a razão de custo efetividade incremental entre eles igual a €9.189,20/AVAQ (Quadro 5).

A maioria dos estudos que avaliou o medicamento dolutegravir também considerou uma combinação diferente da recomendada no Brasil. Enquanto nosso protocolo recomenda o uso de DTG+TDF/3TC, três estudos avaliaram a combinação DTG + ABC/3TC ou DTG/ABC/3TC^{123,124,125} e um estudo¹²⁶ avaliou o grupo DTG em associação a dois ITRN,

¹¹⁹ ARAGÃO, F.; VERA, J.; VAZ PINTO, I. Cost-effectiveness of the third-agent class in treatment-naive human immunodeficiency virus-infected patients in Portugal. **PLoS One**, v. 7, n. 9, e44774, 2012.

¹²⁰ COLOMBO, G.L.; COLANGELI, V.; DI BIAGIO, A.; DI MATTEO, S.; VISCOLI, C.; VIALE, P. Cost-effectiveness analysis of initial HIV treatment under Italian guidelines. **Clinicoecon Outcomes Res**, v. 3, p.197-205, 2011.

¹²¹ SWEET, D.E.; ALTICE, F.L.; COHEN, C.J.; VANDEWALLE, B. Cost-Effectiveness of Single-Versus Generic Multiple-Tablet Regimens for Treatment of HIV-1 Infection in the United States. **PLoS One**. Jan 25, v. 11, n. 1, e0147821, 2016.

¹²² WALENSKY, R.P. *et al.* Economic savings versus health losses: the cost-effectiveness of generic antiretroviral therapy in the United States. **Ann Intern Med**. Jan 15, v. 158 n. 2, p. 84-92, 2013.

¹²³ GIROUARD, M.P. *et al.* The Cost-effectiveness and Budget Impact of 2-Drug Dolutegravir-Lamivudine Regimens for the Treatment of HIV Infection in the United States. **Clin Infect Dis**. 2016 Mar 15;62(6):784-91.

¹²⁴ PIALOUX, G. *et al.* Cost-effectiveness of dolutegravir/abacavir/lamivudine in HIV-1 treatment-Naive (TN) patients in France. **Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res**. Feb, v. 18 n. 1, p. 83-91, 2018.

¹²⁵ MORENO, G.S. *et al.* Cost-utility analysis of the fixed-dose combination of dolutegravir/abacavir/lamivudine as initial treatment of HIV+ patients in Spain. **Farm Hosp**. Sep 1, v. 41 n. 5, p. 601-610, 2017.

¹²⁶ DESPIÉGEL, N. *et al.* Cost-Effectiveness of Dolutegravir in HIV-1 Treatment-Naive and Treatment-Experienced Patients in Canada. **Infect Dis Ther**. 2015 Sep, v. 4, n. 3, p. 337-53, 2015.

não especificando a porcentagem correspondente a cada ITRN. Apenas um estudo, realizado na Índia por Zheng e colaboradores ¹²⁷, avaliou a mesma formulação disponível no Brasil, utilizando, entretanto, dados do ensaio clínico SINGLE, que avaliou a formulação DTG + ABC/3TC e o custo de DTG em formulação genérica. Neste estudo, a principal fonte de incerteza do modelo foi devido ao custo do esquema contendo dolutegravir, que é mais efetivo do que o esquema em dose fixa combinada contendo efavirenz mesmo custando até o dobro por pessoa, por ano.

Os estudos ¹²³⁻¹²⁶ mostraram que esquemas contendo dolutegravir são dominantes frente às alternativas terapêuticas, i.e., mais eficazes e mais baratos ou, quando não dominantes, se mostraram custo-efetivos (Quadro 5). Adicionalmente, o estudo de Girouard e colaboradores (2016) ¹²³ demonstrou que caso a eficácia do esquema duplo contendo DTG+3TC seja igual ou maior que 88% em 48 semanas, utilizar o esquema triplo contendo DTG/ABC/3TC por 48 semanas seguido de manutenção com a terapia dupla além de custo efetivo poderia gerar uma economia entre 550 e 800 milhões de dólares em cinco anos, nos Estados Unidos.

¹²⁷ ZHENG, A. *et al.* The cost-effectiveness and budgetary impact of a dolutegravir-based regimen as first-line treatment of HIV infection in India. **J Int AIDS Soc**, v. 21, n. 3, p. e25085, mar. 2018.

Quadro 5: Características de estudos de custo-efetividade para o tratamento inicial de pessoas vivendo com HIV.

Autor, País	Avaliação econômica (Modelo)	Intervenção	Perspectiva e horizonte temporal	Dados de eficácia/efetividade	Dados de custos	Razão de custo-efetividade
Zheng <i>et al.</i> , 2018 ¹²⁷ , Índia	Custo-utilidade Microsimulação (CEPAC US Model)	DTG + TDF/3TC vs. EFV/TDF/3TC	Prestador de saúde <i>Lifetime</i> Ciclos mensais	Ensaio clínicos Supressão viral Falha virológica Novas infecções por HIV Ano de vida salvo	Custos diretos médicos de Homan <i>et al.</i> , 2000 ¹²⁸ e dos ARV da CHAI ARV reference <i>price list</i>	DTG + TDF/3TC é custo-efetivo, com ICER = \$130/ano de vida salvo.
Pialoux <i>et al.</i> , 2018 ¹²⁴ , França	Custo-utilidade, Microsimulação contendo sete estados de saúde (ARAMIS)	Dose fixa combinada DTG/ABC/3TC vs. outros dose fixa combinada (EVG/c/TDF/FTC ou EFV/TDF/FTC ou RPV/TDF/FTC) ou múltiplos medicamentos	Prestador de saúde <i>Lifetime</i> Ciclos mensais	Ensaio clínicos, outros ensaios clínicos e meta-análiseem rede Supressão viral Falha virológica Recuperação imunológica AVAQ	Custos diretos médicos <i>French Healthcare Insurance Database</i> e Sloan <i>et al.</i> , 2012 ¹²⁹	DTG/ABC/3TC é uma estratégia dominante frente às demais alternativas, exceto comparado a EFV/TDF/FTC. Ainda assim, se mostrou custo-efetivo contra esse esquema (RCEI €6.939/ AVAQ).
Moreno <i>et al.</i> , 2017 ¹²⁵ , Espanha	Custo-utilidade, Microsimulação contendo seis estados de saúde (ARAMIS)	Dose fixa combinada DTG/ABC/3TC vs. FTC/TDF/EFV ou múltiplos medicamentos contendoDTG ou RAL	Sistema de Saúde Nacional Espanhol <i>Lifetime</i> Ciclos mensais	Ensaio clínicos do DTG, outros ensaios clínicos e meta-análise em rede para demais esquemas AVAQ	Custos diretos médicos derivados de um instituto de saúde espanhol, dos ARV de bases de dados espanhol e outros custos da literatura	DTG/ABC/3TC (€13.185/AVAQ) é uma estratégia dominante às demais alternativas, que variaram de €13.694 a €14.565/AVAQ.
Libre <i>et al.</i> , 2016 ¹³⁰ , Espanha e França	Custo-efetividade por evento (supressão viral)	Dose fixa combinada (TDF/FTC/EFV) vs. múltiplos medicamentos com mesmos ou outros componentes da dose fixa combinada	Sistema de Saúde Público 48 semanas	Coorte seis centros França e Espanha Supressão viral após 48 semanas	Custos diretos médicos obtidos no centro do estudo e da tabela de pagamento do prestador de saúde.	Favorece múltiplos medicamentos contendo os mesmos componentes da dose fixa combinada (€11.034) vs dose fixa (€12.406) e outros múltiplos medicamentos (€18.353)

¹²⁸ HOMAN, R. K.; GANESH, A.K.; DURAISAMY, P.; CASTLE, C.; SRIPRIYA, M.; FRANKLIN, B. et al. **Economic analyses of YRG CARE services**. Research Triangle Park (NC): Family Health International, 2000.

¹²⁹ SLOAN, C. E.; CHAMPENOIS, K.; CHOISY, P. et al. Newer drugs and earlier treatment: impact on lifetime cost of care for HIV-infected adults. *Aids*, v. 26, n. 1, p. 45-56, 2012.

¹³⁰ LLIBRE, J.M. *et al.* Cost-effectiveness of initial antiretroviral treatment administered as single vs. multiple tablet regimens with the same or different components. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, v. 36, n. 1, p. 16-20, jan. 2018.

Quadro 5: Características de estudos de custo-efetividade para o tratamento inicial de pessoas vivendo com HIV (Continuação).

Autor, País	Avaliação econômica (Modelo)	Intervenção	Perspectiva e horizonte temporal	Dados de eficácia/efetividade	Dados de custos	Razão de custo-efetividade
Sweet <i>et al.</i> , 2016 ¹²¹ , Estados Unidos	Custo-utilidade, Microsimulação contendo três estados de saúde	Dose fixa combinada TDF/FTC vs. Múltiplos medicamentos e doses (TDF+3TC) associados a EFV, RPV ou EVG/COBI	Prestador de saúde <i>Lifetime</i> Ciclos mensais	Coorte simulada a partir de estudos prévios AVAQ	Custos dos ARV derivados de <i>First Databank</i> e genérico considerado 25% mais barato. Outros custos de Gebo <i>et al.</i> , 2010 ¹³¹	Dose fixa combinada apresenta RCEI de \$26,383.82/AVAQ (custo-efetiva) comparada aos múltiplos medicamentos e doses.
Wilkins <i>et al.</i> , 2016 ¹³² , Reino Unido	Custo-utilidade, Markov com seis estados de saúde	TDF/3TC vs. ABC/3TC em combinação com EFV ou ATV/r	Prestador de saúde <i>Lifetime</i> Ciclos anuais	Ensaio clínico com 192 semanas de duração AVAQ	Custo dos ARV a partir de base de dados do Reino Unido e demais custos diretos médicos de Beck <i>et al.</i> , 2008 ¹³³	TDF/3TC foi mais custo efetivo que ABC/3TC, quando associados ao EFV (£23.355/AVAQ) ou ao ATV/r (£23.785/AVAQ).
Girouard <i>et al.</i> , 2016 ¹²³ , Estados Unidos	Custo-utilidade, Microsimulação (CEPAC US Model)	DTG+3TC vs. sem TARV, DTG/3TC/ABC de marca ou indução com este esquema seguido de terapia dupla	Prestador de saúde <i>Lifetime</i>	Supressão viral em 48 semanas a partir de estudo piloto e ensaios clínicos Falha virológica AVAQ	Custos dos ARV segundo Red Book e desconto do Medicaid para medicamentos genéricos	Comparado a não usar TARV, indução+manutenção foi mais custo efetivo (\$22.500/AVAQ) que a terapia tripla (\$34.000/AVAQ).
Peng <i>et al.</i> , 2015 ¹³⁴ , Estados Unidos	Custo-utilidade, Simulação de eventos discretos	Dose fixa combinada (TDF/3TC/EFV) vs. DTG+ABC/3TC ou DTG+TDF/FTC	Prestador de saúde <i>Lifetime</i> Ciclos a cada três meses	Ensaio clínico com 48 semanas de duração Literatura AVAQ	Custos dos ARV segundo <i>Red Book</i> e demais custos de Simpson <i>et al.</i> , 2013 ¹³⁵	Os esquemas contendo DTG não foram custo efetivos comparado ao DFC, com RCEI entre \$158 (DTG+ABC/3TC) e \$272 mil (DTG+TDF/FTC).

¹³¹ GEBU, K. A. *et al.* HIV Research Network. Contemporary costs of HIV healthcare in the HAART era. *AIDS*, v. 24, n. 17, p. 2705-15, nov. 2010.

¹³² WILKINS, E.; FISHER, M.; BROGAN, A.J.; TALBIRD, S.E.; LA, E.M. Cost-effectiveness analysis of tenofovir/emtricitabine and abacavir/lamivudine in combination with efavirenz or atazanavir/ritonavir for treatment-naïve adults with HIV-1 infection in the UK, based on the AIDS Clinical Trials Group 5202 clinical trial. *HIV Med*, v. 17, n. 7, p. 505-15, ago. 2016.

¹³³ BECK, E. J. *et al.* Treatment outcome and cost-effectiveness of different highly active antiretroviral therapy regimens in the UK (1996-2002). *Int J STD AIDS*, v. 19, n. 5, p. 297-304, maio 2008

¹³⁴ PENG, S. *et al.* Cost-effectiveness of DTG+ABC/3TC versus EFV/TDF/FTC for first-line treatment of HIV-1 in the United States. *Journal of medical economics*, v. 18, n. 10, p. 763-776, 2015.

¹³⁵ SIMPSON, K. N. *et al.*, Lopinavir/ritonavir versus darunavir plus ritonavir for HIV infection: a cost-effectiveness analysis for the United States. *Pharmacoeconomics*, v. 31, n. 5, p. 427-44, maio 2013.

Quadro 5: Características de estudos de custo-efetividade para o tratamento inicial de pessoas vivendo com HIV (Continuação).

Autor, País	Avaliação econômica (Modelo)	Intervenção	Perspectiva e horizonte temporal	Dados de eficácia/efetividade	Dados de custos	Razão de custo-efetividade
Despiégl <i>et al.</i> , 2015 ¹²⁶ , Canadá	Custo-utilidade, Microsimulação contendo sete estados de saúde (ARAMIS)	DTG vs. EFV, RAL, darunavir/ritonavir, RPV, elvitegravir/cobicistat, atazanavir/ritonavir lopinavir/ritonavir associados a 2 ITRNN	Sistema de Saúde Público <i>Lifetime</i> Ciclos mensais	Ensaio clínico randomizados fase III Supressão viral Falha virológica Recuperação imunológica AVAQ	Custos diretos médicos no Canadá retirados de Krentz <i>et al.</i> , 2008 ¹³⁶ e custo dos ARV da <i>Ontario Drug Benefit e-formulary</i>	DTG foi dominante contra todas as alternativas com redução do custo total entre \$1.393 e \$28.572. Comparado com EFV genérico o custo-efetivo (\$44.604/AVAQ).
Ross <i>et al.</i> , 2015 ¹³⁷ , Estados Unidos	Custo-utilidade, Microsimulação (CEPAC US Model)	TARV de longa duração vs. TARV oral para primeira linha de tratamento	Prestador de saúde <i>Lifetime</i> Ciclos de um ano	Coorte hipotética a partir de dois estudos observacionais e um ensaio clínico Supressão viral AVAQ	Custos dos ARV orais segundo <i>Red Book</i> custo da TARV longa duração estimado entre \$20-80 mil	A TARV de longa duração se torna custo efetiva (disponibilidade a pagar de \$100.000/AVAQ) se o tratamento custar ≤\$24.000.
Maggiolo <i>et al.</i> , 2015 ¹³⁸ , Itália	Custo-utilidade, contendo seis estados de saúde	Dose fixa combinada vs. Múltiplos medicamentos com IP/r uma vez ao dia, IP/r duas vezes ao dia ou outros componentes	Sistema de Saúde Público Seis anos	Coorte de um centro na Itália (n=741) AVAQ	Custos diretos médicos de bases de dados (Netcare) e sistema de reembolso italiano.	Favorece DFC €8.274/AVAQ frente às demais alternativas terapêuticas, variando entre €9.435 e €11.838/AVAQ.
Brogan <i>et al.</i> , 2014 ¹³⁹ , Canadá	Custo-utilidade, Markov com seis estados de saúde	DRV/r vs. LPV/r ambos associados à TDF/FTC	Prestador de saúde <i>Lifetime</i> Ciclos a cada três meses	Ensaio clínico de 24 semanas de duração Supressão viral AVAQ	Custos diretos médicos no Canadá retirados de Krentz <i>et al.</i> , 2008 ¹³⁶ e de relatórios técnicos e custo dos ARV da <i>Ontario Drug Benefit e-formulary</i> e Ministério da Saúde	DRV/r é uma estratégia dominante quando comparada a LPV/r, i.e, mais barato e mais efetivo (\$40.136/AVAQ vs. \$42.272/AVAQ, respectivamente)

¹²⁶ KRENTZ, H.B.; GILL, M.J. Cost of medical care for HIV-infected patients within a regional population from 1997 to 2006. **HIV Med**, v. 9, n. 9, p. 721-30, out. 2008.

¹³⁷ ROSS, E.L. *et al.* The clinical role and cost-effectiveness of long-acting antiretroviral therapy. **Clin Infect Dis**, v. 60, n. 7, p. 1102-10, abr.2015

¹³⁸ MAGGIOLO F *et al.* Cost-effectiveness analysis of antiretroviral therapy in a cohort of HIV-infected patients starting first-line highly active antiretroviral therapy during 6 years of observation. **Patient Relat Outcome Meas**. Feb 17, v. 6, p. 53-60, 2015.

¹³⁹ BROGAN, A. J. *et al.* Cost effectiveness of darunavir/ritonavir combination antiretroviral therapy for treatment-naive adults with HIV-1 infection in Canada. **Pharmacoeconomics**, v. 32, n. 9, p. 903-917, 2014

Quadro 5: Características de estudos de custo-efetividade para o tratamento inicial de pessoas vivendo com HIV (Continuação).

Autor, País	Avaliação econômica (Modelo)	Intervenção	Perspectiva e horizonte temporal	Dados de eficácia/efetividade	Dados de custos	Razão de custo-efetividade
Walensky <i>et al.</i> , 2013 ¹²² , Estados Unidos	Custo-utilidade, Microsimulação (CEPAC US Model)	Dose fixa combinada TDF/FTC+EFV vs. formulação genérica em múltiplos medicamentos e doses contendo TDF+3TC+EFV.	Prestador de saúde <i>Lifetime</i> Ciclos de um ano	Coorte de pacientes em 2009 nos Estados Unidos de Paltiel <i>et al.</i> , 2009 ¹⁴⁰ Ensaio clínicos Supressão viral LT-CD4+ AVAQ	Custos dos ARV segundo Red Book e Levinson <i>et al.</i> , 2005 ¹⁴¹	Favorece formulação genérica \$21.100/AVAQ frente a alternativa de marca \$114.800/AVAQ
Juday <i>et al.</i> , 2013 ¹⁴² , Estados Unidos	Custo-utilidade, Markov com seis estados de saúde	Dose fixa combinada TDF/FTC/EFV vs. dose fixa combinada TDF/FTC/EVG/COBI	Pagador <i>Lifetime</i> Ciclos a cada três meses	Ensaio clínicos Supressão viral AVAQ	Custos diretos médicos de aquisição dos ARV, monitoramento e tratamento das reações adversas retirados da literatura.	TDF/FTC/EFV é mais custo-efetivo que TDF/EVG/COBI (\$166.287/AVAQ)
Colombo <i>et al.</i> , 2013 ¹⁴³ , Itália	Custo-utilidade, Markov com dez estados de saúde	Dose fixa combinada TDF/FTC/EFV ou múltiplos medicamentos na mesma formulação vs. não tratar	Prestador de saúde 10 anos Ciclos de um ano	Ensaio clínicos Supressão viral AVAQ	Custos diretos médicos Sistema de reembolso Italiano Garattini <i>et al.</i> , 2001 ¹⁴⁴ Colombo <i>et al.</i> , 2011 ¹²⁰	Dose fixa combinada é custo efetivo RCEI de €22.017 comparado a €26,558.00 de usar os mesmos medicamentos em múltiplas doses.

¹⁴⁰ PALTIEL, A. *et al.* HIV preexposure prophylaxis in the United States: Impact on lifetime infection risk, clinical outcomes, and cost-effectiveness. *Clin Infect Dis*, v. 48, n. 6, p. 806–15, 2009.

¹⁴¹ LEVINSON, D.R. Medicaid drug price comparisons: Average manufacturer price to published prices. **Washington, DC: US Department of Health and Human Services**, 2005.

¹⁴² JUDAY, T.; CORRELL, T.; ANENE, A.; BRODER, M.S.; ORTENDAHL, J.; BENTLEY, T. Cost-effectiveness of the once-daily efavirenz/emtricitabine/tenofovir tablet compared with the once-daily elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir tablet as first-line antiretroviral therapy in HIV-infected adults in the US. **Clinicoecon Outcomes Res**, v. 5, p. 437–45, set. 2013.

¹⁴³ COLOMBO, G.L.; DIMATTEO, S.; MAGGIOLLO, F. Antiretroviral therapy in HIV-infected patients: a proposal to assess the economic value of the single-tablet regimen. **Clinicoecon Outcomes Res**, v.5, p. 59-68, 2013.

¹⁴⁴ GARATTINI, L.; TEDIOSI, F.; DI CINTIO, E.; YIN, D.; PARAZZINI, F.; GRUPPO DI STUDIO ARCA (AIDS Resources and Costs Analysis). Resource utilization and hospital cost of HIV/AIDS care in Italy in the era of highly active antiretroviral therapy. **AIDS Care**, v. 13, n. 6, p. 733–41, dez. 2001.

Quadro 5: Características de estudos de custo-efetividade para o tratamento inicial de pessoas vivendo com HIV (Continuação).

Autor, País	Avaliação econômica (Modelo)	Intervenção	Perspectiva e horizonte temporal	Dados de eficácia/efetividade	Dados de custos	Razão de custo-efetividade
Smets <i>et al.</i> , 2013 ¹⁴⁵ , Espanha	Custo efetividade por evento (supressão viral)	DRV/r vs. outros IP, ambos associados a dois ITRNN (TDF/FTC ou TDF/3TC)	Prestador de saúde 1 ano	Revisão sistemática de ensaios clínicos com 48 semanas de duração Supressão viral ajustada por LT-CD4+ e CV basal.	Custos de aquisição dos medicamentos pelo Ministério da Saúde	Darunavir/r foi mais custo efetivo (€13.420) comparado ao lopinavir/r (€13.815) e atazanavir/r (€14.000)
Aragão <i>et al.</i> , 2012 ¹¹⁹ , Portugal	Custo-utilidade Microsimulação de eventos discretos	2 INTR + 1 INNTR vs. 2INTR + IP/r	Sistema de Saúde Português <i>Lifetime</i>	Coorte simulada para um milhão de indivíduos a partir de estudos observacionais e bases de dados. AVAQ	Custos diretos médicos segundo o Ministério da Saúde e dos medicamentos segundo lista nacional	2 INTR + 1 INNTR foi dominante €14.589/AVAQ vs. €16.437/AVAQ com a alternativa 2INTR + IP/r
Rizzardini <i>et al.</i> , 2012, ¹⁴⁶ Itália	Custo-utilidade, Markov com dez estados de saúde	Dose fixa combinada TDF/FTC+EFV vs. esquemas contendo 2 IP	Prestador de saúde 2 anos Ciclos de um ano	Provenientes de uma coorte de um centro Supressão viral e LT-CD4+ AVAQ	Custos diretos médicos Sistema de reembolso Italiano Integrated Patients' Database Rizzardini <i>et al.</i> , 2011 ¹⁰⁴	Favorece dose fixa combinada €34.965/AVAQ frente a alternativas entre €53.008 e €61.812/AVAQ
Colombo <i>et al.</i> , 2011 ¹²⁰ , Itália	Custo-utilidade, Markov com dez estados de saúde	Dose fixa combinada TDF/FTC + EFV vs. TDF+3TC+EFV ou TDF/FTC + nevirapina ou TDF + FTC + EFV	Prestador de saúde 10 anos Ciclos de um ano	Ensaio clínicos Supressão viral AVAQ Mortalidade	Custos diretos médicos Sistema de reembolso Italiano Garattini <i>et al.</i> , 2001 ¹⁴⁴	Favorece TDF/FTC + EFV €22.017/AVAQ frente a alternativas entre €24.526(TDF+3TC+EFV) e €41.000/AVAQ (TDF/FTC +RAL).
Brogan <i>et al.</i> , 2011 ¹⁰³ , Estados Unidos	Custo-utilidade, Markov com seis estados de saúde para quatro linhas de tratamento	Tratamentos uma vez ao dia com TDF/FTC ou ABC/3TC vs. duas vezes ao dia com AZT/3TC. Todos em combinação com EFV.	Sociedade <i>Lifetime</i> Ciclos de um ano	Ensaio clínicos com 48 a 144 semanas de duração CV (400 cópias), LT-CD4+ Mortalidade AVAQ	Custos diretos médicos ARV: <i>Red Book</i> Outros custos: Opinião de especialistas, resumo de congresso e Secretaria de Estatísticas Trabalhistas	Favorece TDF/FTC \$47.188/AVAQ frente a alternativas entre \$49.235 e \$50.199/ AVAQ

¹⁴⁵ SMETS, E. *et al.* Análisis comparativo de coste-eficacia entre darunavir/ritonavir y otros inhibidores de la proteasa en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 en pacientes naive en España. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 31, n. 7, p. 430-436, 2013.

¹⁴⁶ RIZZARDINI, G. *et al.* Cost-effectiveness analysis of HIV treatment in the clinical practice of a public hospital in northern Italy. **The Clin Risk Manag**, v. 8, p. 377-84, 2012.

Quadro 5: Características de estudos de custo-efetividade para o tratamento inicial de pessoas vivendo com HIV (Continuação).

Autor, País	Avaliação econômica (Modelo)	Intervenção	Perspectiva e horizonte temporal	Dados de eficácia/efetividade	Dados de custos	Razão de custo-efetividade
Maleewong <i>et al.</i> , 2008 ¹⁴⁷ , Tailândia	Custo-utilidade, Markov com quatro estados de saúde	Esquemas contendo EFV comparado a esquemas contendo NVP	Prestador de saúde <i>Lifetime</i> Ciclos de um ano	Coorte em quatro centros AVAQ Estudos de carga global das doenças	Custos diretos médicos dos centros integrantes e ARV de acordo o Ministério da Saúde Tailandês e do <i>Thai Government Pharmaceutical Organization</i>	Esquemas contendo EFV foram mais custo efetivos em pacientes que iniciam TARV entre 30 e 60 anos (Redução de Baht 1.342.000 a 5.912.000 por ano de vida ajustado por incapacidade evitado).
Simpson <i>et al.</i> , 2004 ¹⁴⁸ , Estados Unidos	Custo-efetividade Markov com três estados de saúde	LPV/r vs. NFV, ambos associados à d4T+3TC.	Sistema de Saúde Até 50% dos indivíduos irem à óbito Ciclos de três meses	Coorte hipotética com características de participantes de ensaios clínicos com 48 semanas de duração (M98-863) AVAQ	Custos diretos médicos segundo estudo prévio e preço dos ARV a parti da base de dados <i>PriceProbe</i> 2002.	LPV/r+d4T+3TC foi custo efetivo com um RCEI de \$6.653/AVAQ quando comparado a NFV+ d4T+3TC.

3TC, lamivudina; ABC, abacavir; ARAMIS: *Anti-Retroviral Analysis by Monte Carlo Individual Simulation*; ATZ, atazanavir; AVAI: anos de vida ajustados por incapacidade; AVAQ: ano de vida ajustado por qualidade; AZT, zidovudina; CEPAC US Model: *Cost-effectiveness of Preventing AIDS Complications*; CV: carga viral; d4T: estavudina; DRV: Darunavir; EFV, efavirenz; EVG/COBI, eltegravir+cobicistat; FTC, emtricitabina; IIN: inibidores da integrase; IP: inibidores da protease; ITRNN: inibidores da transcriptase reversa não análogos a nucleosídeos; LPV/r, lopinavir-ritonavir; NFV: nelfinavir; NVP, nevirapina; RCEI, Razão de Custo Efetividade Incremental; RPV, rilpivirina; RTV, ritonavir; Supressão viral: carga viral < 50 cópias/ml; TARV, terapia Antirretroviral; TDF, tenofovir disoproxil fumarato; ZDV, zidovudina.

¹⁴⁷ MALEEWONG, U.; KULSOMBOON, V.; TEERAWATTANANON, Y. The cost-effectiveness analysis of initiating HIV/AIDS treatment with efavirenz-based regimens compared with nevirapine-based regimens in Thailand. **J Med Assoc Thai**, v. 91, n. Suppl2, p. S126-38, 2008.

¹⁴⁸ SIMPSON, K. N. *et al.* Cost-effectiveness of lopinavir/ritonavir versus nelfinavir as the first-line highly active antiretroviral therapy regimen for HIV infection. **HIV Clin Trials**, v. 5, n. 5, p. 294-304, 2004.

3 OBJETIVO GERAL

Realizar uma análise epidemiológica e farmacoeconômica do tratamento antirretroviral em pessoas que vivem com HIV em tratamento em sistemas públicos de saúde.

3.1 Objetivos específicos

- Analisar a efetividade do uso de medicamentos antirretrovirais no tratamento de PVHIV por meio do SUS e os fatores associados (Artigo 1);
- Realizar uma análise de custo-efetividade de esquemas antirretrovirais na perspectiva do SUS a partir de estudo de coorte (Artigo 2);
- Avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde entre PVHIV em início de tratamento em Belo Horizonte por meio do SUS, segundo o esquema terapêutico (Artigo 3);
- Avaliar os padrões de utilização e de adesão ao tratamento antirretroviral obtido por meio do *Medicare* na Austrália (Artigo 4).

4 ESTUDO 1 - Efetividade da terapia antirretroviral na era de medicamentos em dose fixa combinada

Juliana de Oliveira Costa ¹, Maria das Graças Braga Ceccato ², Micheline Rosa Silveira ²,
Palmira de Fátima Bonolo ³, Edna Afonso Reis⁴, Francisco de Assis Acurcio ^{1,2}

¹ Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública. Belo Horizonte, MG, Brasil.

² Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. Departamento de Farmácia Social. Belo Horizonte, MG, Brasil.

³ Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. Departamento de Medicina Preventiva e Social. Belo Horizonte, MG, Brasil.

⁴ Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Exatas. Departamento de Estatística. Belo Horizonte, MG, Brasil.

Artigo publicado na Revista de Saúde Pública. 2018;52:87

RESUMO

Objetivo: Avaliar a efetividade da terapia antirretroviral (TARV) e os fatores associados segundo o tipo de esquema utilizado: medicamento em dose fixa combinada (DFC) ou múltiplos medicamentos e doses (MMD).

Métodos: Coorte prospectiva não concorrente de 440 pacientes (homens, 74,3%; mediana de idade, 36 anos) que iniciaram TARV entre jan/14 e dez/15 em um serviço de referência de Belo Horizonte. A efetividade foi definida como supressão viral (carga viral; CV<50 cópias/ml) e avaliada após seis e doze meses de tratamento. Dados sociodemográficos, clínicos e comportamentais foram coletados de prontuário clínico e de sistemas de informação. Análise múltipla da efetividade global foi realizada por regressão logística no software R v3.4.0.

Resultados: A maioria dos pacientes iniciou TARV com MMD (n=255, 58%). Aos seis meses, a supressão viral global foi de 74,6%, sendo maior entre pacientes que utilizaram DFC (80,6%; p=0,04). Aos doze meses, 83,2% dos pacientes atingiram supressão viral, sem diferença entre os grupos (p=0,93). Fatores independentemente associados à supressão viral em seis e doze meses variaram, sendo negativamente associados à efetividade: CV≥100.000 cópias/ml, sintomas definidores de aids, maior intervalo de tempo entre diagnóstico e início da TARV, troca de antirretroviral e consumo de tabaco ou drogas ilícitas (p<0,05). Fatores positivamente associados à supressão viral incluíram adesão à TARV e categoria de risco/exposição de homens que fazem sexo com homens (p<0,05). Atingir supressão viral aos seis meses foi o principal preditor de efetividade em um ano (OR=8,96; p<0,01).

Conclusões: A supressão viral foi elevada e superior para pacientes que utilizaram esquemas DFC aos seis meses. Fatores clínicos, comportamentais e relacionados à TARV influenciaram a supressão viral e evidenciam a necessidade de intervenções para aumentar o diagnóstico, início precoce e a adesão dos pacientes à TARV, bem como reduzir o uso de drogas ilícitas e tabaco nesta população.

Descritores: Terapia Antirretroviral de Alta Atividade; Efetividade; Dose fixa combinada

4.1 Introdução

No Brasil, estima-se que 830 mil pessoas viviam com HIV/aids até o final de 2016, uma prevalência de 0,4% na população geral, embora entre profissionais do sexo, usuários de drogas injetáveis, homens que fazem sexo com homens (HSH) e pessoas privadas de liberdade, esta prevalência seja maior.¹⁴⁹ Deste total, cerca de 498 mil pessoas fazem uso de terapia antirretroviral (TARV), representando uma taxa de cobertura de 60%.¹⁵⁰

Desde 1996, a TARV é disponibilizada no Sistema Único de Saúde (SUS) como parte da política de assistência a pessoas que vivem com HIV/aids (PVHIV).⁽¹⁾ Atualmente, são fornecidos 22 antirretrovirais (ARV) para o controle do HIV, incluindo a formulação em dose fixa combinada (DFC) contendo tenofovir, lamivudina e efavirenz, incorporada em 2015.¹⁵¹

As formulações em DFC permitiram a simplificação da TARV e a administração de apenas um comprimido ao dia em contraste à múltiplos medicamentos e doses (MMD). Os benefícios deste esquema incluem maior preferência do paciente, melhor autopercepção de saúde, maior adesão à TARV, maior supressão viral, melhores parâmetros laboratoriais e redução de custos associados.⁽²⁾ Assim, diversos protocolos clínicos, em acordo com as recomendações da Organização Mundial de Saúde, utilizam esquemas em DFC como preferenciais para início de tratamento.¹⁵²⁽²⁾

O Ministério da Saúde investiu mais de um bilhão de reais nos medicamentos antirretrovirais e para tratamento de infecções sexualmente transmissíveis em 2016.¹⁵³ Apesar do elevado investimento, são escassos estudos sobre a efetividade destes medicamentos no contexto brasileiro, sendo os recentemente publicados^(3, 4) restritos a pacientes que iniciaram a TARV até o ano de 2010, quando não havia o fornecimento da formulação DFC e as recomendações para início da TARV dependiam dos níveis de linfócitos T CD4+ (LT-CD4+) e carga viral (CV) dos pacientes, em contraste com a recomendação atual de iniciar o tratamento

¹⁴⁹ Brasil. *Boletim epidemiológico Aids DST, Ano V - nº 1 - 27ª a 53ª - semanas epidemiológicas - julho a dezembro de 2016; Ano V - nº 1 - 01ª a 26ª - semanas epidemiológicas - janeiro a junho de 2017*. Ministério da saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. 64 p. 2017.

¹⁵⁰ Brasil. *Relatório de Monitoramento Clínico do HIV*. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília – DF. 114 p. 2017.

¹⁵¹ Brasil. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos*. Brasília - DF: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais: 227 p. 2013.

¹⁵² World Health Organization. *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing hiv infection*. Second edition. 2016. Disponível em: <http://apps.who.int/>. Acesso em: 20/04/2017.

¹⁵³ Governo Federal. In: *Portal da Transparência: Gastos diretos do Governo por ação*. Exercício de 2016. Disponível em: <<http://www.transparencia.gov.br/PortalComprasDiretas>> Acesso em: 03/03/2017.

prontamente, independentemente destes parâmetros. Soma-se a isso, a ausência de estudos observacionais em pacientes que não utilizaram TARV previamente, nos quais ocorreria, especificamente, a avaliação do esquema em DFC contendo tenofovir, lamivudina e efavirenz.

Neste estudo, foi avaliada a efetividade de medicamentos antirretrovirais em PVHIV, segundo o tipo de esquema (DFC ou MMD) utilizado no tratamento, e os fatores associados, em um centro de referência de Belo Horizonte.

4.2 Métodos

Foi realizada uma coorte prospectiva não concorrente de pacientes que iniciaram a TARV entre jan/2014 e dez/2015 em um serviço especializado (SAE) em HIV/aids, que oferece cuidados intensivos hospitalares e ambulatoriais em Belo Horizonte, sendo a referência mais importante para o estado de Minas Gerais.

Os pacientes foram identificados no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom) e por meio das fichas de notificação de HIV/aids emitidas pelo SAE. Foram considerados elegíveis pacientes com 16 ou mais anos de idade, com diagnóstico de HIV, sem utilização prévia de TARV, que possuíam registro de pelo menos uma consulta ambulatorial no serviço de saúde após a primeira dispensação da TARV. As gestantes foram excluídas por apresentarem indicações terapêuticas distintas.

Os dados foram coletados a partir de prontuário clínico, do Siclom e do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral (SISCEL). Foram coletados em prontuário os dados: (i) sociodemográficos: sexo, raça/cor, idade, estado civil, escolaridade, filhos, trabalho (ii) comportamentais e hábitos de vida: uso prévio e durante o acompanhamento tabaco, álcool e drogas ilícitas (iii) clínicos/laboratoriais: possíveis fontes de infecção, internações no ano anterior e após o início da TARV, classificação clínica inicial do paciente (segundo os critérios do *Centers for Disease Control and Prevention* adaptados¹⁵⁴) e diagnósticos de comorbidades e coinfeções (segundo os critérios da Classificação Internacional de Doenças, décima revisão¹⁵⁵) (iv) terapia medicamentosa: tempo entre o diagnóstico e o início da TARV, esquema terapêutico

¹⁵⁴ Brasil. *Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças*. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS.2004

¹⁵⁵ World Health Organization. *ICD-10: INTERNATIONAL STATISTICAL CLASSIFICATION OF DISEASES AND RELATED HEALTH PROBLEMS: TENTH REVISION*. 2004.

utilizado, registro de eventos adversos e adesão, caracterizada pela ausência de registro de não-adesão no prontuário clínico.

A troca de ARV foi coletada do Siclom e definida como substituição de algum princípio ativo inicialmente prescrito. Os resultados dos exames de contagem de LT-CD4+ e de CV realizados durante o período de acompanhamento foram coletados do SISCEL, ou, na sua ausência, no prontuário do paciente.

A coleta de dados foi realizada por duas pesquisadoras capacitadas, em formulário padronizado (Adendo A), e digitados no *software* EpiInfo[®] 3.5.4. A qualidade da coleta e da digitação foi verificada pela recoleta e redigitação de 10% dos prontuários e pelo valor da estatística *Kappa*, indicando perfeita concordância interexaminador ($k=0,92$).⁽⁵⁾

Os pacientes foram acompanhados por doze meses. A data do início do tratamento foi determinada pela primeira dispensação de TARV registrada no Siclom, para pacientes que iniciaram TARV em nível ambulatorial, ou a primeira data de dispensação registrada no prontuário, para pacientes que iniciaram TARV durante a internação.

A efetividade terapêutica foi definida como supressão viral (CV plasmática <50 cópias/ml) após seis meses do início do tratamento.¹⁵¹ Como desfechos secundários, foram avaliadas a efetividade e a recuperação imunológica após doze meses de acompanhamento, definida como aumento de mais de 30% dos níveis de LT-CD4+.¹⁵¹ Uma tolerância de três meses foi adotada para a coleta dos resultados dos exames, a fim de reduzir a quantidade de dados faltantes.

Os pacientes foram comparados segundo a indicação do esquema terapêutico inicial: esquema em DFC ou MMD. Variáveis categóricas foram apresentadas por meio de distribuição de frequências e variáveis quantitativas por medidas de tendência central (média ou mediana) e de variabilidade (DP: desvio-padrão e AT: amplitude total). As comparações entre os grupos foram realizadas pelo teste qui-quadrado.

A magnitude da associação entre as variáveis explicativas e a efetividade foi estimada pelo *odds ratio* com intervalo de confiança de 95%. O efeito independente das variáveis explicativas foi avaliado por meio de modelo de regressão múltiplo-logístico, no qual foram adicionadas todas as variáveis explicativas que obtiveram valor p inferior a 0,20 no teste de Wald na regressão simples. A qualidade do ajuste do modelo múltiplo foi verificada pela área

sob a curva *Receiver Operating Characteristic* (acima de 0,7). Para todas as análises, o nível de significância considerado foi de 5%. Foi utilizado o *software* R versão 3.4.0.

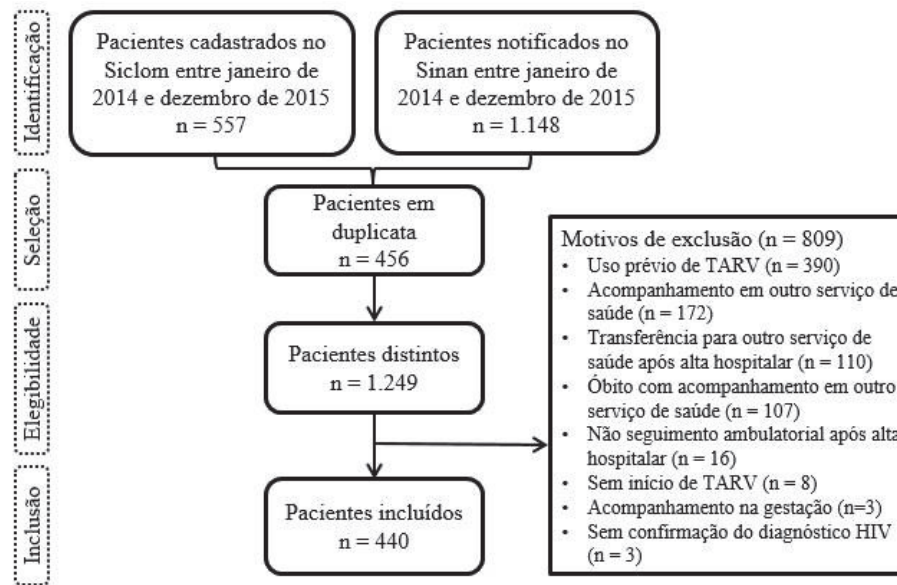
Para avaliar o impacto dos dados faltantes nos resultados da análise, foram construídos três cenários: no primeiro cenário, apenas pacientes com dados observados foram avaliados, no segundo cenário, os dados faltantes foram considerados *sucesso* ($CV < 50$ cópias/ml), e, no terceiro cenário, os dados faltantes foram considerados como *falha* ($CV \geq 50$ cópias/ml).

As análises também foram feitas com a substituição dos dados faltantes por meio da técnica de imputação múltipla por equações encadeadas (Pacote MICE, $m=20$).⁽⁶⁾ A proporção de dados faltantes nas variáveis explicativas foi de até 30%, e para a efetividade, de 23,8% em seis meses e de 22,7% em doze meses. A consistência da imputação foi avaliada pela correlação de Pearson entre os valores preditos do modelo estimado somente com os dados observados e do modelo imputado ($R^2= 0,99$, para seis meses e $R^2= 0,83$, para doze meses). Além disso, não houve perda diferencial entre os grupos que atingiram ou não supressão viral segundo as variáveis explicativas.

4.3 Resultados

Entre janeiro de 2014 e dezembro de 2015 foram identificados 1.249 pacientes distintos a partir de consulta às fichas de notificação de HIV/aids emitidas pelo SAE e por consulta ao Siclom. Destes, 440 cumpriram os critérios de inclusão no estudo, sendo a maior parte excluída devido ao uso de TARV prévia (31,2%) (Figura 4). O tempo médio de acompanhamento dos pacientes foi de 10,0 ($\pm 4,5$) meses e mediana de onze meses. Durante o período observado, 97 (22,0%) foram internados no SAE estudado e onze pacientes foram à óbito - mediana de óbito no quarto mês após início da TARV.

Figura 4: Diagrama de inclusão dos pacientes na coorte prospectiva não concorrente



As características da população do estudo estão descritas na Tabela 1. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (74,3%) e a principal categoria de risco/exposição para a infecção pelo HIV foi a de HSH (32,3%), seguida de homens heterossexuais (30,0%). Grande parte dos pacientes entrou na coorte em imunossupressão avançada, caracterizada pelos níveis de LT-CD4+ abaixo de 200 células/mm³ (32,0%) e presença de sinais e sintomas definidores de aids (45,7%), embora a maioria não tivesse registro de internação no ano anterior à entrada na coorte devido ao HIV (52,7%) (Tabela 1).

Durante o acompanhamento, 267 (60,7%) pacientes tiveram registro de doenças infecciosas e parasitárias, sendo 127 (28,9%) complicações do HIV e 80 (18,2%) infecções de transmissão predominantemente sexual. Coinfecção por tuberculose e por hepatite B/C ocorreu em 10% (n=44) e 2,3% (n=10) da população, respectivamente. Além disso, 114 (25,9%) pacientes possuíam algum registro de transtorno mental/comportamental, sendo a depressão (n=67; 15,2%) e ansiedade (n=22; 5,0%) os mais comuns.

A TARV foi iniciada majoritariamente em nível ambulatorial (63,6%), com esquemas que combinaram dois ITRN/ITRNt associados a um ITRNN (92,0%) - predominantemente o efavirenz (90,7%). Dentre os medicamentos, a combinação mais usada foi tenofovir, lamivudina e efavirenz (85,0%), seguida de zidovudina, lamivudina e efavirenz (3,6%). A maioria dos pacientes iniciou TARV até 60 dias após o diagnóstico (52,5%), sendo observada uma média de 1,1 ($\pm 2,7$) anos e amplitude de início imediato a 21 anos. A adesão ao tratamento foi superior nos primeiros seis meses, sendo observada para 83,4% dos pacientes

versus 73,4% aos dozes meses. A incidência de pelo menos uma reação adversa relacionada à TARV foi registrada para 224 (50,9%) e a troca de ARV para 105 (23,9%) deles (Tabela 1). Trocas exclusivamente de apresentação farmacêutica ocorreram em 106 pacientes que iniciaram tenofovir, lamivudina e efavirenz em MMD e migraram para o esquema em DFC - mediana de troca no sexto mês de acompanhamento.

Quanto às características comportamentais, a prevalência de uso de substâncias na vida foi superior à de uso após início do tratamento, sendo de 65,5% e 45,9% para o consumo de álcool, 50,7% e 33,6% para tabaco e de 32,3% e 16,1% para drogas ilícitas, respectivamente.

A distribuição dos pacientes entre os grupos DFC e MMD quanto às características sociodemográficas, clínicas, relacionadas à TARV e comportamentais foram na sua maioria semelhantes. Entretanto, pacientes que iniciaram TARV em DFC possuíam maior grau de escolaridade quando comparados aos que iniciaram esquemas em MMD, eram pardos em menor proporção, com menor prevalência de transtornos mentais, diagnóstico HIV mais recente, menor incidência de reações adversas à TARV e de troca de ARV ($p < 0,05$) (Tabela 1).

Tabela 1: Características dos pacientes incluídos no estudo. Belo Horizonte, 2015 (N=440).

Características	Total (n=440)		DFC (n=185)		MMD (n=255)	
	n	%	n	%	n	%
Sociodemográficas						
Sexo						
Feminino	113	25,7	43	23,2	70	27,5
Masculino	327	74,3	142	76,8	185	72,5
Idade						
16 a 36 anos	218	49,5	91	49,2	127	49,8
> 36 a 77 anos	222	50,5	94	50,8	128	50,2
Escolaridade						
Ensino médio ou superior	194	44,1	97	52,4*	97	38,0
Analfabeto a fundamental completo	175	39,8	65	35,1	110	43,1
Dados faltantes	71	16,1	23	12,4	48	18,8
Raça/cor						
Não parda	163	37,0	84	45,4*	79	31,0
Parda	272	61,8	99	53,5	173	67,8
Dados faltantes	5	1,1	2	1,1	3	1,2
Estado civil						
Casado/união estável	128	29,1	54	29,2	74	29,0
Divorciado/solteiro/viúvo	310	70,5	130	70,3	180	70,6
Dados faltantes	2	0,5	1	0,5	1	0,4
Trabalho						
Sim	224	50,9	90	48,6	134	52,5
Não	182	41,4	76	41,1	106	41,6
Dados faltantes	34	7,7	19	10,3	15	5,9
Filhos						
Sim	204	46,4	86	46,5	118	46,3
Não	190	43,2	76	41,1	114	44,7
Dados faltantes	46	10,5	23	12,4	23	9,0
Clínicas/Laboratoriais						
Categoria risco/exposição						
Mulheres heterossexuais	100	22,7	36	19,5	64	25,1
Homens heterossexuais	132	30,0	56	30,3	76	29,8
HSH	142	32,3	57	30,8	85	33,3
Drogas injetáveis/outros	13	3,0	6	3,2	7	2,7
Dados faltantes	53	12,0	30	16,2	23	9,0
Carga Viral antes da TARV						
Até 100.000 cópias/ml	179	40,7	88	47,6	91	35,7
> 100.000 cópias/ml	129	29,3	51	27,6	78	30,6
Dados faltantes	132	30,0	46	24,9	86	33,7
LT-CD4+ antes da TARV						
≥ 500 células/mm ³	77	17,5	33	17,8	44	17,3
201 e 499 células/mm ³	98	22,3	37	20,0	61	23,9
Até 200 células/mm ³	141	32,0	65	35,1	76	29,8
Dados faltantes	124	28,2	50	27,0	74	29,0
Condição clínica¶						
Com aids (C)	201	45,7	82	44,3	119	46,7
Sem aids (A/B)	239	54,3	103	55,7	136	53,3
Internações no ano anterior						
0	232	52,7	104	56,2	128	50,2
1	156	35,5	56	30,3	100	39,2
2 ou mais	52	11,8	25	13,5	27	10,6

Tabela 1: Características dos pacientes incluídos no estudo. Belo Horizonte, 2015 (N = 440) (Continuação).

Características	Total (n=440)		DFC (n=185)		MMD (n=255)	
	n	%	n	%	n	%
Internações durante o acompanhamento						
0	343	78	147	79,5	196	76,9
1	77	17,5	29	15,7	48	18,8
2 ou mais	20	4,5	9	4,9	11	4,3
Hepatite B ou C durante o acompanhamento						
Sim	10	2,3	6	3,2	4	1,6
Não	430	97,7	179	96,8	251	98,4
Transtorno mental durante o acompanhamento						
Sim	114	25,9	34	18,4*	80	31,4
Não	326	74,1	151	81,6	175	68,6
Relacionadas à TARV						
Local de início						
Ambulatório	280	63,6	126	68,1	154	60,4
Internação	160	36,4	59	31,9	101	39,6
Ano						
2014	210	47,7	-	-	210	82,4
2015	230	52,3	185	100	45	17,6
Esquema TARV inicial						
IIN	1	0,2	-	-	1	0,4
IP	34	7,7	-	-	34	13,3
ITRNN	405	92	185	100	220	86,3
Tempo entre diagnóstico e TARV						
Até 2 meses	231	52,5	108	58,4*	123	48,2
> 2 meses	209	47,5	77	41,6	132	51,8
Registro de RA à TARV durante o acompanhamento						
Sim	224	50,9	65	35,1*	159	62,4
Não	216	49,1	120	64,9	96	37,6
Troca de ARV [§] durante o acompanhamento						
Sim	105	23,9	28	15,1*	77	30,2
Não	335	76,1	157	84,9	178	69,8
Registro de adesão à TARV em 6 meses						
Sim	367	83,4	158	85,4	209	82
Não	73	16,6	27	14,6	46	18
Registro de adesão à TARV em 12 meses						
Sim	323	73,4	140	75,7	183	71,8
Não	117	26,6	45	24,3	72	28,2
Comportamentais e hábitos de vida						
Tabagismo prévio						
Sim	223	50,7	98	53,0	125	49,0
Não	132	30,0	61	33,0	71	27,8
Dados faltantes	85	19,3	26	14,1	59	23,1
Uso prévio de álcool						
Sim	288	65,5	136	73,5	152	59,6
Não	67	15,2	28	15,1	39	15,3
Dados faltantes	85	19,3	21	11,4	64	25,1
Uso prévio de drogas ilícitas						
Sim	142	32,3	76	41,1	66	25,9
Não	179	40,7	82	44,3	97	38,0
Dados faltantes	119	27,0	27	14,6	92	36,1
Tabagismo durante o acompanhamento						
Sim	148	33,6	59	31,9	89	34,9
Não	264	60,0	114	61,6	150	58,8
Dados faltantes	28	6,4	12	6,5	16	6,3

Tabela 1: Características dos pacientes incluídos no estudo. Belo Horizonte, 2015 (N=440) (Continuação).

Características	Total (n=440)		DFC (n=185)		MMD (n=255)	
	n	%	n	%	n	%
Alcool durante o acompanhamento						
Sim	202	45,9	90	48,6	112	43,9
Não	204	46,4	81	43,8	123	48,2
Dados faltantes	34	7,7	14	7,6	20	7,8
Uso de drogas ilícitas durante o acompanhamento						
Sim	71	16,1	35	18,9	36	14,1
Não	302	68,6	123	66,5	179	70,2
Dados faltantes	67	15,2	27	14,6	40	15,7

DFC: Dose fixa combinada; LT-CD4+: Linfócitos T-CD4+; MMD: Múltiplos medicamentos e doses; IIN:

Inibidores da integrase; IP: Inibidores da protease; ITRNN: Inibidores da transcriptase reversa não análogos a nucleosídeos; RA: Reação adversa; ARV: Antirretroviral; TARV: Terapia antirretroviral

* $p < 0,05$ no teste qui quadrado; §Excluídas trocas de apresentação farmacêutica

¶ Classificação clínica segundo os critérios do *Centers for Disease Control and Prevention* adaptados: A: Assintomático, B: Sintomático, C: Sintomas definidores de aids.

Supressão viral foi observada para 74,6% dos pacientes aos seis meses de acompanhamento, sendo esta proporção mais elevada entre os pacientes que utilizaram esquemas em DFC ($p=0,035$). Os resultados de supressão viral nos demais cenários seguiram a mesma tendência, embora significância estatística tenha sido observada apenas no cenário sucesso (Tabela 2).

Aos doze meses de acompanhamento, 83,2% dos pacientes atingiram supressão viral, sem diferença estatisticamente significante entre os grupos DFC e MMD ($p=0,929$) em todos os cenários propostos. Neste período, a recuperação imunológica foi atingida por 75,2% dos pacientes, também sem diferenças entre os grupos. Entretanto, a proporção de dados faltantes para este desfecho foi elevada (53,2%), o que pode comprometer a interpretação dos resultados nos cenários propostos (Tabela 2).

Tabela 2: Resultados de efetividade segundo o tempo de acompanhamento e cenário avaliado. Belo Horizonte, 2015 (N=440).

Medida de efetividade	Global (n=440)		DFC (n=185)		MMD (n=255)	
	n	%	n	%	n	%
6 meses						
Carga viral						
Dados observados	250/335	74,6	112/139	80,6*	138/196	70,4
Cenário sucesso	355/440	80,7	158/185	85,4*	197/255	77,3
Cenário falha	250/440	56,8	112/185	60,5	138/255	54,1
12 meses						
Carga viral						
Dados observados	283/340	83,2	116/139	83,5	167/201	83,1
Cenário sucesso	383/440	87,0	162/185	87,6	221/255	86,7
Cenário falha	283/440	64,3	116/185	62,7	167/255	65,5
Recuperação imunológica						
Dados observados	155/206	75,2	54/67	80,6	101/139	72,7
Cenário sucesso	389/440	88,4	172/185	93,0*	217/255	85,1
Cenário falha	155/440	35,2	54/185	29,2*	101/255	39,6

* $p < 0,05$ no teste qui quadrado; Dados observados: Pacientes que apresentaram dados observados; Cenário sucesso: Todos os dados faltantes são considerados sucesso; Cenário falha: Todos os dados faltantes são considerados falha.

A análise bivariada, com dados imputados, revelou que diferentes fatores estão associados à supressão viral aos seis e doze meses. Características sociodemográficas não influenciaram no desfecho, enquanto variáveis clínicas relacionadas à progressão da doença e imunossupressão na linha de base foram associadas à menor efetividade: presença de sinais e sintomas definidores de aids e registro de internação no ano anterior à entrada na coorte e carga viral acima de 100.000 cópias/ml para efetividade em seis e doze meses ($p < 0,05$) (Tabela 3).

Dentre as características relacionadas à TARV, o registro de troca de medicamento antirretroviral foi negativamente associado à efetividade em seis e doze meses, enquanto a adesão foi positivamente associada à efetividade em ambos os períodos ($p < 0,05$). Aos seis meses, início de tratamento durante a internação e uso de esquemas em MMD foram associados à menor probabilidade de atingir efetividade ($p < 0,05$), enquanto iniciar a terapia no ano de 2015 e tempo de diagnóstico superior à dois meses aumentaram a probabilidade de atingir supressão viral ($p < 0,05$). O alcance da supressão viral aos seis meses foi fator fortemente associado à atingir efetividade aos 12 meses de tratamento (OR=7,78 e $p < 0,001$) (Tabela 3).

O consumo de tabaco durante o período de acompanhamento foi associado negativamente à supressão viral e o uso de drogas ilícitas durante o acompanhamento reduziu a chance de atingir supressão viral apenas em doze meses ($p < 0,05$) (Tabela 3).

Tabela 3: Análise bivariada de efetividade, avaliada pela supressão viral, segundo o tempo de acompanhamento e características dos pacientes. Belo Horizonte, 2015 (N=440).

Características	6 meses			12 meses		
	OR	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	Valor p
Sociodemográficas						
Sexo (masculino)	0,62	(0,34; 1,12)	0,115	0,61	(0,30; 1,18)	0,159
Idade (> 36 anos)	0,83	(0,51; 1,37)	0,474	1,33	(0,75; 2,36)	0,333
Escolaridade (Até ensino fundamental completo)	0,78	(0,48; 1,27)	0,314	0,97	(0,56; 1,67)	0,900
Raça/cor (Parda)	0,62	(0,38; 1,02)	0,060	1,10	(0,60; 2,00)	0,763
Estado civil (Solteiro, divorciado, viúvo)	1,03	(0,62; 1,71)	0,912	1,26	(0,69; 2,31)	0,451
Trabalho (Não)	1,23	(0,72; 2,08)	0,445	1,46	(0,81; 2,64)	0,203
Filhos (Sim)	0,88	(0,53; 1,47)	0,626	0,71	(0,40; 1,27)	0,245
Clínicas						
Risco/Exposição HIV (HSH vs. Heterossexuais, UDI, outros)	1,00	(0,58; 1,72)	0,992	1,59	(0,80; 3,16)	0,183
Carga viral antes da TARV (> 100.000 cópias/ml)	0,35	(0,19; 0,65)	0,001	0,54	(0,32; 0,94)	0,030
aids¶ (Sim)	0,27	(0,16; 0,46)	0,000	0,57	(0,32; 1,01)	0,053
Hepatite B ou C (Sim)	0,50	(0,14; 1,81)	0,289	-	-	0,999
Transtorno mental (Sim)	0,63	(0,37; 1,10)	0,101	0,61	(0,33; 1,12)	0,108
Internação no ano anterior (Sim)	0,45	(0,27; 0,75)	0,002	0,87	(0,49; 1,53)	0,625
Internação durante o acompanhamento (Sim)	0,72	(0,40; 1,27)	0,255	1,01	(0,49; 2,07)	0,981
Relacionadas à TARV						
Local (Internação)	0,40	(0,24; 0,66)	0,000	0,91	(0,50; 1,64)	0,749
Ano de início (2015)	1,73	(1,05; 2,85)	0,030	1,00	(0,57; 1,77)	0,999
Esquema TARV inicial (IP vs. ITRNN)	0,70	(0,29; 1,69)	0,431	0,68	(0,26; 1,77)	0,431
Esquema TARV inicial (MMD)	0,57	(0,34; 0,97)	0,036	0,97	(0,55; 1,74)	0,929
Tempo entre diagnóstico e TARV (> 2 meses)	1,70	(1,02; 2,84)	0,043	0,68	(0,39; 1,21)	0,189
Registro de RA à TARV (Sim)	0,88	(0,53; 1,43)	0,597	0,99	(0,56; 1,74)	0,963
Troca de ARV§ (Sim)	0,24	(0,14; 0,42)	0,000	0,52	(0,28; 0,95)	0,035
Adesão à TARV em 6 meses (Sim)	2,28	(1,25; 4,14)	0,007	-	-	-
Adesão à TARV em 12 meses (Sim)	-	-	-	4,04	(2,24; 7,31)	0,000
Efetividade aos 6 meses (Sim)	-	-	-	7,78	(3,83; 15,78)	0,000
Comportamentais e hábitos de vida						
Tabagismo na vida (Sim)	0,72	(0,41; 1,28)	0,265	0,60	(0,31; 1,16)	0,127
Álcool na vida (Sim)	0,86	(0,46; 1,28)	0,631	0,76	(0,35; 1,67)	0,487
Drogas na vida (Sim)	0,66	(0,40; 1,06)	0,087	0,52	(0,27; 1,01)	0,053
Tabagismo recente (Sim)	0,49	(0,31; 0,78)	0,003	0,43	(0,23; 0,80)	0,009
Álcool durante o acompanhamento (Sim)	1,00	(0,58; 1,71)	0,991	0,75	(0,41; 1,36)	0,335
Drogas durante o acompanhamento (Sim)	0,66	(0,34; 1,28)	0,222	0,39	(0,21; 0,73)	0,004

LT-CD4+: Linfócitos T-CD4+; MMD: Múltiplos medicamentos e doses; IP: Inibidores da protease; ITRNN: Inibidores da transcriptase reversa não análogos a nucleosídeos; RA: Reação adversa; ARV: Antirretroviral; TARV: Terapia antirretroviral

§Excluídas trocas de apresentação farmacêutica; ¶ Classificação clínica segundo os critérios do *Centers for Disease Control and Prevention* adaptados

Na análise múltipla com dados imputados, fatores clínicos, relacionados à TARV, comportamentais e de hábitos de vida permaneceram no modelo final associados à efetividade. Carga viral acima de 100.000 cópias/ml ($p=0,017$) e presença de sinais e sintomas definidores de aids ($p=0,014$) foram associadas a uma chance entre aproximadamente 55% e 70% menor de atingir supressão viral aos seis meses, assim como o registro de troca de antirretroviral ($p<0,001$) e o consumo de tabaco durante o acompanhamento ($p=0,005$). Apenas a adesão à TARV aumentou a chance de atingir supressão viral ($OR=2,11$; $p=0,029$) (Tabela 4).

O modelo múltiplo com dados imputados revelou que atingir supressão viral aos seis meses foi o principal preditor de efetividade aos doze meses ($OR=8,96$; $p<0,001$). Além disso, a adesão à TARV em 12 meses e pertencer à categoria de exposição HSH aumenta a chance de atingir supressão viral ($p<0,05$), enquanto o uso de drogas ilícitas durante o acompanhamento reduz esta chance em 66% (Tabela 4).

Tabela 4: Análise multivariada de efetividade, avaliada pela supressão viral, segundo o tempo de acompanhamento e características dos pacientes. Belo Horizonte, 2015 (N=440).

Características	6 meses ^{a,b}			12 meses ^{c,d}		
	OR	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	Valor p
Clínicas						
Risco HIV (HSH vs. demais grupos)				2,44	1,04; 5,69	0,040
Carga viral antes da TARV (> 100.000 cópias/ml)	0,40	(0,19; 0,84)	0,017	-	-	-
Aids (Sim)	0,47	(0,26; 0,86)	0,014	-	-	-
Relacionadas à TARV						
Tempo entre diagnóstico e TARV (> 2 meses)	-	-	-	0,40	(0,19; 0,84)	0,017
Troca de ARV [§] (sim)	0,31	(0,17; 0,56)	0,000	-	-	-
Adesão à TARV em 6 meses (sim)	2,11	(1,08; 4,13)	0,029	-	-	-
Adesão à TARV em 12 meses (sim)	-	-	-	2,34	(1,14; 4,79)	0,020
Efetividade da TARV em 6 meses (sim)	-	-	-	8,96	(3,98; 20,17)	0,000
Comportamentais						
Tabagismo recente (sim)	0,45	(0,26; 0,79)	0,005	-	-	-
Drogas durante o acompanhamento (sim)	-	-	-	0,34	(0,15; 0,79)	0,012

ARV: Antirretroviral; HSH: Homens que fazem sexo com homens; TARV: Terapia antirretroviral

[§]Substituição de algum princípio ativo inicialmente prescrito por outro

^aÁrea sob a curva ROC= 0,785; ^bCoefficiente de correlação de Pearson $R^2= 0,99$

^cÁrea sob a curva ROC= 0,974; ^dCoefficiente de correlação de Pearson $R^2= 0,83$

4.4 Discussão

Neste estudo de coorte brasileira, que incluiu apenas pacientes sem utilização prévia de TARV, a efetividade global da terapia antirretroviral foi elevada, de 74,6% em seis meses, e 83,2% em doze meses de tratamento, semelhante a taxas obtidas em países desenvolvidos.^(7, 8) O esquema em dose fixa combinada disponibilizado, composto por tenofovir, lamivudina e efavirenz, foi associado à maior supressão viral em seis meses de tratamento quando comparado a esquemas de múltiplos medicamentos e doses.

As características dos pacientes incluídos neste estudo se assemelham ao perfil das PVHIV no Brasil, como publicado em boletins epidemiológicos e demais estudos nacionais. Houve predominância de pacientes do sexo masculino, infectados majoritariamente pela via sexual e entre heterossexuais, e a maioria dos pacientes iniciou a TARV com dois ITRN/ITRNt associados a um ITRNN, conforme orientações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas vigente à época.^{(3, 4)149,151}

A efetividade global aos seis meses observada neste estudo é concordante com a obtida por Cardoso *et al.*, 2014⁽⁴⁾ em uma coorte de pacientes no Rio de Janeiro (76,9%). Em doze meses de acompanhamento, o resultado observado (83,2%) foi ligeiramente superior aos relatados em estudos nacionais conduzidos entre 2000 e 2010 (76,1% e 77,4%),^(3, 4) e bem mais elevado que aqueles observados em estudos anteriores, de 46,9% e 48,4% entre 1997 e 2004.^(9, 10) Esta diferença pode ser um reflexo do menor intervalo de tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento, em acordo com as alterações de início de tratamento.¹⁵¹⁽⁷⁾ Além disso, o melhor desempenho de medicamentos e formulações mais recentes, que propiciam menor ocorrência de eventos adversos, maior comodidade posológica e que requerem uma menor taxa de adesão para serem efetivos, pode ter contribuído para esta diferença.^(4, 11)

A simplificação do esquema terapêutico, com ingestão diária de comprimidos apenas uma vez ao dia, tem sido associada à maior nível de adesão dos pacientes à TARV e à maiores níveis de supressão viral quando se utiliza esquemas em DFC ou ausência de diferença entre os grupos.⁽²⁾ Nesta coorte, os resultados de efetividade para pacientes que utilizaram esquemas em DFC foram semelhantes a resultados publicados em ensaios clínicos randomizados em pacientes sem utilização prévia de TARV, que reportaram proporções de supressão viral entre 80% e 88%,⁽¹²⁻¹⁴⁾ embora a composição dos esquemas tenha sido distinta.

Esses resultados reforçam a estratégia de fornecer o medicamento genérico em DFC disponível no Brasil. Ainda que, aos doze meses de seguimento a diferença entre os grupos não tenha sido estatisticamente significativa, verificou-se uma tendência de melhores resultados para pacientes que usam esse medicamento quanto à incidência de eventos adversos, troca de esquemas terapêuticos, adesão ao tratamento e recuperação imunológica, além de maior supressão viral aos seis meses de uso de TARV.

A efetividade da terapia antirretroviral foi influenciada por fatores clínicos, comportamentais e relacionados à TARV. Dentre os fatores que predisseram a efetividade aos seis meses, início do tratamento com elevada carga viral e sinais e sintomas definidores de aids foram negativamente associados à supressão viral, assim como relatado em estudos prévios.^(8, 15-17) O início da TARV independentemente da contagem de LT-CD4+ é adotada no Brasil desde 2013 e estudos recentes indicam uma redução de 50% na incidência de eventos sérios relacionados à aids, como morte e doenças oportunistas, entre pacientes que iniciam a TARV precocemente (LT-CD4+>500 células/mm³).^(18, 19) No presente estudo, pacientes que iniciaram a TARV com menor intervalo de tempo após o diagnóstico tiveram maior chance de atingir a supressão viral em doze meses.

Apesar do conhecimento destes benefícios e das políticas implementadas para aumentar o acesso ao diagnóstico e tratamento, como ampliação dos locais de testagem e disponibilização de testes rápidos para diagnósticos¹⁵⁶, grande parte dos pacientes iniciou a TARV com imunossupressão avançada. O mesmo padrão foi observado em estudos nacionais em anos anteriores^(3, 20) e pode estar relacionado à dificuldade de acesso aos serviços de saúde e à falta de conhecimento e percepção da população sobre os riscos do HIV, acarretando a busca tardia pelos serviços de saúde e, conseqüentemente, o início tardio da TARV.⁽²⁰⁾

Homens que fazem sexo com homens tiveram uma maior probabilidade de atingir supressão viral comparado às demais categorias de risco/exposição em doze meses de tratamento. Este resultado pode ser reflexo de um maior engajamento destes pacientes no cuidado contínuo à saúde, como previamente reportado.⁽²¹⁾ Entretanto, mais estudos são necessários para inferências nesta população.

¹⁵⁶ Brasil. *Relatório de Monitoramento Clínico do HIV*. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília – DF. 94 p. 2016.

A troca de ARV e adesão à TARV influenciaram a supressão viral. Estudos prévios verificaram que a troca de ARV está associada à menor adesão ao tratamento, e sugerem que a troca está mais relacionada à ocorrência de eventos adversos e intolerância do que à falha virológica,^(22, 23) sendo que a troca pode ser devida ao monitoramento oportuno da efetividade.

A relação entre adesão ao tratamento e efetividade da TARV é bem documentada na literatura,^(8, 10, 16) sendo o menor nível de adesão necessário para garantir a efetividade dos antirretrovirais entre 80 e 95%.⁽¹¹⁾ Neste estudo, o registro de não-adesão em prontuário clínico foi verificado para 16,6% dos pacientes em até seis meses e 26,6% dos pacientes em até doze meses. Estes dados são preocupantes, uma vez que o registro em prontuário subestima o real valor da não-adesão e esta pode acarretar o desenvolvimento de resistência viral, progressão da doença, aumentar a morbidade e a mortalidade devido à aids bem como contribuir para o aumento dos custos relativos ao cuidado dos pacientes.^(10, 11)

A supressão viral em seis meses foi o principal preditor da efetividade em um ano, como observado por outros autores.^(17, 16) Nesta população, nenhum paciente havia feito uso de TARV previamente. Considerando a prevalência de infecção por cepas HIV resistentes no país (11,6%)⁽²⁴⁾, a falha na supressão viral provavelmente é devida à não-adesão, embora a resistência à classe de antirretrovirais ITRNN tenha aumentado em Minas Gerais.⁽²⁵⁾ Desta forma, verificar a adesão do paciente ao tratamento e implementar ações para incrementá-la são tão importantes quanto o monitoramento oportuno da carga viral e a execução de testes de genotipagem, a fim de garantir uma resposta adequada ao tratamento.

O uso de substâncias como o tabaco e drogas ilícitas durante o acompanhamento foram associadas à menor chance de atingir supressão viral. O uso de tabaco entre PVHIV tem sido relacionado a piores resultados clínicos, como aumento da carga viral, redução dos níveis de LT-CD4+ e maior ocorrência de infecções oportunistas.^(26, 27) O impacto negativo do uso de tabaco e sua elevada prevalência nesta população evidenciam a necessidade de intensificar os programas para cessação de tabagismo em unidades de referência para tratamento em HIV/aids.

O uso de substâncias ilícitas entre PVHIV pode estar relacionado tanto à própria fonte de infecção quanto a mecanismos de enfrentamento do diagnóstico.⁽²⁸⁾ O uso destas substâncias está relacionado a piores níveis de adesão ao tratamento, menor supressão viral e menores níveis de LT-CD4+^(28, 29) sendo relatados piores resultados também com o uso prévio de drogas ilícitas.^(3, 29, 30) O tratamento da dependência química, a implantação de outros métodos

para auxiliar no enfrentamento do diagnóstico e a conscientização da equipe de saúde para o problema⁽²⁸⁻³⁰⁾ são possíveis estratégias para melhorar os resultados clínicos destes pacientes.

Este estudo apresenta algumas limitações, como a falta de acurácia de medidas coletadas a partir de prontuário clínico e a elevada percentagem de dados faltantes. Buscou-se minimizar o efeito destas limitações a partir da elaboração de cenários clínicos e imputação de dados, e verificou-se que a tendência dos resultados não foi alterada. Como ponto forte, ressalta-se a elevada qualidade da coleta, a abrangente inclusão de fatores confundidores e a robustez do modelo final em ambos os tempos de acompanhamento.

4.5 Conclusão

A incidência de supressão viral aos seis e doze meses em pacientes sem utilização prévia de TARV foi elevada, com diferenças entre pacientes que utilizaram esquemas em DFC e múltiplos medicamentos e doses. Fatores clínicos, comportamentais e de hábitos de vida e relacionados à TARV influenciaram a supressão viral e evidenciaram a necessidade de intervenções para incrementar o diagnóstico e o início oportuno do tratamento, a adesão dos pacientes à terapia, a redução do tabagismo e do uso de drogas ilícitas, com vistas a otimizar o resultado do tratamento e contribuir tanto para a qualidade de vida quanto a redução da transmissão do HIV.

Financiamento

O estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (CDS - APQ-03938-16). JOC é bolsista da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.

Agradecimentos

Os autores agradecem à equipe do Hospital Eduardo de Menezes e aos membros da equipe do Projeto ECOART, especialmente à Romara Elizeu Amaro Perdigão, Bianca Magda Lopes de Freitas e Jéssica Luiza Ferreira Ramos, por suas contribuições para a execução deste estudo.

Referências

1. Hallal R, Ravasi G, Kuchenbecker R, Greco D, Simão M. O acesso universal ao tratamento antirretroviral no Brasil. *Revista Tempus Actas em saúde coletiva*. 2010;4(2):53-65.
2. Clay PG, Nag S, Graham CM, Narayanan S. Meta-Analysis of Studies Comparing Single and Multi-Tablet Fixed Dose Combination HIV Treatment Regimens. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(42):e1677.
3. Grangeiro A, Escuder MM, Cassanote AJF, Souza RA, Kalichman AO, Veloso V, et al. The HIV-Brazil cohort study: design, methods and participant characteristics. *PLoS One*. 2014;9(5):e95673.

4. Cardoso SW, Luz PM, Velasque L, Torres T, Coelho L, Freedberg KA, et al. Effectiveness of first-line antiretroviral therapy in the IPEC cohort, Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS research and therapy*. 2014;11(1):29.
5. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74.
6. Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate imputation by chained equations in R. *Journal of statistical software*. 2011;45(3).
7. Marconi VC, Grandits GA, Weintrob AC, Chun H, Landrum ML, Ganesan A, et al. Outcomes of highly active antiretroviral therapy in the context of universal access to healthcare: the U. S. Military HIV Natural History Study. *AIDS Research & Therapy*. 2010;7.
8. Elzi L, Erb S, Furrer H, Ledergerber B, Cavassini M, Hirschel B, et al. Choice of initial combination antiretroviral therapy in individuals with HIV infection: determinants and outcomes. *Archives of internal medicine*. 2012;172(17):1313-21.
9. Grinsztejn B, Veloso VG, Pilotto JH, Campos DP, Keruly JC, Moore RD. Comparison of clinical response to initial highly active antiretroviral therapy in the patients in clinical care in the United States and Brazil. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2007;45(5):515-20.
10. Assis Acurcio Fd, Puig-Junoy J, Bonolo PdF, Braga Ceccato MdG, Drew Crosland Guimarães M. Análisis coste-efectividad de la adhesión inicial a la terapia antirretroviral entre individuos infectados por el VIH en Belo Horizonte, Brasil. *Revista española de salud pública*. 2006;80(1):41-54.
11. Sutton SS, Magagnoli J, Hardin JW. Odds of Viral Suppression by Single- Tablet Regimens, Multiple-Tablet Regimens, and Adherence Level in HIV/AIDS Patients Receiving Antiretroviral Therapy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;37(2):204-13.
12. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(3):251-60.
13. Cohen C, Wohl D, Arribas JR, Henry K, Van Lunzen J, Bloch M, et al. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected adults. *Aids*. 2014;28(7):989-97.
14. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(19):1807-18.
15. Kitchen CM, Kitchen SG, Dubin JA, Gottlieb MS. Initial virological and immunologic response to highly active antiretroviral therapy predicts long-term clinical outcome. *Clinical infectious diseases*. 2001;33(4):466-72.
16. Fielding KL, Charalambous S, Stenson AL, Pemba LF, Martin DJ, Wood R, et al. Risk factors for poor virological outcome at 12 months in a workplace-based antiretroviral therapy programme in South Africa: a cohort study. *BMC infectious diseases*. 2008;8(1):93.
17. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, Yu G, Quart B, Clendeninn NJ. Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. *Aids*. 1999;13(14):1873-80.
18. Insight Start Study G. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 2015;2015(373):795-807.
19. Temprano ASG. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015;2015(373):808-22.
20. Fernandes JRM, Acurcio FdA, Campos LN, Guimarães MDC. Início da terapia anti-retroviral em estágio avançado de imunodeficiência entre indivíduos portadores de HIV/AIDS em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2009;25(6):1369-80.
21. Burchell AN, Gardner S, Light L, Ellis BM, Antoniou T, Bacon J, et al. Implementation and operational research: Engagement in HIV care among persons enrolled in a clinical HIV cohort in Ontario, Canada, 2001–2011. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2015;70(1):e10.

22. de F Bonolo P, César CC, Acúrcio FA, Maria das Graças BC, de Pádua CAM, Álvares J, et al. Non-adherence among patients initiating antiretroviral therapy: a challenge for health professionals in Brazil. *Aids*. 2005;19:S5-S13.
23. Heath KV, Singer J, O'Shaughnessy MV, Montaner JSG, Hogg RS. Intentional nonadherence due to adverse symptoms associated with antiretroviral therapy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999). 2002;31(2):211-7.
24. de Moraes Soares CMP, Vergara TRC, Brites C, Brito JDU, Grinberg G, Caseiro MM, et al. Prevalence of transmitted HIV-1 antiretroviral resistance among patients initiating antiretroviral therapy in Brazil: a surveillance study using dried blood spots. *Journal of the International AIDS Society*. 2014;17(1).
25. Duani H, Aleixo AW, Tupinambás U. Trends and predictors of HIV-1 acquired drug resistance in Minas Gerais, Brazil: 2002–2012. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2017;21(2):148-54.
26. Hile SJ, Feldman MB, Alexy ER, Irvine MK. Recent tobacco smoking is associated with poor HIV medical outcomes among HIV-infected individuals in New York. *AIDS and Behavior*. 2016;20(8):1722-9.
27. Ompad DC, Kingdon M, Kupprat S, Halkitis SN, Storholm ED, Halkitis PN. Smoking and HIV-related health issues among older HIV-positive gay, bisexual, and other men who have sex with men. *Behavioral Medicine*. 2014;40(3):99-107.
28. Arnsten JH, Demas PA, Grant RW, Gourevitch MN, Farzadegan H, Howard AA, et al. Impact of Active Drug Use on Antiretroviral Therapy Adherence and Viral Suppression in HIV- infected Drug Users. *Journal of general internal medicine*. 2002;17(5):377-81.
29. Cofrancesco Jr J, Scherzer R, Tien PC, Gibert CL, Southwell H, Sidney S, et al. Illicit drug use and HIV treatment outcomes in a US cohort. *AIDS* (London, England). 2008;22(3):357.
30. Tucker JS, Burnam MA, Sherbourne CD, Kung F-Y, Gifford AL. Substance use and mental health correlates of nonadherence to antiretroviral medications in a sample of patients with human immunodeficiency virus infection. *The American journal of medicine*. 2003;114(7):573-80.

5 ESTUDO 2 - Custo-efetividade do tratamento antirretroviral inicial em dose fixa combinada versus múltiplos medicamentos e doses no contexto brasileiro

Juliana de Oliveira Costa^{1,2}, Willings Botha², Maria das Graças Braga Ceccato³, Sallie Anne Pearson², Stephen Goodall⁴, Francisco de Assis Acurcio^{1,3}

¹ Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública. Belo Horizonte, MG, Brasil.

² University of New South Wales. Faculty of Medicine. Centre for Big Data Research in Health. Sydney, NSW, Australia.

³ Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. Departamento de Farmácia Social. Belo Horizonte, MG, Brasil.

⁴ University of Technology Sydney. Centre for Health Economics Research and Evaluation. Sydney, NSW, Australia.

Artigo submetido na versão em inglês para a revista *Expert Review of Anti-infective Therapy*

RESUMO

No Brasil, o acesso à Terapia Antirretroviral (TARV) é disponibilizado gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Mundialmente, esquemas em dose fixa combinada (DFC) demonstraram melhorar os resultados da TARV com custos reduzidos, sem qualquer evidência do seu desempenho no contexto nacional.

Foi realizada uma análise de custo-efetividade do esquema em DFC contendo tenofovir, lamivudina, efavirenz versus esquemas em múltiplos comprimidos e doses com a mesma combinação (MMD-MC) ou diferentes componentes (MMD-Outro) para identificar a TARV ideal na perspectiva do SUS. A efetividade foi definida como carga viral <50 cópias/ml e foi avaliada pela intenção de tratar após 12 meses de acompanhamento. Os custos diretos dos cuidados de saúde foram ajustados por censura e expressos em dólares estadunidenses após conversão usando a paridade do poder de compra (1 US\$ = 1,996 R\$).

De janeiro/2014 a dezembro/2015, 185 (42,0%) pacientes iniciaram DFC, 189 (43,0%) MMD-MC e 66 MMD-Outro. A efetividade global foi de 64,3% (IC95% 59,8-68,8%), sem diferenças entre os grupos. O custo médio foi menor para o grupo DFC (US\$ 1.101,65 SD 2.775,68; p = 0,013), que mostrou ser a melhor estratégia para a disposição em pagar até US\$ 21.500. A Razão de Custo Efetividade Incremental (RCEI) foi de US\$ 19.770,04 (dominado a US\$ 165.661,50) para o MMD-SC e US\$ 40.473,84 (dominado a US\$ 264.906,50) para o MMD-Outro, comparado ao DFC.

DFC foi a escolha ideal entre os esquemas disponíveis no Brasil durante o período avaliado.

Descritores: Custo-efetividade; Terapia Antirretroviral de Alta Atividade; Dose fixa combinada; Brasil

5.1 Introdução

O Brasil foi o primeiro país em desenvolvimento a fornecer acesso universal à saúde a pessoas que vivem com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). [1] No mesmo ano de seu lançamento mundial, em 1996, a Terapia Antirretroviral combinada (TARV) foi disponibilizada para indivíduos com HIV por meio do Sistema Único de Saúde (SUS). Desde então, o número de pessoas que utilizam a TARV aumentou de 36.000 em 1997 para 498.000 em 2016, com os custos do tratamento subindo de US\$ 224 milhões para mais de US\$ 500 milhões no mesmo período. [2, 3]¹⁵⁷

Ao longo dos anos, estratégias para aumentar o acesso ao diagnóstico e o tratamento precoce, independentemente do comprometimento imunológico, foram importantes para controlar a disseminação da infecção e aumentar o acesso à TARV. No entanto, os custos associados desafiam a sustentabilidade da Política Nacional de acesso à TARV à medida que o número de pacientes tratados e a sobrevivência aumentam; medicamentos novos, de segunda e terceira linha com alto custo são incorporados no sistema; a dificuldade de desincorporar medicamentos e a judicialização da saúde aumentam. [4–6]

Além da terapia farmacológica, os indivíduos têm acesso a uma variedade de serviços para prevenção e tratamento, incluindo atendimento ambulatorial e hospitalar, exames laboratoriais e dispositivos médicos, como preservativos. No entanto, estudos avaliando o custo do tratamento do HIV relataram a TARV como responsável pela maior parte dos custos, entre 56% e 67% dos custos ambulatoriais no Brasil [7] e entre 59% e 80% globalmente. [8-12] Por outro lado, a TARV reduz a progressão da doença e a incidência de infecções oportunistas, reduzindo os custos com futuras hospitalizações [13], uso de serviços [14] e também gerando economias em longo prazo para os sistemas de saúde. [14, 15]

Existem 21 medicamentos diferentes disponíveis em 38 formas farmacêuticas para controlar o vírus HIV no Brasil, incluindo o medicamento em Dose Fixa Combinada (DFC) contendo tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina e efavirenz. [16] Em todo o mundo, esquemas em DFC demonstraram ser uma abordagem custo-efetiva como terapia de primeira linha em comparação com Múltiplos Medicamentos e Doses (MMD) [17-21], mas esses resultados podem ser sensíveis à disponibilidade de formulações genéricas. Alguns estudos mostraram

¹⁵⁷Governo Federal. In: *Portal da Transparência: Gastos diretos do Governopor ação*. Exercício de 2016. Disponível em: <<http://www.transparencia.gov.br/PortalComprasDiretas>> Acesso em: 03/03/2017.

que, apesar da inconveniência de uma maior carga de comprimidos, esquemas em MMD podem ser mais custo-efetivos quando formulações genéricas são utilizadas. [22, 23]

Apesar do alto investimento em medicamentos para o HIV, pouco se sabe sobre a relação de custo-efetividade desses esquemas no contexto brasileiro. Além disso, estudos anteriores avaliando DFC não incluíram a atual formulação disponível no Brasil e a maioria dos estudos foi desenvolvida usando dados de ensaios clínicos, que podem apresentar resultados diferentes do mundo real devido a critérios restritos de inclusão, ambiente controlado e tempo de seguimento. [17–23]

Portanto, neste estudo foi realizada uma análise de custo-efetividade de esquemas antirretrovirais a partir de uma coorte de pacientes que iniciam a TARV no Brasil para informar gestores e formuladores de políticas de saúde.

5.2 Métodos

Foi realizada uma análise de custo-efetividade a partir de uma coorte prospectiva não concorrente conduzida em um serviço de referência que presta assistência hospitalar e ambulatorial em HIV/aids em Belo Horizonte, Brasil. Os detalhes dessa coorte foram descritos previamente. [24]

Resumidamente, os pacientes foram identificados no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos – Siclom e nas fichas de notificação de HIV/aids emitidas pelo serviço de saúde. Apenas pacientes sem uso prévio de TARV, iniciando a terapia entre janeiro de 2014 e dezembro de 2015, com idade igual ou superior a 16 anos e com pelo menos uma consulta ambulatorial no serviço de saúde após o início da TARV, foram incluídos.

A data de entrada na coorte correspondeu ao primeiro registro de dispensação da TARV no Siclom para aqueles que iniciaram o tratamento em nível ambulatorial e o dia da prescrição da TARV registrada no prontuário clínico do paciente para aqueles que iniciaram o tratamento internados. O período de acompanhamento foi de 12 meses após a data de entrada.

Para esta análise, os indivíduos foram comparados de acordo com o tratamento atribuído usando tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina e efavirenz em DFC, esta mesma combinação em MMD (MMD-MC) ou diferentes agentes antirretrovirais em MMD (MMD-Outro).

Fonte de dados

As seguintes variáveis foram coletadas em prontuários clínicos e bancos de dados eletrônicos como Siclom e o Sistema de Controle de Exame Laboratorial (SISCEL) por pesquisadores treinados (i) sociodemográficas: sexo, idade, nível de escolaridade, raça/cor, estado civil, trabalho (ii) clínicas/laboratoriais: categoria de risco/exposição, carga viral (CV), contagem de linfócitos T CD4+ (LT-CD4+), sintomas definidores de aids, tempo de diagnóstico, hospitalização prévia, local de início de tratamento (iii) comportamentais e de estilo de vida: tabagismo, consumo de álcool e uso de drogas ilícitas ao longo da vida (iv) relacionados à TARV: antiretrovirais utilizados, registro de reações adversas a medicamentos e adesão à TARV (v) uso de recursos durante o acompanhamento: consultas, hospitalizações, exames laboratoriais, medicamentos prescritos.

As variáveis foram categorizadas da seguinte maneira: estado civil (união estável/casado ou solteiro/divorciado/viúvo), nível de escolaridade (≤ 8 anos de estudo ou 9 ou mais anos de estudo), CV (≤ 100.000 ou > 100.000 cópias/ml), contagem de LT-CD4+ (≤ 200 , $201-499$ ou ≥ 500 células/mm³). Sintomas definidores de aids foram classificados de acordo com os critérios do *Centers for Disease Control and Prevention* [25], e agrupados em sintomas de aids ou não-aids.

A troca de TARV foi definida como a substituição de um princípio ativo inicialmente prescrito por outro, segundo registrado no Siclom. A ocorrência de eventos adversos (um ou mais) e a não-adesão à TARV foram coletadas do prontuário clínico dos pacientes, conforme registrado pelos profissionais de saúde. Pacientes sem registro de não-adesão foram considerados aderentes.

As consultas ambulatoriais durante o acompanhamento foram classificadas como consultas especializadas em doenças infecciosas no ambulatório, no hospital-dia, em assistência domiciliar, ou outras consultas especializadas. As internações iniciadas no mesmo dia ou após a data de entrada na coorte foram avaliadas por número e duração. A duração total foi calculada como a soma das diferenças nas datas de alta e de entrada para cada episódio de internação dos pacientes. Outros medicamentos não-TARV foram classificados pelo princípio ativo e classificamos de acordo com a *Anatomical Therapeutic Chemical Classification* da Organização Mundial da Saúde. [26]

Efetividade

A efetividade terapêutica foi definida como a proporção de indivíduos que atingiram a supressão viral (CV plasmática <50 cópias/ml) aos 12 meses com uma tolerância de três meses na data da realização do teste para reduzir os dados faltantes. Os dados foram coletados no SISCEL ou, na sua ausência, no prontuário clínico dos pacientes. Os participantes foram avaliados de acordo com o primeiro tratamento prescrito (intenção de tratar), e os dados faltantes foram considerados como falha (CV ≥ 50 cópias/ml). A análise de sensibilidade da efetividade foi realizada por análise de regressão logística múltipla ajustando por variáveis desbalanceadas entre os grupos no início do tratamento ($p < 0,10$).

Custos

A análise dos custos adotou a perspectiva do Sistema Único de Saúde e incluiu o uso de recursos médicos diretos no período de seguimento, independentemente de estar relacionado à doença ou à intervenção. [27] Estes incluíram consultas ambulatoriais, hospitalizações, uso de TARV, medicamentos não-TARV e exames laboratoriais. Os custos foram atribuídos ao tratamento inicial, independentemente de os pacientes terem descontinuado ou trocado de terapia.

O custo da TARV foi calculado a partir do preço unitário de compra pelo Ministério da Saúde e custo de cada dispensação durante o período de acompanhamento. Os custos dos outros medicamentos foram calculados a partir das doses diárias utilizadas pelos participantes, da duração do tratamento e do preço unitário de compra pelo Estado de Minas Gerais ou pelo Ministério da Saúde, e foram atribuídos à data em que o tratamento foi prescrito. Os custos unitários de procedimentos, exames laboratoriais e consultas médicas corresponderam às tarifas nacionais do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e multiplicadas pelo número de vezes que esses serviços ou procedimentos foram utilizados. Os custos de hospitalização foram calculados pela soma do custo de cada episódio, de acordo com o espelho da Autorização de Internação Hospitalar registrada nos prontuários clínicos dos pacientes.

A partir desses dados, foram calculados o gasto total de cada grupo, bem como o gasto médio por indivíduo e seu respectivo desvio padrão. Os custos totais foram ajustados para dados censurados usando o estimador *Inverse Probability Weighting* dividido em subintervalos

mensais. [28] A censura foi definida como perda de acompanhamento durante o período não decorrente de óbito, sendo avaliada considerando as datas das consultas médicas, internações e dispensações de TARV.

Todos os preços unitários foram coletados no período de março a junho de 2018 e estão disponíveis no material suplementar, exceto os custos das internações, que foram coletados no mês/ano dos episódios de internação e inflacionados para maio de 2018 utilizando o Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo - IPCA. [29] Os custos foram calculados em moeda nacional (real brasileiro [BRL]) e convertidos para dólares americanos [USD] usando o fator de conversão Paridade de poder de compra do Banco Mundial em 2016 (1 USD = 1,996 BRL).

Custo-efetividade

A relação de custo-efetividade foi calculada dividindo os custos diretos médios ajustados do tratamento e a probabilidade média de atingir supressão viral após 12 meses de tratamento em cada grupo. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi calculada utilizando-se o grupo DFC como referência. A análise de sensibilidade foi realizada variando as estimativas de acordo com os intervalos de confiança inferior e superior de custo e de eficácia ajustados.

Análise estatística

A distribuição das características entre os grupos foi apresentada por frequências, medidas de tendência central e variabilidade, e comparadas pelos testes χ^2 e T de student. As diferenças nos custos médios foram avaliadas pelo teste T de student. O intervalo de confiança de 95% (IC 95%) das diferenças entre grupos foi calculado por *bootstrapping* não paramétrico com 1.000 reamostras. [28] Todas as análises estatísticas consideraram o nível de significância de 5% e foram realizadas usando o programa R Foundation for Statistical Computing 3.4.4 (R Core Team 2017, Viena, Áustria). A análise de custo-efetividade foi realizada usando o pacote 'BCEA'. [30]

Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil (CAAE 31192914.3.0000.5149) e do serviço de saúde participante (CAAE 31192914.3.3004.5124).

5.3 Resultados

Um total de 1.249 indivíduos foram identificados, dos quais 440 eram elegíveis para este estudo. Os principais motivos de exclusão foram uso prévio de TARV (n = 390, 31,2%), seguimento em outro serviço de saúde (n = 282, 22,6%) e internação sem seguimento ambulatorial (n = 107, 8,6%).

Dos participantes, 185 iniciaram esquemas em DFC (42,0%), 189 (43,0%) MMD-MC e 66 (15,0%) MMD-Outro. Em relação às classes terapêuticas, os indivíduos fizeram uso da terapia de base contendo dois Inibidores da Transcriptase Reversa de Nucleosídeos/Nucleotídeos (ITRN/ITRNT), principalmente tenofovir disoproxil fumarato e lamivudina (92,5%). Todos os pacientes em DFC e MMD-MC utilizaram como terceiro agente o medicamento efavirenz, da classe dos Inibidores da Transcriptase Reversa Não análogos de Nucleosídeos (ITRNN). No grupo MMD-Outro, 51,5% associaram o esquema de base aos Inibidores da Protease (IP), principalmente o atazanavir potencializado com ritonavir, e 47,0% com algum ITRNN. A distribuição dos esquemas de TARV iniciais entre os grupos está disponível na Tabela suplementar 1.

Características de coorte

A média de idade dos indivíduos foi de 37,8 (DP 11,5) anos, sendo a maioria do sexo masculino (74,3%), pardos (62,5%), com oito anos ou menos de escolaridade (52,6%), solteiros, divorciados ou viúvos (70,8 %) e trabalhando (55,2%) no início do tratamento. A principal categoria de exposição de risco foi Homens que fazem Sexo com Homens (HSH) (36,7%), seguidos por homens heterossexuais (36,1%). Uma elevada proporção de indivíduos iniciou tratamento com imunossupressão avançada, com LT-CD4+ < 200 células/mm³ (44,6%) e sintomas definidores de aids (45,7%). O uso de substâncias ao longo da vida também foi elevado, com 62,8% fumando tabaco, 82,9% expostos ao álcool e 44,2% a alguma droga ilícita. A distribuição de acordo com cada grupo foi descrita na Tabela 5.

Tabela 5: Características dos pacientes incluídos no estudo no início do tratamento, segundo esquema antirretroviral. Belo Horizonte, 2015 (N = 440).

Características	DFC (n =185) n (%)	MMD-MC (n =189) n (%)	MMD-Outro (n =66) n (%)	Valor de p
Sociodemográficas				
Sexo (masculino)	142 (76,8)	139 (73,5)	46 (69,7)	0,503
Idade (media, DP)	37,7 (11,6)	36,9 (10,9)	40,8 (12,7)	0,056
Escolaridade (anos de estudo)				0,045
9+	97 (59,9)	71 (46,4)	26 (48,1)	
≤ 8	65 (40,1)	82 (53,6)	28 (51,9)	
Raça/cor				0,043
Branca	47 (25,7)	30 (16,1)	8 (12,1)	
Preta	37 (20,2)	29 (15,6)	11 (16,7)	
Amarela	0 (0,00)	1 (0,54)	0 (0,00)	
Parda	99 (54,1)	126 (67,7)	47 (71,2)	
Estado civil				0,781
Casado/união estável	54 (29,3)	57 (30,3)	17 (25,8)	
Divorciado/solteiro/viúvo	130 (70,7)	131 (69,7)	49 (74,2)	
Trabalho (sim)	90 (54,2)	108 (60,3)	26 (42,6)	0,053
Clínicas/Laboratoriais				
Categoria risco/exposição				0,006
Mulheres heterossexuais	36 (23,2)	47 (26,9)	17 (29,8)	
Homens heterossexuais	56 (36,1)	48 (27,4)	28 (49,1)	
HSH	57 (36,8)	76 (43,4)	9 (15,8)	
Drogas injetáveis/outros	6 (3,87)	4 (2,29)	3 (5,26)	
Carga Viral (cópias/ml)				0,131
≤ 100.000	88 (63,3)	72 (56,2)	19 (46,3)	
> 100.000	51 (36,7)	56 (43,8)	22 (53,7)	
LT-CD4 ⁺ (células/mm ³)				0,130
≥ 500	33 (24,4)	35 (25,5)	9 (20,5)	
201 e 499	37 (27,4)	51 (37,2)	10 (22,7)	
≤ 200	65 (48,1)	51 (37,2)	25 (56,8)	
Condição clínica ¶				0,887
Sem aids (A/B)	103 (55,7)	101 (53,4)	35 (53,0)	
Com aids(C)	82 (44,3)	88 (46,6)	31 (47,0)	
Tempo desde o diagnóstico				0,090
≤ 60 dias	108 (58,4)	89 (47,1)	34 (51,5)	
> 60 dias	77 (41,6)	100 (52,9)	32 (48,5)	
Internações no ano anterior (sim)	81 (43,8)	90 (47,6)	37 (56,1)	0,228
Local de início da TARV				0,216
Ambulatório	126 (68,1)	116 (61,4)	38 (57,6)	
Internação	59 (31,9)	73 (38,6)	28 (42,4)	
Comportamentais e hábitos de vida				
Tabagismo (sim)	98 (61,6)	89 (62,7)	36 (66,7)	0,803
Uso de álcool (sim)	136 (82,9)	102 (76,1)	50 (87,7)	0,125
Uso de drogas ilícitas (sim)	76 (48,1)	52 (43,7)	14 (31,8)	0,156

DFC: Dose fixa combinada contendo tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina e efavirenz; LT-CD4⁺: Linfócitos T-CD4⁺; MMD-MC: Múltiplos medicamentos e doses na mesma combinação que o dose fixa combinada; MMD-Outro: Múltiplos medicamentos e doses contendo diferentes antirretrovirais que o dose fixa combinada; TARV: Terapia antirretroviral

¶Classificação clínica segundo os critérios do *Centers for Disease Control and Prevention* adaptados: A: Assintomático, B: Sintomático, C: Sintomas definidores de aids.

Efetividade

O tempo médio de seguimento foi de 11,0 (DP 2,6) meses. A efetividade global foi de 64,3% (n = 283) [IC 95% 59,8-68,8%], sem diferenças entre os grupos nos dois cenários avaliados (Tabela 6). Essa análise foi realizada de acordo com a intenção de tratar, com proporção semelhante de dados faltantes entre os grupos (24,9%, 21,7% e 19,7% para DFC, MMD-MC e MMD-Outro, respectivamente, p = 0,625).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à adesão, número e duração de internações e óbitos, apesar da menor proporção de eventos adversos e troca entre participantes do grupo DFC (p < 0,001) (Tabela 6). Das 105 trocas de TARV, 69 (65,7%) foram para um esquema contendo IP, correspondendo a 71,4% (n = 20) das trocas no grupo DFC, 68,2% (n = 30) no MMD-MC e 57,6% (n = 19) no grupo MMD-Outro.

Tabela 6: Desfechos avaliados durante os 12 meses de acompanhamento. Belo Horizonte, 2015 (N = 440).

Desfecho	DFC (n = 185) n (%)	MMD-MC (n = 189) n (%)	MMD-Outro (n = 66) n (%)	Valor de p
Troca de ARV durante o acompanhamento, n (%)	28 (15,1)	44 (23,3)	33 (50,0)	<0,001
Reação adversa à TARV, n (%)	65 (35,1)	122 (64,6)	37 (56,1)	<0,001
Adesão à TARV, n (%)	140 (75,7)	136 (72,0)	47 (71,2)	0,652
Internações, n (%)	39 (21,1)	26 (13,8)	16 (24,2)	0,078
Duração média das internações, dias (DP)	5,6 (16,4)	4,4 (16,2)	9,3 (22,1)	0,142
Morte, n (%)	5 (2,7)	3 (1,6)	3 (4,6)	0,317
Censura, n (%)	34 (18,4)	32 (16,9)	5 (7,58)	0,114
Tempo médio de acompanhamento, meses (SD)	10,8 (2,9)	11,0 (2,5)	11,4 (2,1)	0,233
Efetividade				
Cenário base, % (95% IC)	62,7 (55,7; 69,7)	65,1 (58,2; 71,9)	66,6 (55,0; 78,3)	0,812
Efetividade ajustada [¶] , % (95% IC)	61,8 (59,6; 64,0)	65,1 (63,4; 66,8)	65,9 (61,4; 70,4)	0,437

ARV: Antirretroviral; DFC: Dose fixa combinada contendo tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina e efavirenz; DP: Desvio-padrão; IC 95%: Intervalo de Condição 95%; MMD-MC: Múltiplos medicamentos e doses na mesma combinação que o dose fixa combinada; MMD-Outro: Múltiplos medicamentos e doses contendo diferentes antirretrovirais que o dose fixa combinada; TARV: Terapia antirretroviral

[¶] Ajustada por idade, escolaridade, raça/cor, trabalho, categoria de risco/exposição, tempo de diagnóstico.

Custos

O custo total foi de US\$ 652.765,80 e, após o ajuste para censura/morte, US\$ 679.417,90, com um custo médio de US\$ 1.544,13 (DP 3.803,46) por indivíduo ao ano. A distribuição dos custos nas categorias revelou elevado impacto dos medicamentos não-TARV e da TARV, que representaram 42% (38,2 a 48,9% entre os grupos) e 31% (18,9 a 38% entre grupos) dos custos totais, respectivamente (Gráfico suplementar 1).

Os medicamentos prescritos eram, em sua maioria, agentes anti-infecciosos para uso sistêmico, utilizados por 80,7% dos indivíduos e representando 43,7% do total de prescrições e 81,0% do gasto com medicamentos não-TARV. Os antibacterianos foram responsáveis por 6,9% dos gastos (US\$ 19.147,94), e os principais agentes prescritos foram o sulfametoxazol-trimetoprim (12,2%), a azitromicina (6,0%) e a benzilpenicilina (2,7%). No entanto, o impacto nos custos deveu-se, principalmente, ao antimicótico sistêmico anfotericina B (61,0%, US\$ 168.573,20), responsável por 0,6% das prescrições. O custo total e médio por indivíduo de acordo com o grupo ATC pode ser visualizado na Tabela suplementar 2.

O custo médio dos cuidados em saúde após 12 meses de acompanhamento foi inferior no grupo que utilizou DFC, impulsionado por uma menor utilização de consultas especializadas ($p = 0,028$), exames de LT-CD4+ ($p = 0,023$) e outros exames laboratoriais ($p = 0,018$). Bem como pelo menor custo da TARV, apesar de não haver diferenças no número de dispensações entre os grupos ($p = 0,176$) (Tabela 7).

Tabela 7: Uso de recursos em saúde e custo total médio após 12 meses de acompanhamento, segundo a terapia antirretroviral. Belo Horizonte, 2015 (N = 440).

Item	DFC (n =185)		MMD-MC (n =189)		MMD-Outro (n =66)		Valor de p*
	Nº médio (DP)	Custo médio (US\$) (DP)	Nº médio (DP)	Custo médio (US\$) (DP)	Nº médio (DP)	Custo médio (US\$) (DP)	
Consultas							
Ambulatório	3,28 (2,38)	16,41 (11,94)	3,88 (3,12)	19,43 (15,61)	3,74 (3,01)	18,75 (15,08)	0,108
Assistência domiciliar e terapêutica	0,13 (1,35)	1,19 (12,36)	0,30 (1,76)	2,72 (16,14)	0,33 (1,56)	3,05 (14,32)	0,503
Hospital-dia	2,08 (3,45)	24,45 (40,47)	2,06 (3,61)	24,24 (42,37)	2,09 (3,38)	24,57 (39,68)	0,998
Outros especialistas	0,59 (1,24)	2,98 (6,21)	0,85 (1,71)	4,27 (8,55)	1,24 (2,67)	6,22 (13,36)	0,028
Exames laboratoriais							
LT-CD4 ⁺	2,22 (1,49)	16,70 (11,16)	2,66 (1,55)	20,00 (11,63)	2,47 (1,70)	18,56 (12,80)	0,023
Carga viral	3,03 (1,74)	27,30 (15,72)	3,19 (1,77)	28,77 (15,94)	3,05 (1,88)	27,46 (17,00)	0,649
Genotipagem	0,02 (0,13)	4,62 (36,11)	0,05 (0,21)	13,58 (60,88)	0,02 (0,12)	4,32 (35,10)	0,152
Outros	47,74 (45,96)	77,74 (70,63)	57,11 (73,02)	89,30 (103,15)	76,79 (112,75)	114,11 (145,45)	0,038
Internações**							
Episódios	0,28 (0,60)	229,90 (661,89)	0,20 (0,55)	158,87 (617,62)	0,30 (0,61)	303,30 (894,47)	0,305
Medicamentos							
Dispensações de TARV	8,74 (3,38)	196,18 (313,37)	9,31 (3,05)	571,63 (589,91)	9,32 (3,02)	855,13 (537,77)	<0,001
Medicamentos não-TARV	3,78 (3,69)	442,20 (2,331,56)	5,19 (4,48)	574,46 (3,209,48)	5,98 (3,94)	1,305,68 (5,702,02)	0,201
Custo total[‡] (\$)							
Média (DP)	1,039,66 (2,594,83)		1.503,07 (3,397,15)		2.671,96 (6.263,10)		0,009
Média ajustada(DP) [¶]	1,101,65 (2,775,68)		1.571,51 (3,453,28)		2.706,02 (6.282,73)		0,013

DFC: Dose fixa combinada contendo tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina e efavirenz; DP: Desvio-padrão; IC 95%: Intervalo de Condição 95%; LT-CD4⁺:Linfócito T CD4+; MMD-MC: Múltiplos medicamentos e doses na mesma combinação que o dose fixa combinada; MMD-Outro: Múltiplos medicamentos e doses contendo diferentes antirretrovirais que o dose fixa combinada; TARV: Terapia antirretroviral

*Para comparações de custo

** Valores de internação faltantes para sete casos: Cinco no grupo MMD-MC e dois no grupo MMD-Outro

[¶] Ajustado pelo estimador *Inverse Probability Weighting*

[‡]Taxa de conversão: 1 US\$ = R\$ 1,996

Custo-efetividade

Menor relação custo-efetividade foi observada para o grupo DFC, seguido pelos grupos MMD-MC e MMD-Outro. A RCEI obtida após o ajuste da efetividade por diferenças na linha de base foi menor que a RCEI obtida no cenário base, com a mesma tendência nos resultados (Tabela 8). O plano de custo-efetividade evidenciou que os grupos MMD-SC e MMD-Outro possuem custos em saúde mais elevados que o DFC e pouco mais efetivos, com uma maior incerteza de benefícios no eixo de efetividade (Figura 5A). A curva de aceitabilidade de custo-efetividade mostrou que o esquema em DFC é a escolha ideal para a disposição a pagar de até US\$ 21.500 (Figura 5B).

Tabela 8: Análise de custo-efetividade após 12 meses de acompanhamento. Belo Horizonte, 2015 (N = 440).

Grupo	C* [†]	E	C/E (95% IC)	Δ C (95% IC)	Δ E (95% IC)	RCEI (95% IC)
Cenário de base						
DFC	1.101,65	0,627	1.756,94 (1.178,01;2.461,29)			
MMD-MC	1.571,51	0,651	2.414,76 (1.788,09; 3.288,55)	469,86 (-112,81; 1.127,06)	0,024 (-0,073;0,119)	19.770,04 (-140.369,30; 165.661,50)
MMD-Outro	2.706,02	0,668	4.059,02 (2.202,30; 7.083,84)	1.604,37 (291,03; 3.464,50)	0,039 (-0,095; 0,169)	40.473,84 (-272.859,5;264.906,50)
Análise de sensibilidade ajustada**						
DFC	979,09	0,618	1.584,57 (1.122,80;2.158,88)			
MMD-MC	1.418,15	0,651	2.177,88 (1.626,22;2.816,35)	439,07 (-72,49; 921,70)	0,033 (0,004; 0,061)	13.194,49 (-4.143,29; 99.373,25)
MMD-Outro	3.143,58	0,659	4.769,57 (2.185,58; 8.367,49)	2.164,49 (370,39; 4.551,42)	0,041 (-0,008; 0,089)	52.530,28 (-138.514,70; 436.062,30)

C: Custo (US\$)

IC: Intervalo de confiança

DFC: Dose fixa combinada contendo tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina e efavirenz;

E: Efetividade

MMD-MC: Múltiplos medicamentos e doses na mesma combinação que o dose fixa combinada;

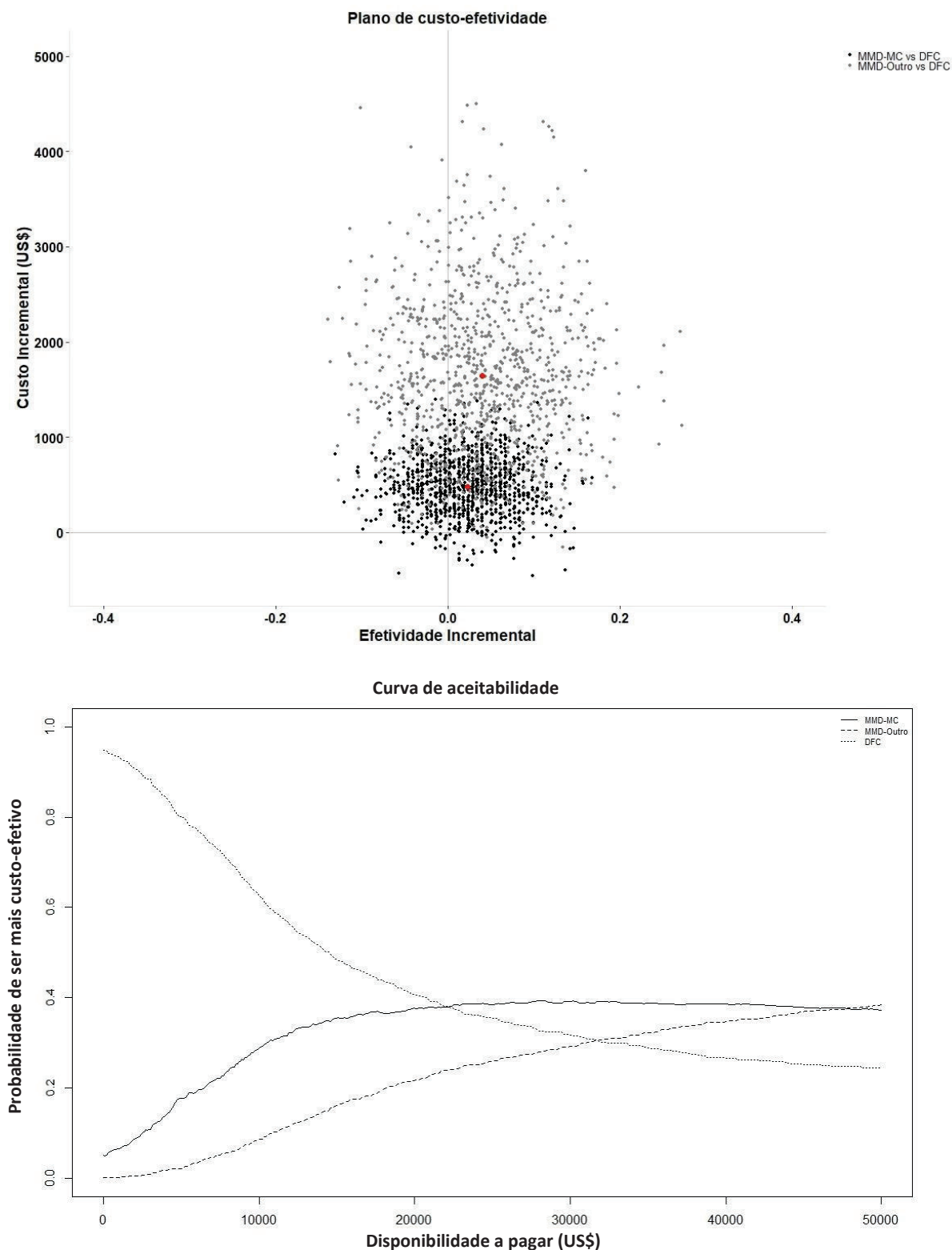
MMD-Outro: Múltiplos medicamentos e doses contendo diferentes antirretrovirais que o dose fixa combinada;

RCEI: Razão de Custo-Efetividade Incremental = $\Delta C/\Delta E$ † Ajustado pelo estimador *Inverse Probability Weighting*

‡ Taxa de conversão: 1 US\$ = R\$ 1,996

** Custo e efetividade ajustados por idade, escolaridade, raça/cor, trabalho, categoria de risco/exposição, tempo de diagnóstico.

Figura 5: Resultados da análise de custo-efetividade.



DFC: Dose fixa combinada contendo tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina e efavirenz; MMD-MC: Múltiplos medicamentos e doses na mesma combinação que o dose fixa combinada; MMD-Outro: Múltiplos medicamentos e doses contendo diferentes antirretrovirais que o dose fixa combinada. Taxa de conversão: 1 US\$ = R\$ 1,996

5.4 Discussão

Este estudo de custo-efetividade realizado a partir de uma coorte prospectiva não concorrente identificou o medicamento em DFC genérico contendo tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina e efavirenz como o esquema mais custo-efetivo e estratégia ideal a ser adotada para indivíduos iniciando terapia antirretroviral em uma metrópole no Brasil sob uma disponibilidade a pagar de até US\$ 21.500.

Não houve diferenças na proporção de pacientes que atingiram a supressão viral no final do acompanhamento usando a abordagem de intenção de tratar. Em uma análise anterior com o uso de imputação múltipla para dados faltantes, os autores também não encontraram diferenças entre os grupos após 12 meses de acompanhamento. [24] A simplificação do tratamento aumenta a adesão, com impactos positivos na eficácia, como mostram estudos anteriores realizados em todo o mundo. [31] Apesar de uma tendência de maior adesão entre indivíduos do grupo que recebeu DFC, não foi observada uma maior efetividade nesse grupo após doze meses de acompanhamento.

Portanto, a menor relação de custo-efetividade deveu-se ao menor custo médio apresentado por esse grupo. Entre as categorias de custos, a maior diferença foi observada no custo da TARV, atribuído não somente ao menor custo do esquema em DFC, mas também à menor taxa de troca observada nesse grupo, pois os esquemas contendo IP, utilizados como segunda linha, são também mais onerosos.

A comparabilidade dos resultados deste estudo com a literatura é prejudicada pela diferença na composição dos esquemas antirretrovirais disponíveis internacionalmente. Estudos similares envolveram o uso do DFC de marca Atripla[®], que contém tenofovir, emtricitabina e efavirenz. A emtricitabina e a lamivudina são amplamente utilizadas e consideradas equivalentes pelas Diretrizes da Organização Mundial de Saúde [32], a partir de uma metanálise envolvendo 15 ensaios clínicos, dos quais três deles comparam grupos com a mesma composição de base. [33] No entanto, outros estudos com menor rigor metodológico ou menor tamanho de amostra relataram superioridade de esquemas incluindo a emtricitabina. [34, 35]

Walensky *et al.*, 2013 [23] conduziram uma análise de custo-utilidade por microsimulação comparando o DFC Atripla[®] com o MMD contendo tenofovir, lamivudina e efavirenz. Os autores assumiram uma maior taxa de adesão para o DFC e uma maior eficácia dos

tratamentos de primeira e segunda linha neste grupo, devido às diferenças entre emtricitabina e lamivudina. Mesmo após adotar essa abordagem conservadora, os autores relataram que a terapia em MMD é mais custo-efetiva, destacando uma economia de US\$ 920 milhões no primeiro ano, se todos os indivíduos iniciassem a terapia em MMD, que custava em média 75% menos do que o medicamento de marca em DFC. No entanto, a análise limitou-se aos custos de medicamentos e exames laboratoriais.

Por outro lado, outro estudo de custo-utilidade [36] considerando internações, consultas, exames ambulatoriais e custos com medicamentos, sob a perspectiva italiana, reportou que o DFC Atripla[®] era a escolha mais custo-efetiva, seguido pelo MMD tenofovir, lamivudina e efavirenz. Nesse caso, a diferença deveu-se a anos de vida ajustados pela qualidade obtidos com o DFC.

Além da evidência de modelos econômicos baseados em ensaios clínicos, um estudo [22] usando evidências do mundo real, comparou o DFC Atripla[®] ao MMD contendo exatamente a mesma combinação de princípios ativos. Assim como no presente estudo, não houve diferenças na efetividade entre o DFC e o MMD-MC. No entanto, uma menor relação de custo-efetividade foi alcançada com a MMD-MC devido às diferenças de custos. No Brasil, onde o DFC genérico custa 80% menos do que o MMD-MC genérico, já era esperado que a terapia com o DFC fosse mais econômica.

O DFC foi implementado como terapia preferencial de primeira linha no Brasil em março de 2015 e foi substituído pela MMD contendo tenofovir/lamivudina e dolutegravir em janeiro de 2017. A alteração foi baseada em evidências de maior efetividade [37] para dolutegravir comparado ao efavirenz, alta barreira à resistência viral e menores taxas de eventos adversos. [16] No entanto, assim como no caso do DFC, as evidências de estudos internacionais sobre o dolutegravir baseiam-se em uma terapia de base diferente (abacavir/lamivudina), destacando a necessidade de estudos nacionais comparando esses esquemas.

Em uma análise transversal comparando ambos os tratamentos, os autores verificaram uma menor taxa de eventos adversos com tenofovir/lamivudina + dolutegravir em comparação com o DFC [38]. Mas a extensão em que esta diferença afeta a efetividade e os custos do cuidado em saúde ainda é desconhecida. Enquanto isso, mesmo depois de aplicar um desconto para ser incorporado no SUS como tratamento de primeira linha, o custo mensal da TARV com o novo esquema custa quase 10 vezes mais que o esquema em DFC genérico disponível no Brasil (US\$84,98 *versus* US\$ 11,48), com uma maior quantidade de comprimidos. Estudos

anteriores avaliando o dolutegravir em MMD relataram resultados conflitantes. Nos Estados Unidos, este esquema não demonstrou ser uma estratégia custo-efetiva em comparação com o DFC Atripla[®] [40], enquanto no Canadá mostrou custos mais baixos e maior efetividade [41], mas com elevada razão de custo-utilidade incremental (US\$44.604/AVAQ) quando comparado a formulações genéricas.

No Brasil, o Comitê Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) tem o papel de assessorar o Ministério da Saúde no processo de listagem de novas tecnologias no SUS. A CONITEC não adota um limite explícito de custo-efetividade e as decisões baseiam-se em cada cenário. No entanto, outras agências sugeriram parâmetros para o Brasil que variam de US\$ 3.210 a US\$ 11.401 por anos de vida ajustados por qualidade [42], nos quais o novo esquema deveria ser comparado ao DFC genérico atualmente disponível.

Este estudo possui as seguintes limitações: os dados de custo de sete hospitalizações estavam faltando para cinco pacientes do grupo MMD-MC e dois do MMD-Outro, possivelmente diminuindo o custo médio das internações nesses grupos. No entanto, é improvável que altere a direção dos resultados, já que a análise de incerteza foi realizada por *bootstrapping*. Outra limitação refere-se à inclusão de pacientes de apenas um serviço de referência, representando o custo de um único provedor e limitando a generalização dos resultados ao país. Além disso, o acompanhamento foi curto para capturar todos os impactos relevantes da terapia, e projeções usando modelagem devem ser conduzidas, incluindo outros esquemas terapêuticos disponíveis atualmente no Brasil. No entanto, como foi conduzido a partir de uma coorte, a precisão dos resultados é maior do que a obtida com a modelagem econômica.

5.5 Conclusão

O esquema genérico de comprimido único disponível no Brasil contendo tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina e efavirenz foi identificado como o mais custo-efetivo em comparação com esquemas de múltiplos medicamentos e doses na mesma combinação ou contendo outros antirretrovirais. Mostrou ser a estratégia ideal para os indivíduos que iniciaram a terapia antirretroviral sob a disposição a pagar de até 21.500 dólares. Novos esquemas lançados devem ser comparados a esta estratégia para serem listados como terapia preferencial de primeira linha.

Financiamento

O estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (CDS - APQ-03938-16). JOC é bolsista da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior e recebeu bolsa de pesquisadora visitante do governo Australiano (*Endeavour Research Fellowship - Australian Government Department of Education and Training*). FAA é bolsista de produtividade do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

Agradecimentos

Os autores agradecem o auxílio financeiro das agências de fomento Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Australian Government Department of Education and Training, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais-FAPEMIG, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq.

Referências

1. Hallal R, Ravasi G, Kuchenbecker R, et al (2010) O acesso universal ao tratamento antirretroviral no Brasil. *Rev Tempus Actas em Saúde Coletiva* 4:53–65
2. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST Aids e Hepatites Virais. (2017) Relatório de Monitoramento Clínico do HIV. Brasília - DF
3. Greco DB, Simão M (2007) Brazilian policy of universal access to AIDS treatment: sustainability challenges and perspectives. *AIDS* 21 Suppl 4:S37-45 . doi: 10.1097/01.aids.0000279705.24428.a3
4. do Lago RF, Costa N. R (2009) Antiretroviral manufacturers and the challenge of universal access to drugs through the Brazilian National STD/AIDS Program. *Cad Saude Publica* 25:2273–2284
5. Chaves GC, Hasenclever L, Osorio-de-Castro CG, Oliveira MA (2015) Strategies for price reduction of HIV medicines under a monopoly situation in Brazil. *Rev Saude Publica* 49: . doi: 10.1590/S0034-8910.2015049005459
6. Luo J, Oliveira MA, Ramos MB, et al (2014) Antiretroviral drug expenditure, pricing and judicial demand: an analysis of federal procurement data in Brazil from 2004–2011. *BMC Public Health* 14:367 . doi: 10.1186/1471-2458-14-367
7. Sarti FM, Nishijima M, Campino ACC, Cyrillo DC A comparative analysis of outpatient costs in HIV treatment programs. *Rev Assoc Med Bras* 58:561–7
8. Brogan AJ, Talbird SE, Cohen C (2011) Cost-effectiveness of nucleoside reverse transcriptase inhibitor pairs in efavirenz-based regimens for treatment-naïve adults with HIV infection in the United States. *Value Health* 14:657–64 . doi: 10.1016/j.jval.2011.01.009
9. Rizzardini G, Restelli U, Bonfanti P, et al (2011) The Cost of HIV Disease in Northern Italy: The Payer’s Perspective. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 57:211–217 . doi: 10.1097/QAI.0b013e31821fdee2
10. Sloan CE, Champenois K, Choisy P, et al (2012) Newer drugs and earlier treatment. *AIDS* 26:45–56 . doi: 10.1097/QAD.0b013e32834dce6e
11. Brennan A, Jackson A, Horgan M, et al (2015) Resource utilisation and cost of ambulatory HIV care in a regional HIV centre in Ireland: a micro-costing study. *BMC Health Serv Res* 15:139 . doi: 10.1186/s12913-015-0816-1

12. Mostardt S, Hanhoff N, Wasem J, et al (2013) Cost of HIV and determinants of health care costs in HIV-positive patients in Germany: results of the DAGNÄ K3A Study. *Eur J Heal Econ* 14:799–808 . doi: 10.1007/s10198-012-0425-4
13. Maheswaran H, Petrou S, Cohen D, et al (2018) Economic costs and health-related quality of life outcomes of hospitalised patients with high HIV prevalence: A prospective hospital cohort study in Malawi. *PLoS One* 13:e0192991 . doi: 10.1371/journal.pone.0192991
14. Beck EJ, Mandalia S, Sangha R, et al (2011) The Cost-Effectiveness of Early Access to HIV Services and Starting cART in the UK 1996–2008. *PLoS One* 6:e27830 . doi: 10.1371/journal.pone.0027830
15. Marcellusi A, Viti R, Russo S, et al (2016) Early Treatment in HIV Patients: A Cost-Utility Analysis from the Italian Perspective. *Clin Drug Investig* 36:377–87 . doi: 10.1007/s40261-016-0382-2
16. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Departamento de Vigilância. Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. (2017) Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília - DF
17. Maggiolo F, Colombo GL, Di Matteo S, et al (2015) Cost-effectiveness analysis of antiretroviral therapy in a cohort of HIV-infected patients starting first-line highly active antiretroviral therapy during 6 years of observation. *Patient Relat Outcome Meas* 6:53–60 . doi: 10.2147/PROM.S63586
18. Pialoux G, Marcelin A-G, Cawston H, et al (2018) Cost-effectiveness of dolutegravir/abacavir/lamivudine in HIV-1 treatment-Naive (TN) patients in France. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 18:83–91 . doi: 10.1080/14737167.2017.1359542
19. E. Sweet D, L. Altice F, J. Cohen C, Vandewalle B (2016) Cost-Effectiveness of Single- Versus Generic Multiple-Tablet Regimens for Treatment of HIV-1 Infection in the United States. *PLoS One* 11:e0147821 . doi: 10.1371/journal.pone.0147821
20. Moreno Guillen S, Losa García JE, Berenguer Berenguer J, et al (2017) Cost-utility analysis of the fixed-dose combination of dolutegravir/abacavir/lamivudine as initial treatment of HIV+ patients in Spain. *Farm Hosp* 41:601–610 . doi: 10.7399/fh.10808
21. Colombo GL, Di Matteo S, Maggiolo F (2013) Antiretroviral therapy in HIV-infected patients: a proposal to assess the economic value of the single-tablet regimen. *Clinicoecon Outcomes Res* 5:59–68 . doi: 10.2147/CEOR.S38977
22. Llibre JM, de Lazzari E, Molina J-M, et al (2018) Cost-effectiveness of initial antiretroviral treatment administered as single vs. multiple tablet regimens with the same or different components. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 36:16–20 . doi: 10.1016/j.eimc.2016.07.006
23. Walensky RP, Sax PE, Nakamura YM, et al (2013) Economic savings versus health losses: the cost-effectiveness of generic antiretroviral therapy in the United States. *Ann Intern Med* 158:84–92 . doi: 10.7326/0003-4819-158-2-201301150-00002
24. Costa JO, Ceccato MGB, Silveira MR, et al (2018) [Effectiveness of antiretroviral therapy in the single-tablet regimen era]. *Rev Saude Publica* 52:In Press
25. (1992) 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 41:1–19
26. Organization WH (2006) WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Norwegian Institute of Public Health. Anatomical-Therapeutic-Chemical Classification Index (ATC, 2006)
27. Ramsey SD, Willke RJ, Glick H, et al (2015) Cost-Effectiveness Analysis Alongside Clinical Trials II—An ISPOR Good Research Practices Task Force Report. *Value Heal* 18:161–172 . doi: 10.1016/j.jval.2015.02.001
28. Gray AM, Clarke PM, Wolstenholme JL, Wordsworth S (2010) Analysing costs. In: *Applied methods of cost-effectiveness analysis in healthcare*. OUP Oxford, p 307
29. Estatística IB de G e (2018) Índice nacional de preços ao consumidor amplo (IPCA). In: Acessado em. <https://www.ibge.gov.br>
30. Baio G, Berardi A, Heath A (2017) Bayesian cost-effectiveness analysis with the R package BCEA. Springer
31. Clay PG, Nag S, Graham CM, Narayanan S (2015) Meta-Analysis of Studies Comparing Single and

- Multi-Tablet Fixed Dose Combination HIV Treatment Regimens. *Med* 94:e1677 . doi: 10.1097/MD.0000000000001677
32. Organization WH (2016) Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. World Health Organization
 33. Ford N, Shubber Z, Hill A, et al (2013) Comparative Efficacy of Lamivudine and Emtricitabine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *PLoS One* 8:e79981 . doi: 10.1371/journal.pone.0079981
 34. Svicher V, Alteri C, Artese A, et al (2010) Different Evolution of Genotypic Resistance Profiles to Emtricitabine Versus Lamivudine in Tenofovir-Containing Regimens. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 55:336–344 . doi: 10.1097/QAI.0b013e3181e6763f
 35. Rokx C, Fibriani A, van de Vijver DAMC, et al (2015) Increased Virological Failure in Naive HIV-1-Infected Patients Taking Lamivudine Compared With Emtricitabine in Combination With Tenofovir and Efavirenz or Nevirapine in the Dutch Nationwide ATHENA Cohort. *Clin Infect Dis* 60:143–153 . doi: 10.1093/cid/ciu763
 36. Colombo GL, Colangeli V, Di Biagio A, et al (2011) Cost-effectiveness analysis of initial HIV treatment under Italian guidelines. *Clinicoecon Outcomes Res* 3:197–205 . doi: 10.2147/CEOR.S24130
 37. Kanters S, Vitoria M, Doherty M, et al (2016) Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV* 3:e510–e520 . doi: 10.1016/S2352-3018(16)30091-1
 38. Mendes JC, Bonolo P de F, Ceccato M das GB, et al (2018) Adverse reactions associated with first-line regimens in patient initiating antiretroviral therapy. *Eur J Clin Pharmacol*. doi: 10.1007/s00228-018-2472-y
 39. (MS). BM da S (2016) Relatório Conitec nº 227: Ampliação de uso dos medicamentos antirretrovirais dolutegravir (DTG) e darunavir (DRV), já disponibilizados pelo Ministério da Saúde para o tratamento da infecção pelo HIV
 40. Peng S, Tafazzoli A, Dorman E, et al (2015) Cost-effectiveness of DTG + ABC/3TC versus EFV/TDF/FTC for first-line treatment of HIV-1 in the United States. *J Med Econ* 18:763–776 . doi: 10.3111/13696998.2015.1046878
 41. Despiégl N, Anger D, Martin M, et al (2015) Cost-Effectiveness of Dolutegravir in HIV-1 Treatment-Naive and Treatment-Experienced Patients in Canada. *Infect Dis Ther* 4:337–53 . doi: 10.1007/s40121-015-0071-0
 42. Soares PC De, Novaes HMD (2017) Limiões de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. *Cad Saude Publica* 33: . doi: 10.1590/0102-311x00040717

Suplemento

Tabela suplementar 1: Distribuição da terapia antirretroviral inicial segundo esquema terapêutico e custo mensal associado. Belo Horizonte, 2015 (N = 440).

Terapia antirretroviral inicial	N	%	Custo mensal [‡] (US\$)
Tenofovir disoproxil fumarato / Lamivudina/ Efavirenz (DFC)	185	42.0	11.48
Tenofovir disoproxil fumarato + Lamivudina + Efavirenz (MMD-MC)	189	43.0	57.93
MMD-Outro			
Zidovudina/ Lamivudina + Efavirenz	15	3.4	47.80
Tenofovir disoproxil fumarato / Lamivudina + Atazanavir + Ritonavir	11	2.5	116.30
Tenofovir disoproxil fumarato + Lamivudina + Atazanavir + Ritonavir	11	2.5	117.41
Abacavir + Lamivudina + Efavirenz	9	2.0	52.24
Abacavir + Lamivudina + Atazanavir + Ritonavir	4	0.9	111.70
Tenofovir disoproxil fumarato / Lamivudina + Nevirapina	3	0.7	58.89
Tenofovir disoproxil fumarato + Lamivudina + Nevirapina	3	0.7	60.00
Tenofovir disoproxil fumarato + Lamivudina + Lopinavir/ ritonavir	2	0.5	120.69
Zidovudina/ Lamivudina + Raltegravir	1	0.2	76.66
Zidovudina/ Lamivudina + Lopinavir/ ritonavir	1	0.2	110.56
Zidovudina + Lamivudina + Efavirenz	1	0.2	47.80
Zidovudina/ Lamivudina + Atazanavir + Ritonavir	1	0.2	107.28
Tenofovir disoproxil fumarato / Lamivudina + Lopinavir/ ritonavir	1	0.2	119.58
Tenofovir disoproxil fumarato / Lamivudina + Fosemprenavir + Ritonavir	1	0.2	230.11
Tenofovir disoproxil fumarato + Lamivudina + Fosemprenavir + Ritonavir	1	0.2	231.22
Abacavir + Lamivudina + Lopinavir/ ritonavir	1	0.2	114.98
Total	440	100	-

DFC: Dose fixa combinada contendo tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina e efavirenz;

MMD-MC: Múltiplos medicamentos e doses na mesma combinação que o dose fixa combinada;

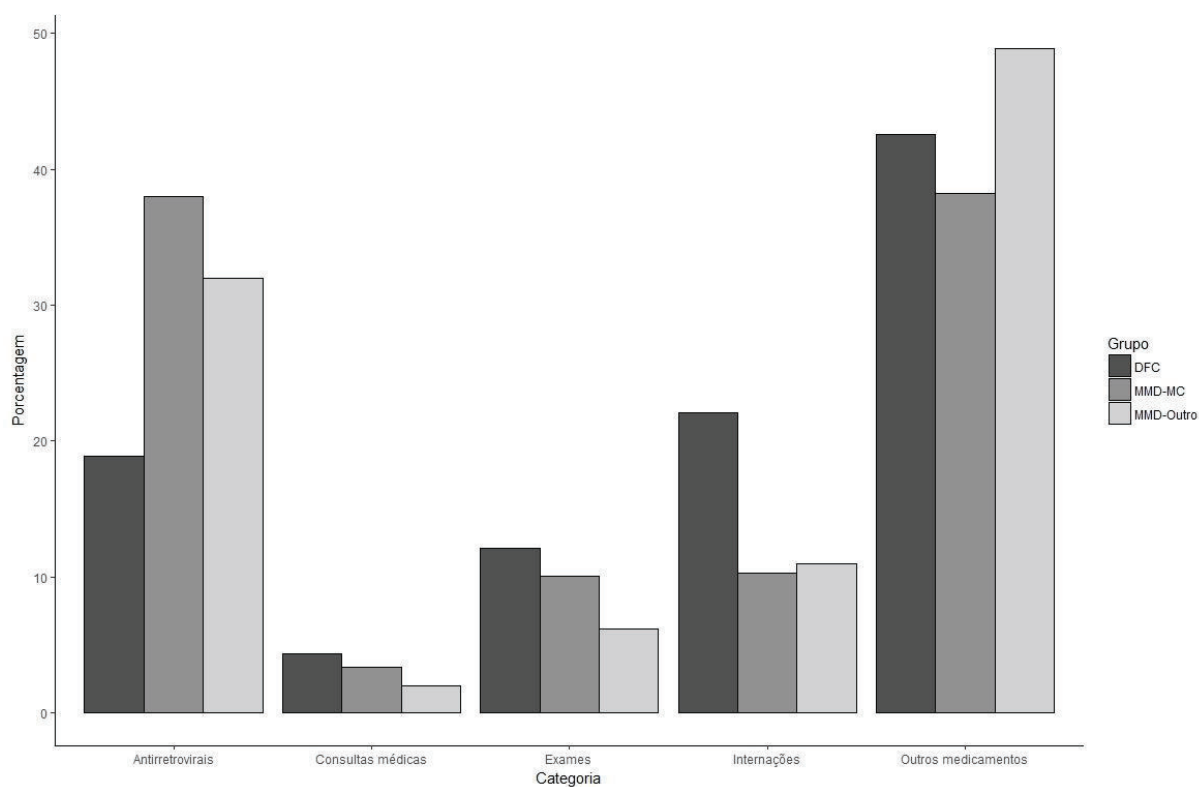
MMD-Outro: Múltiplos medicamentos e doses contendo diferentes antirretrovirais que o dose fixa combinada.

[‡]Taxa de conversão: 1 US\$ = R\$ 1,996

/ Apresentação em co-formulação

+ Componentes separados

Gráfico suplementar 1: Composição dos custos por categoria e esquema antirretroviral. Belo Horizonte, 2015 (N = 440).



DFC: Dose fixa combinada contendo tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina e efavirenz;

MMD-MC: Múltiplos medicamentos e doses na mesma combinação que o dose fixa combinada;

MMD-Outro: Múltiplos medicamentos e doses contendo diferentes antirretrovirais que o dose fixa combinada.

Tabela suplementar 2: Distribuição de medicamentos não-antirretrovirais prescritos durante o acompanhamento segundo a Classificação Terapêutica Anatômica e Química (*Anatomical Therapeutic Chemical - ATC*) e custo médio por paciente. Belo Horizonte, 2015 (N = 440).

Grupo ATC	N	%	Custo total (US\$)	Custo médio ^{‡*} (US\$, DP)
A - Aparelho digestivo e metabolismo	146	33.2	7,723.70	17.56 (102.09)
B - Sangue e órgãos hematopoiéticos	47	10.7	9,721.12	22.09 (280.54)
C - Aparelho cardiovascular	66	15.0	2,270.77	5.16 (35.50)
D - Medicamentos dermatológicos	47	10.7	7,903.59	17.96 (222.07)
G - Aparelho genito-urinário e hormonas sexuais	11	2.5	667.18	1.52 (22.99)
H - Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormonas sexuais e insulinas	65	14.8	1,841.55	4.19 (50.49)
J - Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico	355	80.7	224,041.73	509.19 (3,363.89)
L - Agentes antineoplásicos e imunomoduladores	3	0.7	2,822.83	6.42 (95.38)
M - Sistema musculo-esquelético	20	4.5	56.33	0.14 (1.25)
N - Sistema nervoso	164	37.3	7,157.95	16.27 (77.66)
P - Produtos antiparasitários, insecticidas e repelentes	71	16.1	1,348.59	3.06 (19.35)
R - Aparelho respiratório	78	17.7	1,162.52	2.64 (14.68)
S - Órgãos dos sentidos	7	1.6	984.67	2.24 (41.86)
V - Vários	44	10.0	8,675.68	19.72 (267.59)
Outros sem classificação	20	4.5	176.58	0.40 (3.02)

DP: Desvio padrão

* Denominador = 440

‡Taxa de conversão: 1 US\$ = R\$ 1,996

Tabela suplementar 3: Valores unitários, em dólares estadunidenses, segundo a categoria de custos. Belo Horizonte, 2018.

Item	Valor ‡ (US\$)
Consultas médicas	
Assistência domiciliar terapêutica multiprofissional em HIV/aids (ADTM)	9,16
Tratamento de HIV/aids na modalidade hospital-dia	11,75
Consulta médica em atenção especializada	5,01
Exames laboratoriais	
Contagem de linfócitos CD4/CD8	7,52
Genotipagem do HIV	285,12
Quantificação de RNA do HIV-1	9,02
Outros exames laboratoriais	
Análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina	1,85
Antibiograma	2,49
Bacterioscopia	1,40
Contagem de reticulócitos, determinação de tempo e atividade da protrombina, velocidade de hemossedimentação	1,37
Contagem específica de células no líquido	0,95
Cultura de bactérias para identificação	2,82
Cultura para identificação de fungos, baciloscopia direta para baar tuberculose (diagnóstica)	2,10
Deteção de ácidos nucleicos do HIV-1 (qualitativo)	32,57
Determinação de tempo de tromboplastina parcial ativada	2,89
Dosagem de ácido úrico, cálcio, cloreto, colesterol total, creatinina, fósforo, glicose, potássio, sódio, ureia, albumina*	0,93
Dosagem de amilase, lipase	1,13
Dosagem de antígeno prostático específico	8,23
Dosagem de bilirrubina total e frações, fosfatase alcalina, magnésio, transaminase glutâmico oxalacética, transaminase glutâmico pirúvica	1,01
Dosagem de cálcio ionizável, colesterol HDL, gama-glutamil-transferase, triglicerídeos, colesterol VLDL*	1,76
Dosagem de creatinofosfoquinase, desidrogenase láctica	1,84
Dosagem de ferritina	7,81
Dosagem de folato, gasometria (ph pco2 po2 bicarbonato as2 (excesso ou déficit base)	7,84
Dosagem de hormônio tireoestimulante	4,49
Dosagem de proteína c reativa	1,43
Dosagem de proteínas (urina de 24 horas)	1,02
Dosagem de proteínas totais	0,70
Dosagem de tiroxina livre	5,81
Dosagem de vitamina B12	7,64
Eletroforese de proteínas c/ concentração no líquido	2,62
Exame de citologia	5,34
Gasometria	1,39
Hemocultura	5,76
Hemograma completo, dosagem de creatinofosfoquinase fraçãoMB	2,06
Pesquisa de anticorpos anti-HIV (elisa), HIV-1 (imunofluorescência), trypanosoma cruzi (por imunofluorescência)	5,01
Pesquisa de anticorpos anti-HIV-1 (westernblot)	42,59
Pesquisa de anticorpos anti-HTLV, contra antígeno de superfície do vírus da hepatite B (anti-HBS), contra antígeno e do vírus da hepatite B (anti-HBE), contra o vírus da hepatite C (anti-HCV), contra antígeno central do vírus da hepatite B (anti-HBC), contra o vírus da hepatite A (HAV-IGG), antitoxoplasma, antígeno e do vírus da hepatite B (HBEAG)	9,29
Pesquisa de anticorpos IGG anticitomegalovírus	5,51
Pesquisa de anticorpos IGG antileishmanias	4,65
Pesquisa de anticorpos IGG antitoxoplasma	8,50
Pesquisa de anticorpos IGG ou IGM contra o vírus da rubéola	8,60
Pesquisa de anticorpos IGM anticitomegalovírus	5,82
Pesquisa de sangue oculo nas fezes, leveduras, ovos e cistos de parasitas ou trofozoítas	0,83
Teste não treponêmico p/ deteção de sífilis	1,42

Tabela suplementar 3: Valores unitários, em dólares estadunidenses, segundo a categoria de custos. Belo Horizonte, 2018 (Continuação).

Item	Valor ‡ (US\$)
Teste rápido para detecção de infecção pelo HIV	0,50
Teste treponêmico p/ detecção de sífilis	2,05
Antirretrovirais	
Abacavir sulfato 300 mg comprimido	0,30
Atazanavir sulfato 200 mg cápsula	1,47
Atazanavir sulfato 300 mg cápsula	2,08
Darunavir 600 mg comprimido	3,46
Dolutegravir sodico 50 mg comprimido revestido	2,45
Efavirenz + lamivudina + tenofovir desoproxila 600 + 300 + 300 mg comprimido	0,38
Efavirenz 600 mg comprimido revestido	0,59
Enfuvirtida 90 mg/ml pó para suspensão injetável	29,87
Etravirina 200 mg comprimido	5,34
Fosamprenavir 700 mg comprimido	2,94
Lamivudina + zidovudina 150 +300 mg comprimido revestido	0,50
Lamivudina 10 mg/ml solução oral	16,69
Lamivudina 150 mg comprimido	0,27
Lopinavir + Ritonavir 200 + 50 mg comprimido revestido	0,67
Maraviroque 150 mg comprimido revestido	8,01
Nevirapina 200 mg comprimido	0,33
Raltegravir 400 mg comprimido	0,71
Ritonavir 100 mg comprimido revestido	0,50
Tenofovir desoproxila + lamivudina fumarato 300 + 300 mg comprimido revestido	1,30
Tenofovir dexoproxila 300 mg comprimido revestido	0,80
Zidovudina 100 mg cápsula	0,13
Outros medicamentos	
Ácido acetilsalicílico 100 mg comprimido	0,01
Aciclovir 200 mg comprimido	0,13
Aciclovir 400 mg comprimido	0,62
Aciclovir 50 mg/g creme	0,91
Aciclovir Endovenoso 250 mg (ampola)	9,11
Ácido Azeláico 200 mg/g creme	22,29
Ácido Fólico 5 mg comprimido	0,02
Ácido Folínico 15 mg comprimido	0,46
Ácido Folínico 50 mg comprimido **	33,86
Ácido Fusídico + betametasona 20 mg + 1 mg/g creme	11,52
Ácido Nicotínico 500 mg comprimido	0,60
Ácido paraminobenzóico + tiamina + queratina + pantotenato de cálcio + levedura + cistina 60 mg + 20 mg + 60 mg + 100 mg + 20 mg + 20 mg cápsula **	0,86
Ácido tricloroacético 80% solução	8,77
Adapaleno C micro 1 mg/g gel bisnaga	14,75
Albendazol 400 mg comprimido	0,18
Alopurinol 300 mg comprimido	0,06
Alprazolam 0,5 mg comprimido	0,45
Amitriptilina 25 mg comprimido	0,02
Amitriptilina 75 mg comprimido	0,1
Amorolfina 50 mg/ml esmalte	52,61
Amoxicilina 500 mg + clavulanato 125 mg comprimido	0,22
Amoxicilina 500 mg cápsula	0,06
Anfotericina B complexo lipídico 100mg pó para solução injetável	901,80
Anfotericina B 50 mg pó para solução injetável	6,31
Anfotericina B lipossomal 50 mg pó para solução injetável	751,50
Anlodipino 10 mg comprimido	0,03
Anlodipino 5 mg comprimido	0,01

Tabela suplementar 3: Valores unitários, em dólares estadunidenses, segundo a categoria de custos. Belo Horizonte, 2018 (Continuação).

Item	Valor ‡ (US\$)
Atenolol 25 mg + clortalidona 12 mg comprimido	0,21
Atenolol 25 mg comprimido	0,02
Atenolol 50 mg comprimido	0,02
Atorvastatina 10 mg comprimido	0,08
Atorvastatina 20 mg comprimido	0,09
Atorvastatina 40 mg comprimido	0,29
Azitromicina 500 mg comprimido	0,24
Azitromicina 500 mg injetável	12,75
Beclometasona 250 mcg solução pressurizada para inalação (aerosol)	19,04
Benzidamina 500 mg pó para preparações extempôraneeas (envelope)	1,01
Benzonidazol 100 mg comprimido **	0,35
Betametasona + gentamicina + clioquinol + tolnaftato 0,5mg + 1mg + 10mg + 10mg/g creme	3,05
Betametasona 0,1% bisnaga	2,33
Betametasona 0,5 mg + gentamicina 1 mg/g pomada	2,65
Betametasona 0,5 mg/g creme	3,93
Betametasona 4 mg/mL ampola 1 mL	1,58
Biperideno 2 mg comprimido	0,08
Biperideno 4 mg comprimido	0,30
Bisacodil 5 mg comprimido	0,06
Bromazepam 3 mg comprimido	0,04
Bromoprida 10 mg cápsula	0,07
Budesonida 0,5 mg/mL suspensão para nebulização	3,96
Budesonida 32 mcg/dose aerosol nasal	5,17
Budesonida 400 mcg + formoterol 12 mcg cápsulas para inalação	0,37
Budesonida 50 mcg/dose aerosol nasal	10,1
Budesonida 64 mcg/dose aerosol nasal	12,91
Bupropiona 150 mg comprimido	0,21
Captopril 25 mg comprimido	0,01
Carbamazepina 200 mg comprimido	0,04
Carbamazepina 400 mg comprimido	0,61
Carbonato de cálcio 500 mg comprimido	0,03
Carbonato de lítio 300 mg comprimido	0,07
Carmelose 5 mg/ml solução oftálmica **	7,28
Carvedilol 25 mg comprimido	0,06
Carvedilol 3,125 mg comprimido	0,56
Cefalexina 500 mg comprimido	0,17
Ceftriaxona 500 mg pó para solução injetável	3,5
Cetoconazol + betametasona ** 20 mg/g + 0,64 mg/g creme	2,08
Cetoconazol 2% shampoo	0,53
Cetoconazol 20 mg/g creme	0,73
Cetoconazol 200 mg comprimido	0,06
Cetoprofeno 100 mg comprimido	1,10
Cianocobalamina 2500 mcg/mL solução injetável **	3,20
Cianocobalamina 5000 mcg/mL solução injetável	2,44
Ciclobenzaprina 5 mg comprimido	0,08
Ciclopirox olamina 10 mg/g creme	41,05
Ciclopirox olamina 10 mg/ml creme**	8,02
Ciprofibrato 100 mg comprimido	0,13
Ciprofloxacino 500 mg comprimido	0,08
Citalopram 20 mg comprimido	0,08
Claritromicina 500 mg comprimido	1,60
Clindamicina + peróxido benzoila 5% + 1% gel **	19,3
Clindamicina 300 mg cápsula	0,39
Clobetasol 0,5 mg/g creme	2,00
Clomipramina 25 mg comprimido	0,34

Tabela suplementar 3: Valores unitários, em dólares estadunidenses, segundo a categoria de custos. Belo Horizonte, 2018 (Continuação).

Item	Valor ‡ (US\$)
Clonazepam 2,5 mg/ml oral solution	0,82
Clonidina 0,1 mg comprimido	0,07
Cloreto de potássio 60 mg/mL solução oral	1,00
Cloreto de sódio 0,9%	1,00
Clorexidina 2% solução aquosa uso tópico	1,20
Clorexidina digluconato 0,12% colutório	3,18
Clorpromazina 25 mg comprimido	0,09
Clozapina 100 mg comprimido	1,26
Codeína 30 mg comprimido	0,35
Colagenase 0,6 U/g pomada	4,47
Dapsona 100 mg comprimido	0,59
Deltametrina, 0,2mg/ml loção	2,74
Deltametrina, 0,2mg/ml shampoo	1,77
Desogestrel 75 mcg comprimido	0,16
Dexametasona 0,1% solução oftálmica	2,65
Dexametasona 1mg/g creme	0,35
Dexclorfeniramina 2 mg comprimido	0,04
Dexpantenol 50 mg/g, pomada	1,90
Diazepam 10 mg comprimido	0,02
Diazepam 5 mg comprimido	0,02
Diclofenaco 50 mg comprimido	0,02
Digoxina 0,25 mg comprimido	0,03
Dimenidrato 100 mg comprimido	0,12
Diporona 500 mg comprimido	0,03
Diporona 500 mg solução oral (líquida)	0,28
Divalproato de Sódio 500 mg comprimido	0,22
Domperidona 10 mg comprimido	0,04
Doxazosina 2 mg comprimido	0,04
Doxiciclina 100 mg comprimido	0,22
Dutasterida 0,5 mg + tansulosina 0,4 mg comprimido	0,97
Enalapril 10 mg comprimido	0,02
Enalapril 20 mg + hidroclorotiazida 12,5mg comprimido	0,32
Enalapril 20 mg comprimido	0,02
Enalapril 5 mg comprimido	0,03
Enoxaparina 60 mg comprimido	6,95
Eritropoetina humana 2.000 UI/ml solução injetável	24,56
Escitalopram 10 mg comprimido	0,09
Escopolamina + dipirona 20 mg + 2500 mg solução injetável	0,63
Escopolamina 10 mg comprimido	0,21
Escopolamina 20 mg/mL solução injetável	0,39
Espironolactona 25 mg comprimido	0,07
Estreptomicina 1 g pó para solução injetável **	23,83
Etambutol 400 mg comprimido	0,13
Etambutol 5000 UI solução injetável **	2,09
Fenitoína 100 mg comprimido	0,08
Fenobarbital 100 mg comprimido	0,81
Fenobarbital 200 mg solução injetável	0,36
Fenticonazol 2% creme vaginal	9,97
Fexofenadina 120 mg comprimido	1,05
Fexofenadina 180 mg comprimido	1,55
Finasterida 5 mg comprimido	0,11
Fluconazol 150 mg cápsula	0,13

Tabela suplementar 3: Valores unitários, em dólares estadunidenses, segundo a categoria de custos. Belo Horizonte, 2018 (Continuação).

Item	Valor ‡ (US\$)
Fludrocortisona 0,1 mg comprimido	0,67
Fludroxicortida 0,125 mg/g creme **	11,83
Fluoxetina 10 mg cápsula	0,04
Fluoxetina 20 mg cápsula	0,02
Fluticasona 200 mcg/dose + vilanterol 25 mcg/dose pó para inalação	71,31
Furosemida 40 mg comprimido	0,01
Ganciclovir 1 mg/mL solução injetável	37,58
Ganciclovir 250 mg cápsula	9,42
Genfibrozila 900 mg comprimido **	0,55
Gentamicina + Desonida 0,5 mg/g + 1 mg/g gel creme **	4,6
Glibenclamida 5 mg comprimido	0,01
Glicerina supositório	0,76
Glicose 5% solução injetável	0,97
Glicose 50% solução injetável	0,11
Halobetasol 0,5 mg/g creme	5,06
Haloperidol 1 mg comprimido	0,05
Haloperidol 2 mg comprimido	1,71
Haloperidol 2 mg/ml solução oral	1,11
Haloperidol 5 mg comprimido	0,03
Heparina 5000 UI/mL solução injetável	2,04
Hidralazina 25 mg drágea	0,10
Hidroclorotiazida 25 mg comprimido	0,01
Hidroclorotiazida 50 mg comprimido	0,02
Hidrocortisona 10 mg/g pomada	3,14
Hidrocortisona 100 mg injetável	0,96
Hidroquinona 4% creme **	14,81
Hidroxizina 25 mg comprimido	0,12
Ibuprofeno 300 mg comprimido	0,07
Ibuprofeno 400 mg comprimido	0,39
Ibuprofeno 600 mg comprimido	0,04
Imipramina 25 mg comprimido	0,13
Insulina Humana NPH 100u/ml injetável	6,97
Insulina Humana Regular 100 UI/ml	6,23
Insulina lispro 100u/ml injetável	15,82
Iodo polivinilpirrolidona 10% solução	1,58
Ipratropio 20 mcg spray (solução aerosol)	8,56
Isoconazol 10 mg/g creme **	7,98
Isoniazida 100 mg cápsula	0,02
Itraconazol 100 mg cápsula	0,36
Ivermectina 6 mg comprimido	0,17
Levamisol 150 mg comprimido **	1,18
Levofloxacino 5 mg/ml solução injetável	3,43
Levofloxacino 500 mg comprimido	0,40
Levomepromazina 25 mg comprimido	0,17
Levotiroxina 25 mg comprimido	0,06
Levotiroxina 50 mg comprimido	0,04
Lidocaína + epinefrina 2% solução injetável	1,58
Lidocaina 10% solução tópica	24,55
Lidocaina 2% solução injetável	0,39
Lidocaina 20 mg/mL gel	0,81
Lisina 500 mg cápsula **	1,42
Loperamina 2 mg comprimido	0,07
Loratadina 10 mg comprimido	0,03
Loratadina 1mg/ml xarope	0,84
Lorazepam 2 mg comprimido	0,04

Tabela suplementar 3: Valores unitários, em dólares estadunidenses, segundo a categoria de custos. Belo Horizonte, 2018 (Continuação).

Item	Valor ‡ (US\$)
Losartana 25 mg comprimido	0,08
Losartana 50 mg comprimido	0,02
Mebendazol 100 mg comprimido	0,03
Medroxiprogesterona 150 mg/ml solução injetável	4,69
Meglumina 300 mg/ml solução injetável	3,80
Metformina 500 mg ação prolongada comprimido	0,09
Metformina 500 mg comprimido	0,07
Metformina 850 mg comprimido	0,02
Metilprednisolona, sal aceponato, 1 mg/g creme	24,45
Metoclopramida 10 mg comprimido	0,03
Metronidazol 100 mg/g creme vaginal	1,92
Metronidazol 250 mg comprimido	0,05
Metronidazol 400 mg comprimido	0,15
Metronidazol 500 mg comprimido	0,37
Miconazol 20 mg/g creme	0,56
Minoxidil 5% solução tópica**	37,91
Mupirocina 20 mg/g creme	0,37
Nicotina 21 mg adesivo transdérmico	2,79
Nicotinamida 40 mg/g gel **	20,35
Nimesulida 100 mg comprimido	0,03
Nistatina 100.000 UI/ml suspensão oral	1,17
Nistatina 25.000 UI/g creme vaginal	2,91
Nitazoxanida 500 mg comprimido	4,89
Norfloxacino 400 mg comprimido	0,09
Nortriptilina 25 mg cápsula	0,11
Nortriptilina 50 mg cápsula	0,18
Ofloxacino 400 mg comprimido	5,77
Óleo mineral puro 100%	0,88
Olmesartana 20 mg comprimido	0,52
Omeprazol 10 mg comprimido	0,13
Omeprazol 20 mg comprimido	0,02
Omeprazol 40 mg comprimido	0,13
Ondansetrona 2 mg/ml injetável	0,42
Ondansetrona 4 mg comprimido	0,78
Oseltamivir 75 mg cápsula	9,55
Oxibutina 5 mg comprimido	0,23
Óxido de zinco 100 mg/g pomada	3,80
Pantoprazol 40 mg comprimido	0,25
Paracetamol 500 mg + Fosfato de codeína 30 mg comprimido	0,14
Paracetamol 500 mg comprimido	0,02
Paracetamol 750 mg comprimido	0,04
Penciclovir 1% creme **	12,02
Penicilina G benzatina 1.200.000 UI	4,21
Permetrina 10 mg/ml shampoo	0,74
Peróxido de benzoíla 5% gel tópico	4,44
Pirazinamida 30 mg/mL solução oral **	3,17
Pirazinamida 500 mg comprimido **	0,16
Piridoxina 40 mg comprimido	0,56
Piridoxina 50 mg comprimido	0,03
Pravastatina 10 mg comprimido	0,43
Pravastatina 20 mg comprimido	0,67
Pravastatina 40 mg comprimido **	1,60
Prednisolona acetato 10 mg/ml suspensão oftalmológica	4,12

Tabela suplementar 3: Valores unitários, em dólares estadunidenses, segundo a categoria de custos. Belo Horizonte, 2018 (Continuação).

Item	Valor ‡ (US\$)
Prednisona 5 mg comprimido	0,05
Prednisona 20 mg comprimido	0,08
Prednisona 50 mg comprimido	0,08
Prometazina 25 mg comprimido	0,04
Propranolol 40 mg comprimido	0,01
Ranitidina 150 mg comprimido	0,04
Rifambutina 150 mg cápsula	0,42
Rifampicina 150 mg + isoniazida 75 mg + pirazinamida 400 mg + etambutol 275 mg	0,13
Rifampicina 150 mg + isoniazida 75 mg cápsula	0,05
Rifampicina 300 mg + isoniazida 200 mg cápsula **	0,23
Rifampicina 300 mg cápsula	1,08
Risperidona 1 mg comprimido	0,07
Risperidona 2 mg comprimido	0,06
Salbutamol 100 mcg/dose aerosol oral	3,38
Secnidazol 1.000 mg comprimido	0,3
Sertralina 100 mg comprimido	0,25
Sertralina 50 mg comprimido	0,05
Sinvastatina 10 mg comprimido	0,03
Sinvastatina 20 mg comprimido	0,03
Sinvastatina 40 mg comprimido	0,06
Sulfadiazina 500 mg comprimido	0,08
Sulfadiazina de prata 10 mg/g creme	1,76
Sulfametoxazol 400 mg + Trimetoprima 80 mg comprimido	0,04
Sulfassalazina 500 mg comprimido	0,36
Sulfato ferroso 40 mg comprimido	0,02
Sulfiram 0,25 g/g solução tópica **	9,44
Talidomida 100 mg comprimido **	3,34
Tansulodina 0,4 mg cápsula	0,48
Terbinafina 10 mg/g creme	3,33
Terbinafina 250 mg comprimido	0,43
Tetraciclina 500 mg cápsula	0,10
Tiamina 300 mg comprimido	0,10
Ticlopidina 250 mg comprimido	0,23
Tioconazol 20 mg + tinidazol 30mg/g creme vaginal	6,11
Tioridazina 100 mg drágea	0,33
Tioridazina 25 mg drágea	0,14
Tioridazina 50 mg drágea	0,20
Topiramato 50 mg comprimido	0,09
Tramadol 100 mg comprimido	0,78
Tramadol 50 mg cápsula	0,07
Tramadol 50 mL oral solution	1,03
Trazodona 50 mg comprimido	0,39
Triancinolona 1 mg/g pasta oral	1,77
Trifluoperazina 5 mg comprimido	0,23
Tropicamida 10 mg/mL eye drops	4,68
Ureia 10% creme	10,02
Uréia 100 mg/g creme	7,72
Valproato de Sódio 100 mL injetável	8,02
Valproato de Sódio 250 mg comprimido	0,09
Valproato de Sódio 50 mg comprimido	1,17
Varfarina 5 mg comprimido	0,04
Venlafaxina 75 mg comprimido	0,37
Vitamina Complexo B drágea	0,04
Zoldipen 10 mg comprimido	0,26

* Valor original não disponível e atribuído segundo exames laboratoriais semelhantes; ** Preços derivados da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED; ‡ Taxa de conversão: US\$1 = R\$ 1,996

6 ESTUDO 3 - Qualidade de vida relacionada à saúde entre pessoas iniciando tratamento antirretroviral no Brasil na era de medicamentos em dose fixa combinada

Juliana de Oliveira Costa ^{1,2}, Sallie Anne Pearson², Francisco de Assis Acurcio ^{1,3}, Palmira de Fátima Bonolo ⁴, Micheline Rosa Silveira ³, Maria das Graças Braga Ceccato ³

¹ Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, Brasil.

² Centre for Big Data Research in Health - University of New South Wales. Sydney, NSW, Austrália.

³ Departamento de Farmácia Social - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, Brasil.

⁴ Departamento de Medicina Preventiva e Social - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, Brasil

Artigo publicado na versão em inglês na revista *Aids Care*.2019 May;31(5):572-581

RESUMO

A qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) é um conceito multidimensional que envolve a auto-percepção do indivíduo sobre como uma doença ou tratamento afeta sua vida diária. Neste estudo, foi avaliada a QVRS e os fatores associados a esse desfecho em 366 pacientes iniciando Terapia Antirretroviral (TARV) em Belo Horizonte, Brasil.

A QVRS foi mensurada utilizando os instrumentos EuroQoL-5D 3L (EQ-5D) e WHOQOL-HIV BREF e os fatores associados à QVRS foram avaliados por meio de regressão linear multinível.

O tempo médio de TARV no momento em que os instrumentos foram preenchidos foi de 65,5 dias. A mediana da QVRS dos pacientes foi elevada, sem diferença entre os pacientes que utilizaram dose fixa combinada contendo efavirenz / tenofovir / lamivudina e aqueles que utilizaram múltiplos medicamentos e doses contendo dolutegravir / tenofovir / lamivudina. Fatores consistentemente associados à menor QVRS incluíram estado civil (não-casado), ter menor nível educacional, reportar tabagismo recente, sinais e sintomas recentes de ansiedade ou depressão, comorbidades e ocorrência de reações adversas a medicamentos.

Foi observado elevado nível de QVRS em pessoas que vivem com HIV em uso de TARV, sem diferenças entre esquemas contendo dolutegravir ou efavirenz. Este estudo fornece subsídios para futuras análises econômicas e identifica oportunidades para aumentar a QVRS de pacientes por meio de fatores modificáveis.

Descritores: Terapia Antirretroviral de Alta Atividade; HIV; Qualidade de Vida; Medidas de Resultados Relatados pelo Paciente

6.1 Introdução

A TARV contribuiu para transformar a infecção pelo HIV em uma coedição crônica, possibilitando que os indivíduos tenham uma vida mais saudável e produtiva (Carballo et al., 2004). No Brasil, aproximadamente 830 mil pessoas vivem com HIV (PVHIV), das quais 60% fazem uso da Terapia Antirretroviral (TARV). (Ministério da Saúde, 2017)

O acesso universal à TARV é garantido por meio do Sistema Único de Saúde (Hallal, Ravasi, Kuchenbecker, Greco, & Simão, 2010), e estima-se que seu uso aumentou em aproximadamente 16 anos a expectativa de vida de pacientes no Brasil entre 1997 e 2014. (Luz et al., 2016)O aumento na longevidade e o tratamento prolongado geraram questionamentos sobre qual o impacto da infecção e do tratamento na Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) dessas pessoas.

Estudos realizados até o momento mostraram que reações adversas ao tratamento, sintomas de ansiedade ou depressão, desemprego e baixa escolaridade estão associados à menor QVRS em PVHIV. (Campos, Guimarães, & Remien, 2010; Passos & Souza, 2015; Razera, Ferreira, & Bonamigo, 2008; Soares, Garbin, Rovida e Garbin, 2015) No entanto, esses estudos foram conduzidos em períodos em que o início da TARV dependia do nível de imunossupressão e o tratamento de primeira linha apresentava maior carga de comprimidos do que a prática contemporânea.

O atual Protocolo Clínico recomenda o início da TARV independentemente da carga viral e dos níveis de linfócitos T CD4+ utilizando o esquema de múltiplos comprimidos administrados uma vez ao dia contendo dolutegravir associado à tenofovir + lamivudina (Ministério da Saúde, 2017). Em sua versão anterior, recomendava o uso do esquema em dose fixa combinada contendo tenofovir, lamivudina e efavirenz(Ministério da Saúde, 2013).

A evidência comparativa entre os esquemas antirretrovirais contendo dolutegravir e efavirenz é restrita principalmente a um estudo de fase III, que não relatou diferença entre os grupos na QVRS (Walmsley et al., 2013). Entretanto, os grupos de tratamento faziam uso de diferentes associações, sendo ainda, formulações que não estão disponíveis para a população brasileira.

Nesse sentido, avaliou-se a QVRS e os fatores associados a este desfecho em PVHIV em início do tratamento no Sistema Único de Saúde. Para realizar uma análise abrangente, foram utilizados tanto um instrumento de QVRS específico para o HIV quanto um genérico, permitindo que os resultados possam ser utilizados em futuras avaliações econômicas.

6.2 Métodos

Trata-se de um estudo de corte transversal, realizado na cidade de Belo Horizonte, capital de Minas Gerais, Brasil. Existem na cidade cinco centros em atenção ao HIV/aids, aos quais os pacientes são referenciados após o diagnóstico.

Este estudo foi realizado em três destes centros, que atendem cerca de 80% das PVHIV da cidade. Todos oferecem uma equipe de tratamento multidisciplinar e estão equipados com uma unidade de dispensação de medicamentos. O primeiro é um hospital de nível secundário, destinado principalmente ao tratamento de casos de referência no estado de Minas Gerais, que oferece internação e atendimento ambulatorial. Os demais disponibilizam apenas atendimento ambulatorial.

Os pacientes foram identificados por meio de cadastro no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom), um sistema nacional que contém o registro de dispensação dos indivíduos em TARV. Todos os indivíduos atendidos nas unidades de saúde selecionadas foram convidados a participar do estudo. Uma equipe independente de farmacêuticos treinados e acadêmicos conduziram as entrevistas face-a-face com os participantes (Adendo B).

Todos os participantes do estudo tinham mais de 13 anos; eram infectados pelo HIV e haviam feito uso de TARV por no mínimo 14 e máximo de 180 dias no momento do recrutamento. Este período de exposição foi escolhido para permitir aos participantes tempo suficiente para a ocorrência de reações adversas e para que eles pudessem avaliar a sua experiência com o tratamento (Khalili, Dashti-Khavidaki, Mohraz, Etghani, & Almasi, 2009).

O período de recrutamento foi de setembro de 2015 e agosto de 2017 para captar a mudança nas recomendações dos Protocolos Clínicos para o tratamento de primeira linha, que ocorreu em janeiro de 2017. Para essa análise, foram incluídos apenas pacientes utilizando os esquemas recomendados nas diferentes versões dos Protocolos, correspondendo à efavirenz, tenofovir e lamivudina em dose fixa combinada entre março de 2015 a janeiro de 2017, e dolutegravir, tenofovir e lamivudina em múltiplos comprimidos administrados uma vez ao dia após janeiro de 2017. Embora todos os serviços forneçam os mesmos esquemas, a disponibilidade deles nas unidades avaliadas variou ao longo do período de recrutamento.

A pesquisa faz parte do projeto ECOART, que tem como objetivo principal avaliar a efetividade da terapia antirretroviral em PVHIV e em coinfectados em Belo Horizonte, Brasil.

O estudo foi conduzido de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE-31192914.3.0000.5149) e dos centros participantes.

Avaliação da QVRS

A QVRS foi avaliada por meio de um instrumento genérico e um específico. O instrumento genérico EuroQol-5 Dimensions 3 levels (EQ-5D-3L) é composto por uma parte de avaliação indireta contendo cinco questões, e uma medida direta por meio de uma Escala Visual Analógica (EVA). A primeira parte avalia cinco dimensões, a saber: mobilidade, autocuidado, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/depressão. Cada dimensão apresenta três níveis de gravidade: nenhum problema, algum problema, ou problema extremo. Esses dados combinados permitem a classificação em cinco dígitos que é utilizado para definir o parâmetro de estado de saúde, que varia de 0 a 1, onde zero representa morte e 1 (um) representa saúde plena (Cheung et al., 2009). Os valores de preferência por estados de saúde da população geral foi derivado de dados da população de Minas Gerais (Viegas Andrade et al., 2013).

A segunda parte do instrumento consiste de uma EVA, que consiste em uma linha vertical que varia de 0 a 100, na qual 0 representa a morte e 100 representa saúde perfeita. Os entrevistados são instruídos a marcar o ponto na escala que corresponde à sua classificação de estado de saúde atual (Cheung et al., 2009)

O instrumento específico para HIV utilizado foi o WHOQOL-HIV brief (Cheung, Oemar, Oppe, & Rabin, 2009; WHOQOL, 2004). Desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde, compreende 31 questões que avaliam a QVRS global em seis domínios, denominados físico, psicológico, nível de independência, relações sociais, meio ambiente e espiritualidade. O escore final do instrumento varia de 4 a 20 para cada domínio, nos quais escores mais altos indicam melhor QVRS (WHOQOL, 2004; Zimpel & Fleck, 2007).

Variáveis explicativas

Variáveis potencialmente relacionadas à qualidade de vida foram coletadas por meio de entrevista face-a-face, prontuário clínico e sistemas de informação. As características individuais avaliadas foram sociodemográficas, comportamentais e hábitos de vida, clínicas, laboratoriais e sobre a terapia medicamentosa. O serviço de saúde que os pacientes frequentavam no momento da entrevista foi considerado como a variável de agrupamento.

Foram coletados do prontuário clínico a categoria de risco/exposição e classificação clínica no momento da primeira consulta, de acordo com a definição modificada do *Centers for Disease Control and Prevention* (“sistema de classificação revisado de 1993 para Infecção pelo HIV e ampliação da definição de casos de vigilância para a AIDS entre adolescentes e adultos, ”1992).

Os resultados laboratoriais no início da TARV foram obtidos do Sistema de Controle de Exame de Laboratório (SISCEL) e as informações sobre a TARV do Siclom, incluindo a data da primeira dispensação e os esquemas utilizados.

Todas as outras variáveis foram obtidas por meio da entrevista face-a-face. A classe socioeconômica foi avaliada de acordo com a Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP, 2016) e as categorias A e B, D e E foram agrupadas para fins de análise.

Os sinais e sintomas de ansiedade e depressão foram avaliados pela Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar, com corte de ≥ 8 pontos para ambas as condições de saúde (Botega, Bio, Zomignani, Garcia Jr, & Pereira, 1995). A adesão auto-relatada foi mensurada pela Escala de Adesão de Morisky de oito itens (MMAS-8), na qual foram considerados aderentes pacientes com pontuação igual a 8 (o máximo) (Morisky, Ang, Krousel-Wood, & Ward, 2008). A autopercepção sobre dificuldade com a TARV foi mensurada pela pergunta: "Com base na sua experiência com medicamentos antirretrovirais até agora, como você avaliaria seu tratamento diariamente?" incluindo cinco possíveis respostas agrupadas em difícil (muito difícil, difícil, médio) ou fácil (fácil ou muito fácil).

As reações adversas a medicamentos foram obtidas por meio de autorrelato a partir de uma lista pré-estabelecida contendo reações adversas comuns. Os pacientes também poderiam relatar outras reações adversas a medicamentos que eles atribuíam à TARV.

Análise estatística

Realizou-se uma análise descritiva seguida de análise bivariada. O teste qui-quadrado de Pearson foi usado para avaliar diferenças estatísticas entre proporções e as diferenças nos escores de QV foram avaliadas pelo teste de Mann Whitney, quando apropriado.

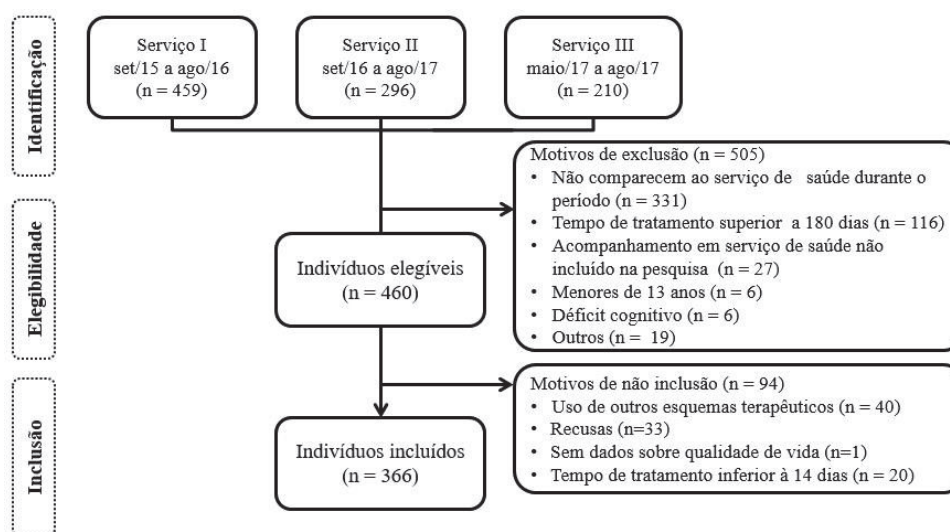
A associação independente entre potenciais variáveis explicativas e a QV foi avaliada por análise multivariada usando um modelo de regressão linear multinível. Foram incluídas para proceder à seleção do modelo todas as variáveis independentes com p-valor menor que 0,20 na

análise bivariada e aquelas desbalanceadas no início da TARV, considerando a associação entre elas (Material suplementar). A seleção *Backward* pelo ajuste de máxima verossimilhança foi empregada para obter o modelo final até obter apenas variáveis com $p < 0,05$, ajustado pela TARV, classificação clínica, tempo de TARV, autopercepção do tratamento e reações adversas a medicamentos. A adequação do modelo final foi avaliada pela análise de resíduos da parte fixa do modelo. Todas as análises foram realizadas no *software* R 3.4.3.

6.3 Resultados

Entre setembro de 2015 e agosto de 2017, foram identificados 460 indivíduos elegíveis, dos quais 427 (92,8%) concordaram em participar do estudo ECOART e 366 (85,7%) foram incluídos nesta análise (Figura 6). Não houve diferença estatisticamente significativa entre participantes e não participantes quanto ao sexo, idade ou raça/cor.

Figura 6: Diagrama de inclusão dos indivíduos na coorte prospectiva concorrente



As características da população estudada são descritas na Tabela 9. Os pacientes estavam em TARV há em média 65,5 dias (IIQ 28,3-126,0) no momento em que completaram os instrumentos. A média de idade foi de 34,1 anos (DP 10,8), sendo a maioria dos pacientes do sexo masculino (83,8%), solteira, divorciada ou viúva (81,7%). O tabagismo recente foi relatado por 25,7% e o consumo de álcool no último mês por 66,4%, e grande parte (56,3%) relatou uso ocasional (até quatro vezes por mês).

As características clínicas e laboratoriais mostraram que a maioria (73,7%) dos participantes iniciou o tratamento com contagem de LT-CD4+ superior a 200 células/mm³ e 66,4% eram assintomáticos. No momento da entrevista, quase um terço apresentava sinais e sintomas de

ansiedade, 20,5% de depressão e 17,5% reportaram outras comorbidades, sendo as mais comuns hipertensão (n = 27) e diabetes (n = 11).

Uma grande proporção de pacientes relatou ter experimentado pelo menos uma reação adversa a medicamento (85,7%), enquanto 46,1% relataram mais de três reações adversas, com taxas mais altas entre pacientes que utilizaram o esquema contendo efavirenz.

Tabela 9: Características dos indivíduos incluídos no estudo. Belo Horizonte, 2017 (N=366).

Características	Todos N=366 n (%)	Efavirenz- tenofovir- lamivudina n = 262 n (%)	Dolutegravir + tenofovir- lamivudina n = 104 n (%)	Valor-p
Sociodemográficas				
Sexo (masculino)	306 (83,8)	218 (83,2)	88 (85,4)	0,717
Idade [†] (> 33 anos)	171 (46,7)	121 (46,2)	50 (48,1)	0,833
Estado civil (casado/união estável)	299 (81,7)	212 (80,9)	87 (83,7)	0,645
Raça/Cor (parda)	181 (50,0)	127 (49,0)	54 (52,4)	0,641
Escolaridade (anos)				0,140
Até 9	82 (22,5)	63 (24,1)	19 (18,3)	
10-12	143 (39,2)	106 (40,6)	37 (35,6)	
13+	140 (38,4)	92 (35,2)	48 (46,2)	
Filhos (sim)	115 (31,4)	90 (34,4)	25 (24,0)	0,073
Plano de saúde (sim)	102 (27,9)	74 (28,2)	28 (26,9)	0,901
Classificação econômica				0,068
A-B	133 (37,0)	97 (38,0)	36 (34,6)	
C	171 (47,6)	113 (44,3)	58 (55,8)	
D-E	55 (15,3)	45 (17,6)	10 (9,62)	
Situação de emprego(trabalhando)	229 (62,6)	168 (64,1)	61 (58,7)	0,392
Comportamentais e de hábitos de vida				
Religiosidade (sim)	291 (79,9)	208 (79,4)	83 (81,4)	0,781
Tabagismo recente (sim)	94 (25,7)	66 (25,2)	28 (26,9)	0,834
Uso recente de álcool (sim)	243 (66,4)	169 (64,5)	74 (71,2)	0,275
Uso de drogas ilícitas navida (sim)	186 (50,8)	128 (48,9)	58 (55,8)	0,281
Categoria de risco/exposição [#]				<0,001
Mulher heterossexual	46 (12,6)	36 (13,7)	10 (9,62)	
Homem heteossexual	60 (16,4)	52 (19,8)	8 (7,69)	
HSH	182 (49,7)	134 (51,1)	48 (46,2)	
UDI/Outro	11 (3,01)	8 (3,05)	3 (2,88)	
Dados faltantes	67 (18,3)	32 (12,2)	35 (33,7)	
Clínicas				
Condição clínica				<0,001
Assintomático	235 (66,4)	147 (57,6)	88 (88,9)	
Sintomático	51 (14,4)	46 (18,0)	5 (5,1)	
aids	68 (19,2)	62 (24,3)	6 (6,1)	
Sinais e sintomas de ansiedade no momento da entrevista (sim)	109 (29,8)	82 (31,3)	27 (26,0)	0,379
Sinais e sintomas de depressão no momento da entrevista (sim)	75 (20,5)	60 (22,9)	15 (14,4)	0,095
Comorbidades auto-relatadas (sim)	64 (17,5)	52 (19,8)	12 (11,5)	0,083
Tempo desde diagnóstico (> 6 meses)	143 (39,4)	99 (38,2)	44 (42,3)	0,548

Tabela 9: Características dos indivíduos incluídos no estudo. Belo Horizonte, 2017 (N=366) (Continuação).

Características	Todos N=366 n (%)	Efavirenz- tenofovir- lamivudina n = 262 n (%)	Dolutegravir + tenofovir- lamivudina n = 104 n (%)	Valor-p
Laboratoriais				
Contagem de LT-CD4+ (células/mm ³)				0,060
<200	80 (21,9)	66 (25,2)	14 (13,5)	
200-500	122 (33,3)	83 (31,7)	39 (37,5)	
>500	102 (27,9)	67 (25,6)	35 (33,7)	
Dados faltantes	62 (16,9)	46 (17,6)	16 (15,4)	
Carga viral (cópias/ml)				0,168
Até 100.000	227 (62,0)	157 (59,9)	70 (67,3)	
> 100.000	76 (20,8)	61 (23,3)	15 (14,4)	
Dados faltantes	63 (17,2)	44 (16,8)	19 (18,3)	
Relacionadas à TARV				
Tempo em TARV (> 60 dias)	190 (51,9)	152 (58,0)	38 (36,5)	<0,001
Adesão (Sim)	162 (45,8)	110 (44,0)	52 (50,0)	0,360
Auto-percepção da TARV (Fácil/Muito fácil)	260 (72,8)	174 (68,8)	86 (82,7)	0,011
Reações adversas [‡] (sim)	305 (85,7)	226 (89,7)	79 (76,0)	0,001
Número de reações adversas [†] (>3)	164 (46,1)	138 (54,8)	26 (25,0)	<0,001
Relacionadas ao serviço				
Centro de referência				
I	134 (36,6)	134 (51,1)	0 (0,00)	
II	150 (41,0)	105 (40,1)	45 (43,3)	
III	82 (22,4)	23 (8,78)	59 (56,7)	

HSH: homem que faz sexo com homem; LT-CD4+: Linfócito T CD4+; TARV: Terapia antirretroviral; UDI: Usuário de droga injetável;

[†]Categorizado pela mediana

[‡]De uma lista contendo 16 reações adversas comuns descritas no Resumo das Características do Medicamento dos medicamentos e uma opção para relatar outras reações adversas a medicamentos atribuídas aos antirretrovirais usados. Os mais comuns foram tontura, fadiga e pesadelo.

[#]A categoria de exposição/risco ao HIV foi categorizada em mulheres heterossexuais, homens heterossexuais, homens que fazem sexo com homens (HSH), usuários de drogas injetáveis (UDI, homens e mulheres) e desconhecidos (homens e mulheres). Os indivíduos que relataram o uso de drogas injetáveis e outros modos de exposição ao HIV foram categorizados como UDI.

Resultados de QVRS

A QVRS dos indivíduos foi elevada de acordo com todos os instrumentos. O valor mediano obtido com o índice EQ-5D foi de 0,88 [intervalo interquartil (IIQ) de 0,82 a 1,00] e com a Escala Visual Analógica de 80,0 (IIQ 70,0; 90,0) (Tabela 6). As porcentagens de pacientes com o maior valor possível no índice EQ-5D (igual a 1) e na Escala Visual Analógica (igual a 100) foram 27,9% (n = 102) e 10,9% (n = 40), respectivamente. (Tabela 10)

A maioria dos pacientes não relatou problemas nas dimensões mobilidade (94,0%), autocuidado (98,3%) e atividades habituais (86,6%). No entanto, uma grande proporção

relatou ter problemas na dor/ desconforto (42,3%) e ansiedade/ depressão (57,4%). Não houve diferenças estatísticas entre os esquemas contendo dolutegravir ou efavirenz. (Tabela 10)

Tabela 10: Índices de utilidade e medida direta da qualidade de vida relacionada à saúde de acordo com o esquema antirretroviral. Belo Horizonte, 2017 (N=366).

Dimensões EQ-5D-3L	Todos N=366 n (%)	Efavirenz- tenofovir- lamivudina n = 262 n (%)	Dolutegravir + tenofovir- lamivudina n = 104 n (%)	Valor-p
Mobilidade, n (%)				0,180
Sem problemas	344 (94,0)	243 (92,7)	101 (97,1)	
Alguns problemas	22 (6,0)	19 (7,3)	3 (2,9)	
Auto-cuidado, n (%)				0,518
Sem problemas	360 (98,3)	256 (97,7)	104 (100)	
Alguns problemas	5 (1,4)	5 (1,9)	0 (0,00)	
Problemas extremos	1 (0,3)	1 (0,4)	0 (0,00)	
Atividades usuais, n (%)				0,542
Sem problemas	317 (86,6)	224 (85,5)	93 (89,4)	
Alguns problemas	46 (12,6)	35 (13,4)	11 (10,6)	
Problemas extremos	3 (0,8)	3 (1,1)	0 (0,00)	
Dor/desconforto, n (%)				0,786
Sem problemas	211 (57,7)	154 (58,8)	57 (54,8)	
Alguns problemas	145 (39,6)	101 (38,5)	44 (42,3)	
Problemas extremos	10 (2,7)	7 (2,7)	3 (2,9)	
Ansiedade/depressão, n (%)				0,465
Sem problemas	156 (42,6)	107 (40,8)	49 (47,1)	
Alguns problemas	170 (46,4)	124 (47,3)	46 (44,2)	
Problemas extremos	40 (10,9)	31 (11,8)	9 (8,7)	
Índice EQ-5D-3L[¶]	0,88	0,88	0,88	0,547
Mediana [IIQ]	(0,82; 1,00)	(0,82; 1,00)	(0,82; 1,00)	
Escala Visual Analógica[§]	80,0	80,0	80,0	0,133
Mediana [IIQ]	(70,0; 90,0)	(61,0; 90,0)	(73,8; 90,0)	

IIQ: Intervalo Interquartil

[¶]Os escores do índice EQ-5D-3L variam de 0 a 1 (escores mais altos correspondem a melhor QVRS)

[§] Os escores da Escala Visual Analógica variam de 0 a 100 (Escores mais altos correspondem a melhor QVRS)

A pontuação mediana da QV global medida pelo WHOQOL-HIV BREF foi de 80% do valor máximo [16,0 (IQR 14,0; 18,0)]. O domínio com menor mediana foi o ambiental, enquanto o físico, o nível de independência e o social apresentaram os maiores escores. Não houve diferenças no domínio de QV geral entre os esquemas contendo dolutegravir e efavirenz, mas observou-se maior QVRS nos pacientes com dolutegravir nos domínios físico e espiritual (Tabela 11).

Tabela 11: Qualidade de vida relacionada à saúde mensurada pelo WHOQOL-HIV BREF de acordo com o esquema antirretroviral. Belo Horizonte, 2017 (N=366).

WHOQOL-HIV BREF[†]	Todos N=366	Efavirenz-tenofovir-lamivudina n = 262	Dolutegravir + tenofovir-lamivudina n = 104	Valor de p
Domínios	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	
Físico	16,0 (14,0;18,0)	16,0 (13,0;18,0)	17,0 (14,0;18,0)	0,040
Psicológico	15,2 (14,2;16,8)	15,2 (13,6;16,8)	15,2 (14,4;16,8)	0,339
Nível de Independência	16,0 (14,0;17,0)	16,0 (14,0;17,0)	16,0 (14,0;17,0)	0,818
Social	16,0 (14,0;17,0)	15,0 (14,0;17,0)	16,0 (14,0;17,2)	0,088
Meio-ambiente	14,5 (13,0;16,0)	14,5 (12,5;16,0)	15,0 (13,5;16,0)	0,338
Espiritual	15,0 (12,0;18,0)	14,0 (12,0;17,0)	16,0 (13,0;18,0)	0,019
QV geral	16,0 (14,0;18,0)	16,0 (14,0;18,0)	16,0 (14,0;18,0)	0,358

IIQ: Intervalo Interquartil

[†]Escores de domínio variam de 4 a 20 (escores mais altos correspondem a melhor QVRS)

Para avaliar se o esquema antirretroviral era um preditor independente de QVRS, foram realizados modelos multiníveis que não revelaram diferenças entre os grupos (Tabela 12). Os seguintes fatores foram associados à menor QVRS em pelo menos dois dos três modelos: ser solteiro, divorciado ou viúvo, ter menor escolaridade, relatar sinais e sintomas de ansiedade ou depressão, reportar tabagismo recente, presença de comorbidades e ocorrência de reações adversas a medicamentos.

Além disso, os seguintes fatores foram associados à QVRS em um modelo cada: apresentar sinais e sintomas de AIDS (menor QVRS), mês adicional na TARV (maior QVRS) e consumo de álcool (maior QVRS) (Tabela 12).

Tabela 12: Análise multinível dos fatores associados à Qualidade de Vida relacionada à saúde segundo o instrumento utilizado. Belo Horizonte, 2017 (N=366).

Variáveis	EQ-5D-3L [‡]		Escala Visual Analógica [§]		QV geral [¶] (WHOOQL-HIV BREF)		
	Coefficiente	EP	Coefficiente	EP	Coefficiente	EP	
Estado civil (casado/união estável)	0,027	0,013	0,004*	0,004*	0,843	0,388	0,031*
Escolaridade (10-12 vs. até 9 anos)	0,023	0,014	0,109	0,109	0,506	0,406	0,213
Escolaridade (13+ vs. até 9 anos)	0,045	0,015	0,002*	0,002*	1,077	0,416	0,010*
Consumo de álcool (sim)	0,042	0,011	<0,001*	<0,001*	-0,827	0,345	0,017*
Tabagismo recente (sim)	-0,032	0,012	0,010*	0,010*	-1,712	0,325	<0,001*
Aniedade ou depressão (sim)	-0,077	0,011	<0,001*	<0,001*	-0,874	0,403	0,031*
Comorbidades (sim)	-0,038	0,014	<0,007*	<0,007*	0,219	0,399	0,583
Condição clínica (aids)	-0,012	0,014	0,392	0,392	0,052	0,361	0,885
TARV (esquemas com dolutegravir vs. efavirenz)	-0,011	0,013	0,403	0,403	0,008	0,084	0,921
Tempo em TARV (mês adicional)	-0,002	0,003	0,584	0,584	-0,648	0,345	0,062
Auto-percepção da TARV (difícil)	-0,018	0,012	0,127	0,127	-0,537	0,445	0,229
Reações adversas (sim)	-0,043	0,015	0,006*	0,006*	-13,798	1,859	<0,001*
					-7,507	2,295	0,001*
					0,414	2,099	0,844
					1,150	0,484	0,018*
					-3,854	2,003	0,055
					-6,074	2,568	0,018*

TARV: Terapia antirretroviral

EP: erro padrão

* Estatisticamente significante

‡ Os escores do índice EQ-5D-3L variam de 0 a 1 (escores mais altos correspondem a melhor QVRS)

§ Os escores da Escala Visual Analógica variam de 0 a 100 (Escores mais altos correspondem a melhor QVRS)

¶ Escores de domínio variam de 4 a 20 (escores mais altos correspondem a melhor QVRS)

6.4 Discussão

Neste estudo, pessoas que iniciaram a TARV no Sistema Único de Saúde brasileiro apresentaram alta QVRS, mensurada tanto por um instrumento genérico quanto um HIV-específico e sem diferenças entre indivíduos que utilizaram esquemas contendo dolutegravir ou efavirenz. Características consistentemente associadas à QVRS incluíram estado civil, nível de escolaridade, sinais e sintomas recentes de ansiedade ou depressão, comorbidades e reações adversas a medicamentos.

De forma encorajadora, os escores obtidos pelos participantes deste estudo foram semelhantes aos valores normativos da população no Brasil, mensurados por meio dos questionários genéricos WHOQOL-BREF (Cruz, Polanczyk, Camey, Hoffmann, & Fleck, 2011) e EQ-5D (Menezes, Andrade, Noronha, & Kind, 2015). As pontuações foram, ainda, mais elevadas que as relatadas em outros estudos em PVHIV, com valores médios nos domínios WHOQOL-HIV BREF variando entre 14-15,2 num estudo brasileiro (Razera et al., 2008) no qual 64,9% dos pacientes usavam TARV.

Não foram encontrados estudos brasileiros que avaliassem a QVRS entre PVHIV utilizando o instrumento EQ-5D. Embora as comparações possam ser influenciadas pelas diferenças de contexto entre os países, os resultados observados neste estudo foram maiores do que os reportados por estudos internacionais, no qual os valores obtidos por meio da Escala Visual Analógica variaram entre 70,3 a 84,0 (Keaei et al., 2016; Mafirakureva, Dzingirai, Postma, van Hulst, & Khoza, 2016; Tran, Ohinmaa, & Nguyen, 2012; Venturini et al., 2017).

É relatado na literatura aumento na QVRS após o início do tratamento antirretroviral (Campos et al., 2010; Jin et al., 2014; Mannheimer et al., 2005). Neste estudo, todos os indivíduos estavam em TARV, com uma mediana de 65,5 dias de exposição, variando entre 14 e 180 dias. Não foi possível determinar a influência desta variação nos resultados. No entanto, os pacientes apresentaram um perfil clínico favorável, pois eram principalmente assintomáticos, possuíam carga viral inicial inferior a 100.000 cópias/ml e linfócitos T CD4+ superior a 200 células/mm³, o que pode ter contribuído para os elevados escores de QVRS e a diferença entre este e estudos anteriores. Os resultados obtidos também indicam que as PVHS têm QVRS semelhante à população em geral, o que pode refletir as mudanças na atenção ao HIV durante os anos, como a disponibilidade de testes de diagnóstico rápido e início da TARV independentemente da contagem de linfócitos T CD4+.

Quase um terço dos participantes obteve o maior valor possível no índice do EQ-5D, e os principais problemas relatados foram nos domínios ansiedade/depressão e dor/desconforto. Esses resultados podem ser influenciados pela alta prevalência de sinais e sintomas de ansiedade e depressão, que ocorreram entre 29,8% e 20,5% dos participantes, respectivamente. De fato, os sinais e sintomas de ansiedade e depressão foram os preditores mais fortes de menor QVRS em todos os modelos de regressão, e sua associação com piores domínios gerais e específicos do WHOQOL-HIV BREF tem sido amplamente relatada (Nobre, Pereira, Roine, Sintonen, & Sutinen 2017; Passos & Souza, 2015; Zimpel & Fleck, 2014).

A presença de sintomas de depressão pode reduzir a probabilidade de aderir à TARV em 42% (Uthman, Magidson, Safren, & Nachega, 2014), enquanto relatar sintomas de ansiedade no início da TARV aumenta em 87% o risco de não-adesão no primeiro ano de tratamento (Campos et al., 2010), possivelmente levando à falha da TARV, resistência viral e aumento dos custos em saúde. Portanto, mesmo considerando a possibilidade de melhora dos sintomas psicológicos ao longo do tempo, sua presença no início da TARV pode afetar negativamente os desfechos clínicos. Destacando a necessidade de estratégias para identificar pacientes com essas condições de saúde, aumentar o apoio psicológico, o tratamento e a prevenção nessa população.

Outros fatores clínicos associados negativamente à QVRS foram a presença de comorbidades (Nobre et al., 2017; Passos & Souza, 2015) e doença definidora de aids (Tran et al., 2015, 2012; Zimpel & Fleck, 2014). Ambas as situações estão relacionadas ao uso de outros medicamentos, o que pode aumentar a carga do tratamento e a ocorrência de reações adversas. Além disso, a presença concomitante de outros sintomas pode aumentar a sensação de dependência dos pacientes, afetar sua vida diária e suas relações sociais (Gakhar et al., 2013). Essas condições são de grande preocupação, pois a infecção pelo HIV é crônica, as comorbidades aumentam com o processo de envelhecimento e PVHIV apresentam eventos associados ao HIV, como doença cardiovascular, precocemente (High et al., 2012).

Com o lançamento de novos medicamentos antirretrovirais e a simplificação dos esquemas, há um interesse crescente nas diferenças entre as terapias no mundo real para informar a tomada de decisão em saúde. Neste estudo, não houve diferenças entre o esquema em dose fixa combinada contendo efavirenz e o esquema de dois medicamentos uma vez ao dia contendo dolutegravir para a qualidade de vida. Este é o primeiro estudo de coorte a comparar

a QVRS entre esses esquemas considerando uma ampla gama de covariáveis. Nessa análise transversal, a diferença na ocorrência e no número de reações adversas que favoreceram o esquema contendo dolutegravir não se transpôs em melhor qualidade de vida quando controlado por outras variáveis.

Por outro lado, a ocorrência de reações adversas associou-se de forma independente com menor QVRS, como relatado previamente (Campos, César, & Guimarães, 2009; Gakhar et al., 2013; Passos & Souza, 2015). O impacto dos eventos adversos na qualidade de vida do paciente depende de sua gravidade, número e importância no cotidiano do paciente, diminuindo sua autoestima, papel social e funcional, por exemplo, causando absenteísmo e perda de produtividade (daCosta DiBonaventura, Gupta, Cho, & Mrus, 2012; Gakhar et al., 2013). Além disso, a ocorrência de reações adversas está associada a não-adesão ao tratamento (de F Bonolo et al., 2005; Gakhar et al., 2013). Assim, o aconselhamento de profissionais de saúde sobre possíveis eventos adversos e monitoramento clínico é fundamental para a adesão do paciente e melhor qualidade de vida.

As seguintes características sociodemográficas foram associadas à maior QVRS: 13 anos ou mais de escolaridade (Campos et al., 2009; Mafirakureva et al., 2016; Tran et al., 2012) e ser casado (Mafirakureva et al., 2016; Soares et al., 2015). Indivíduos com maior nível educacional podem ter uma compreensão mais ampla de sua condição de saúde, tratamento e maior acesso aos serviços de saúde (Campos et al., 2009). Além disso, uma proporção maior deles estava empregada no momento da entrevista. Além do aspecto econômico, o trabalho representa um importante papel social e fonte de satisfação pessoal, influenciando positivamente na qualidade de vida dos indivíduos (Passos & Souza, 2015).

O uso de substâncias entre PVHIV, como álcool e tabaco, também foram associadas à QVRS. Consistentemente às publicações prévias, o uso leve ou moderado de álcool foi associado à maior QVRS (Chan, von Mühlen, Kritz-Silverstein, & Barrett-Connor, 2009; Saito et al., 2005). Já o uso de tabaco é associado a um decréscimo da QV na população geral (Lima, Borim, & de Azevedo Barros, 2014) e entre PVHIV, afetando os domínios físico, psicológico e nível de independência (Grabovac, Brath, Schalk Degen & Dorner, 2017). Intervenções para a cessação do tabagismo são efetivas e devem ser implementadas em centros de referência de atenção ao HIV (Grabovac et al., 2017), considerando a alta prevalência de tabagismo atual relatada pelos participantes do estudo (25,7%) e o efeito deletério do tabaco.

Este estudo pode ter superestimado a QVRS devido ao viés de sobrevivência, uma vez que as entrevistas foram conduzidas com pacientes engajados no cuidado ao HIV. Além disso, o desenho do estudo limita o estabelecimento da causalidade direta e as associações são apenas indicadores de potencial efeito causal. As associações também podem conter confusão residual devido a variáveis não mensuradas. Finalmente, a análise de diferenças entre esquemas terapêuticos avaliados deve ser confirmada por estudos de acompanhamento considerando a qualidade de vida basal dos indivíduos em cada grupo.

6.5 Conclusão

A qualidade de vida relacionada à saúde de indivíduos que iniciaram a terapia antirretroviral no Sistema Único de Saúde foi elevada, mensurada tanto por um instrumento genérico quanto um HIV-específico, e sem diferenças entre os grupos que receberam esquemas contendo dolutegravir ou efavirenz. Estes resultados fornecem informações relevantes para futuras análises econômicas e identificam fatores modificáveis que podem afetar a qualidade de vida.

Intervenções direcionadas para triagem e monitoramento de comorbidades, sintomas psicológicos, utilização de tabaco e ocorrência de reações adversas a medicamentos são necessárias para melhorar a QVRS nessa população, especialmente entre pessoas solteiras (não casadas) e aquelas com níveis educacionais mais baixos.

Agradecimentos

Este estudo foi realizado pela UFMG, com o apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, código de financiamento 001; da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), código CDS-APQ-03938-16 e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Os autores agradecem o apoio financeiro das instituições de apoio à pesquisa científica.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

Referências

- 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. (1992). *MMWR Recomm Rep*, 41(RR-17), 1–19. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1361652>
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA, (ABEP). (2016). [Brazil 2015 criteria and update of class distribution for 2016]. São Paulo: ABEP. Retrieved from <http://www.abep.org/criterio->

brasil

- Bonolo, P. de F., César, C. C., Acurcio, F. A., Maria das Graças, B. C., de Pádua, C. A. M., Álvares, J., ... Guimarães, M. D. C. (2005). Non-adherence among patients initiating antiretroviral therapy: a challenge for health professionals in Brazil. *Aids, 19*, S5–S13.
- Botega, N. J., Bio, M. R., Zomignani, M. A., Garcia Jr, C., & Pereira, W. A. B. (1995). Transtornos do humor em enfermaria de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. *Revista de Saúde Pública*.
- Campos, L. N., César, C. C., & Guimarães, M. D. (2009). Quality of life among HIV-infected patients in Brazil after initiation of treatment. *Clinics (Sao Paulo), 64*(9), 867–875. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322009000900007>
- Campos, L. N., Guimarães, M. D., & Remien, R. H. (2010). Anxiety and depression symptoms as risk factors for non-adherence to antiretroviral therapy in Brazil. *AIDS Behav, 14*(2), 289–299. <https://doi.org/10.1007/s10461-008-9435-8>
- Carballo, E., Cadarso-Suárez, C., Carrera, I., Fraga, J., de la Fuente, J., Ocampo, A., ... Prieto, A. (2004). Assessing relationships between health-related quality of life and adherence to antiretroviral therapy. *Qual Life Res, 13*(3), 587–599. <https://doi.org/10.1023/B:QURE.0000021315.93360.8b>
- Chan, A. M., von Mühlen, D., Kritz-Silverstein, D., & Barrett-Connor, E. (2009). Regular alcohol consumption is associated with increasing quality of life and mood in older men and women: The Rancho Bernardo Study. *Maturitas, 62*(3), 294–300. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.01.005>
- Cheung, K., Oemar, M., Oppe, M., & Rabin, R. (2009). EQ-5D user guide: basic information on how to use EQ-5D. *Rotterdam: EuroQol Group*.
- Cruz, L. N., Polanczyk, C. A., Camey, S. A., Hoffmann, J. F., & Fleck, M. P. (2011). Quality of life in Brazil: normative values for the WHOQOL-bref in a southern general population sample. *Qual Life Res, 20*(7), 1123–1129. <https://doi.org/10.1007/s11136-011-9845-3>
- daCosta DiBonaventura, M., Gupta, S., Cho, M., & Mrus, J. (2012). The association of HIV/AIDS treatment side effects with health status, work productivity, and resource use. *AIDS Care, 24*(6), 744–755. <https://doi.org/10.1080/09540121.2011.630363>
- Gakhar, H., Kamali, A., & Holodniy, M. (2013). Health-related quality of life assessment after antiretroviral therapy: a review of the literature. *Drugs, 73*(7), 651–672. <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0040-4>
- Grabovac, I., Brath, H., Schalk, H., Degen, O., & Dorner, T. E. (2017). Clinical setting-based smoking cessation programme and the quality of life in people living with HIV in Austria and Germany. *Qual Life Res, 26*(9), 2387–2395. <https://doi.org/10.1007/s11136-017-1580-y>
- Hallal, R., Ravasi, G., Kuchenbecker, R., Greco, D., & Simão, M. (2010). O acesso universal ao tratamento antirretroviral no Brasil. *Revista Tempus Actas Em Saúde Coletiva, 4*(2), 53–65.
- High, K. P., Brennan-Ing, M., Clifford, D. B., Cohen, M. H., Currier, J., Deeks, S. G., ... Aging, O. A. R. W. G. on H. I. V. and. (2012). HIV and aging: state of knowledge and areas of critical need for research. A report to the NIH Office of AIDS Research by the HIV and Aging Working Group. *J Acquir Immune Defic Syndr, 60 Suppl 1*, S1–18. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31825a3668>
- Jin, Y., Liu, Z., Wang, X., Liu, H., Ding, G., Su, Y., ... Wang, N. (2014). A systematic review of cohort studies of the quality of life in HIV/AIDS patients after antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS, 25*(11), 771–777. <https://doi.org/10.1177/0956462414525769>
- Keaei, M., Kuhlmann, J., Conde, R., Evers, S. M., Gonzalez, J., Govers, M., & Hiligsmann, M. (2016). Health-Related Quality of Life of Patients with HIV/AIDS in Bogotá, Colombia. *Value Health Reg Issues, 11*, 68–72. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2016.05.001>
- Khalili, H., Dashti-Khavidaki, S., Mohraz, M., Etghani, A., & Almasi, F. (2009). Antiretroviral induced adverse drug reactions in Iranian human immunodeficiency virus positive patients. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 18*(9), 848–857. <https://doi.org/10.1002/pds.1793>
- Lima, M. G., Borim, F. S. A., & de Azevedo Barros, M. B. (2014). Smoking and Health-Related Quality of Life (SF-36). A Population-Based Study in Campinas, SP, Brazil. *Health, 6*(12), 1539.
- Luz, P. M., Girouard, M. P., Grinsztejn, B., Freedberg, K. A., Veloso, V. G., Losina, E., ... Walensky, R. P. (2016). Survival benefits of antiretroviral therapy in Brazil: a model-based analysis. *J Int AIDS Soc, 19*(1),

20623. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27029828>
- Mafirakureva, N., Dzingirai, B., Postma, M. J., van Hulst, M., & Khoza, S. (2016). Health-related quality of life in HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy at a tertiary care facility in Zimbabwe. *AIDS Care*, *28*(7), 904–912. <https://doi.org/10.1080/09540121.2016.1173639>
- Mannheimer, S. B., Matts, J., Telzak, E., Chesney, M., Child, C., Wu, A. W., ... AIDS, T. B. C. P. for C. R. on. (2005). Quality of life in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy is related to adherence. *AIDS Care*, *17*(1), 10–22. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15832830>
- Menezes, R. . M., Andrade, M. V, Noronha, K. V, & Kind, P. (2015). EQ-5D-3L as a health measure of Brazilian adult population. *Qual Life Res*, *24*(11), 2761–2776. <https://doi.org/10.1007/s11136-015-0994-7>
- Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Departamento de Vigilância. Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. (2013). *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos*. Brasília - DF NV - Atualizado em 2015.
- Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Departamento de Vigilância. Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. (2017). *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos*. Brasília - DF.
- Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST Aids e Hepatites Virais. (2017). *Relatório de Monitoramento Clínico do HIV*. Brasília - DF. Retrieved from <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/relatorio-de-monitoramento-clinico-do-hiv>
- Morisky, D. E., Ang, A., Krousel-Wood, M., & Ward, H. J. (2008). Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, *10*(5), 348–354. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18453793>
- Nobre, N., Pereira, M., Roine, R. P., Sintonen, H., & Sutinen, J. (2017). Factors associated with the quality of life of people living with HIV in Finland. *AIDS Care*, *29*(8), 1074–1078. <https://doi.org/10.1080/09540121.2017.1281879>
- Passos, S. M., & Souza, L. D. (2015). An evaluation of quality of life and its determinants among people living with HIV/AIDS from Southern Brazil. *Cad Saude Publica*, *31*(4), 800–814. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25945989>
- Razera, F., Ferreira, J., & Bonamigo, R. R. (2008). Factors associated with health-related quality-of-life in HIV-infected Brazilians. *Int J STD AIDS*, *19*(8), 519–523. <https://doi.org/10.1258/ijsa.2008.007289>
- Saito, I., Okamura, T., Fukuhara, S., Tanaka, T., Suzukamo, Y., Okayama, A., & Ueshima, H. (2005). A cross-sectional study of alcohol drinking and health-related quality of life among male workers in Japan. *Journal of Occupational Health*, *47*(6), 496–503. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16369112>
- Soares, G. B., Garbin, C. A., Rovida, T. A., & Garbin, A. J. (2015). Quality of life of people living with HIV/AIDS treated by the specialized service in Vitória-ES, Brazil. *Cien Saude Colet*, *20*(4), 1075–1084. <https://doi.org/10.1590/1413-81232015204.00522014>
- Tran, B. X., Nguyen, L. H., Ohinmaa, A., Maher, R. M., Nong, V. M., & Latkin, C. A. (2015). Longitudinal and cross sectional assessments of health utility in adults with HIV/AIDS: a systematic review and meta-analysis. *BMC Health Serv Res*, *15*, 7. <https://doi.org/10.1186/s12913-014-0640-z>
- Tran, B. X., Ohinmaa, A., & Nguyen, L. T. (2012). Quality of life profile and psychometric properties of the EQ-5D-5L in HIV/AIDS patients. *Health Qual Life Outcomes*, *10*, 132. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-10-132>
- Uthman, O. A., Magidson, J. F., Safren, S. A., & Nachega, J. B. (2014). Depression and Adherence to Antiretroviral Therapy in Low-, Middle- and High-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Current HIV/AIDS Reports*, *11*(3), 291–307. <https://doi.org/10.1007/s11904-014-0220-1>
- Venturini, A., Cenderello, G., Di Biagio, A., Giannini, B., Ameri, M., Giacomini, M., ... Cassola, G. (2017). Quality of life in an Italian cohort of people living with HIV in the era of combined antiretroviral therapy (Evidence from I.A.N.U.A. study-investigation on antiretroviral therapy). *AIDS Care*, *29*(11), 1373–1377. <https://doi.org/10.1080/09540121.2017.1286286>
- Viegas Andrade, M., Noronha, K., Kind, P., Maia, A. C., Miranda de Menezes, R., De Barros Reis, C., ... Lins, C. (2013). Societal Preferences for EQ-5D Health States from a Brazilian Population Survey. *Value in Health Regional Issues*, *2*(3), 405–412. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.vhri.2013.01.009>

- Walmsley, S. L., Antela, A., Clumeck, N., Duiculescu, D., Eberhard, A., Gutiérrez, F., ... Granier, C. (2013). Dolutegravir plus abacavir–lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine*, *369*(19), 1807–1818.
- WHOQOL HIV Group. (2004). WHOQOL-HIV for quality of life assessment among people living with HIV and AIDS: results from the field test. *AIDS Care*, *16*(7), 882–889.
- Zimpel, R. R., & Fleck, M. P. (2007). Quality of life in HIV-positive Brazilians: application and validation of the WHOQOL-HIV, Brazilian version. *AIDS Care*, *19*(7), 923–930. <https://doi.org/10.1080/09540120701213765>
- Zimpel, R. R., & Fleck, M. P. (2014). Depression as a major impact on the quality of life of HIV-positive Brazilians. *Psychol Health Med*, *19*(1), 47–58. <https://doi.org/10.1080/13548506.2013.772302>

Suplemento

Tabela suplementar 4: Análise bivariada dos fatores associados à Qualidade de Vida Relacionada à Saúde de acordo com o instrumento utilizado. Belo Horizonte, 2017 (N=366).

Características *	EQ-5D-3L [‡]			Escala Visual Analógica [§]			QV geral [†] (WHOQOL-HIV BREF)		
	Coefficiente	EP	Valor p	Coefficiente	EP	Valor p	Coefficiente	EP	Valor p
Sociodemográficas									
Sexo (masculino)	0,031	0,017	0,067	-2,036	2,673	0,447	1,274	0,427	0,003
Idade (ano adicional)	-0,001	0,001	0,036	-0,058	0,090	0,519	-0,011	0,015	0,447
Estado civil(casado/união estável)	0,028	0,016	0,079	2,295	2,536	0,366	0,849	0,409	0,039
Raça/cor (parda)	-0,014	0,012	0,265	-2,444	1,973	0,216	-0,144	0,316	0,650
Escolaridade (10-12 vs. até 9 anos de estudo)	0,056	0,016	<0,001	3,514	2,587	0,175	0,868	0,415	0,037
Escolaridade (13+ vs. até 9 anos de estudo)	0,095	0,016	<0,001	5,241	2,601	0,045	1,555	0,417	<0,001
Filhos (sim)	-0,032	0,014	0,021	-3,001	2,111	0,155	-0,457	0,342	0,183
Plano de saúde (sim)	0,033	0,014	0,017	1,301	2,190	0,553	0,279	0,355	0,433
Classificação econômica(C vs. D-E)	0,065	0,018	<0,001	6,747	2,898	0,021	0,223	0,468	0,634
Classificação econômica(A-B vs. D-E)	0,095	0,018	<0,001	6,180	2,995	0,040	1,018	0,484	0,036
Situação de emprego (trabalhando)	0,046	0,012	<0,001	5,767	2,011	0,004	1,276	0,322	<0,001
Comportamentais e de hábitos de vida									
Religiosidade (sim)	0,029	0,015	0,067	4,446	2,462	0,072	0,183	0,398	0,646
Tabagismo recente (sim)	-0,046	0,014	0,001	-2,635	2,244	0,241	-1,261	0,359	<0,001
Uso recente de álcool (sim)	0,041	0,013	0,002	5,372	2,065	0,009	-0,154	0,337	0,648
Uso de drogas ilícitas navida (sim)	-0,011	0,013	0,310	-1,082	1,965	0,582	-0,298	0,318	0,349
Categoria de risco/exposição (HSH vs. outro)	0,034	0,013	0,008	1,693	1,965	0,389	0,333	0,318	0,297
Clinicas e laboratoriais									
Condição clínica (aids vs. não-aids)	-0,035	0,016	0,031	-7,557	2,485	0,003	-0,051	0,408	0,901
Sinais e sintomas de ansiedade ou depressão na entrevista (sim)	-0,102	0,012	<0,001	-16,529	1,864	<0,001	-2,274	0,311	<0,001

Tabela suplementar4: Análise bivariada dos fatores associados à Qualidade de Vida Relacionada à Saúde de acordo com o instrumento utilizado. Belo Horizonte, 2017 (N = 366) (Continuação).

Características *	EQ-5D-3L [‡]			Escala Visual Analógica [§]			QV geral [†] (WHOOOL-HIV BREF)		
	Coefficiente	EP	Valor p	Coefficiente	EP	Valor p	Coefficiente	EP	Valor p
Comorbidades auto-relatadas (sim)	-0,064	0,016	<0,001	-4,970	2,572	0,054	-1,274	0,414	0,002
Tempo desde diagnóstico(> 6 meses)	-0,010	0,012	0,396	3,979	1,995	0,047	-0,069	0,326	0,832
LT-CD4+ (200-500 vs. 500 células/mm ³)	-0,006	0,016	0,732	-2,111	2,527	0,400	-0,323	0,409	0,431
LT-CD4+ (< 200 vs. 500 células/mm ³)	-0,018	0,018	0,304	-6,967	2,808	0,013	-0,094	0,456	0,837
LT-CD4+ (Dados faltantes)	0,023	0,019	0,228	-0,375	3,003	0,900	-0,085	0,492	0,863
Carga viral (> 100.000 vs. ≤ 100.000 cópias/ml)	0,012	0,016	0,433	-1,210	2,491	0,628	0,688	0,408	0,093
Carga viral (dados faltantes)	0,018	0,017	0,303	1,993	2,676	0,458	0,290	0,433	0,503
Relacionadas à TARV									
Tempo em TARV (mês adicional)	<0,001	0,003	0,976	1,141	0,513	0,027	-0,026	0,083	0,756
TARV (esquemas com dolutegravir vs. efavirenz)	0,017	0,015	0,264	3,570	2,171	0,101	0,398	0,352	0,259
Adesão(sim)	0,005	0,012	0,653	0,927	1,952	0,635	0,327	0,323	0,312
Auto-percepção da TARV (difícil)	-0,046	0,014	<0,001	-8,701	2,164	<0,001	-1,269	0,356	<0,001
Reações adversas (sim)	-0,052	0,017	0,002	-7,375	2,706	0,006	-1,008	0,453	0,027
Número de reações adversas [†] (>3)	-0,074	0,012	<0,001	-8,452	1,870	<0,001	-0,562	0,319	0,079

HSH: homem que faz sexo com homem; LT-CD4+: Linfócito T CD4+; TARV: Terapia antirretroviral; UDI: Usuário de droga injetável;

*Ajustado pelo centro de referência como um nível de agrupamento

† Categorizado pela mediana

‡ Os escores do índice EQ-5D-3L variam de 0 a 1 (escores mais altos correspondem a melhor QVRS)

§ Os escores da Escala Visual Analógica variam de 0 a 100 (Escores mais altos correspondem a melhor QVRS)

†† Escores de domínio variam de 4 a 20 (escores mais altos correspondem a melhor QVRS)

Tabela suplementar 5: Matriz de variáveis fortemente associadas segundo a estatística V de Cramér

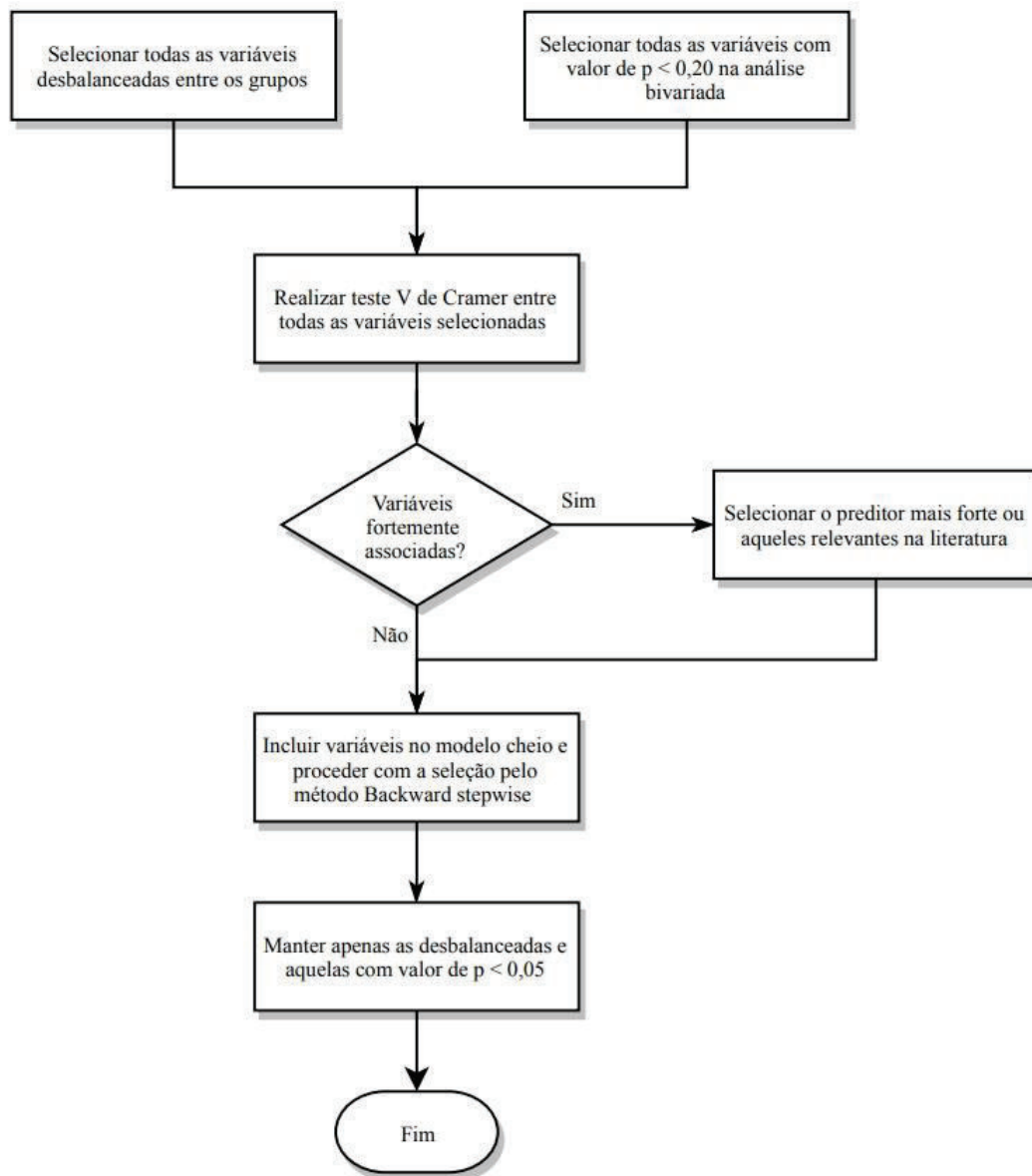
Variável	Sexo	Idade	Escolaridade	Filho	LT-CD4+	Reações adversas
Idade	0,32					
Escolaridade	0,27	0,25				
Filhos	0,29	0,31	0,38			
Plano de saúde			0,27			
Classificação econômica			0,34			
Situação de emprego			0,25			
Categoria de risco/exposição	0,31	0,25	0,30	0,38		
Classificação clínica					0,35	
Ansiedade ou depressão *		0,25				
Número de reações adversas						0,26

LT-CD4+: Linfócito T CD4+

A estatística V de Cramér varia de 0 (correspondendo a nenhuma associação entre as variáveis) a 1 (associação completa). Os valores de referência para associações são: Ausente ou muito fraca (0 a 0,05), Fraca (> 0,05 a 0,10), Moderada (> 0,10 a 0,15), Forte (> 0,15 a 0,25) e Muito Forte (> 0,25). Disponível em: (2018). Use r's guide to correlation coefficients. *Turkish journal of emergency medicine*, 18(3), 91-93. doi:10.1016/j.tjem.2018.08.001

* Ansiedade e depressão apresentaram V de Cramer = 0,34, razão pela qual foram agrupados em ansiedade ou de pressão

Figura suplementar 1: Diagrama dos critérios para seleção de variáveis do modelo multinível



**7 ESTUDO 4 - Padrões de uso e de adesão aos esquemas
antirretrovirais na Austrália: um estudo de coorte nacional**

Juliana de Oliveira Costa ^{1,2}, Andrea Schaffer ², Melisa Litchfield ², Nicholas Medland ³,
Rebecca Guy ³, Hamish McManus ³, Sallie Anne Pearson ²

¹ Programa de Pós Graduação em Saúde Pública- Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, Brasil.

² Centre for Big Data Research in Health - University of New South Wales. Sydney, Australia.

³ The Kirby Institute - University of New South Wales. Sydney, Australia.

Artigo a ser submetido para a revista *AIDS Patient Care and STDs*

RESUMO

Os elevados níveis de adesão necessários para se obter a efetividade da terapia antirretroviral (TARV) e seu uso crônico tornam imprescindíveis conhecer os padrões de adesão dos indivíduos ao longo do tempo e os fatores associados a este desfecho.

Nesta coorte retrospectiva, foram incluídos 2.107 indivíduos em uso de TARV na Austrália entre jul/2013 e jun/2017. A adesão foi definida como proporção de dias cobertos (PDC) $\geq 95\%$ e, secundariamente PDC $\geq 80\%$. Calculou-se o desfecho após 12 meses de acompanhamento e em intervalos mensais para permitir a modelagem de trajetória baseada em grupo.

Grande parte dos indivíduos utilizou esquemas contendo 2 ITRN + ITRNN (44,6%), seguido de INN (27,9%). Após um ano de seguimento, o PDC médio foi de 81,0% (DP 21,2) com 35,7% dos indivíduos atingindo PDC $\geq 95\%$ e 60,9% atingindo PDC $\geq 80\%$. A análise da trajetória revelou três padrões para a probabilidade de adesão ao longo do tempo: boa adesão (51,7%), baixa adesão (45,6%) e não-adesão precoce (2,6%). Idade avançada e o uso de esquemas contendo inibidores da integrase foram associados à maior probabilidade de pertencer ao grupo de boa adesão. Padrões semelhantes foram obtidos para o desfecho secundário.

Independentemente do ponto de corte para uma adesão ideal, apenas metade das pessoas em tratamento antirretroviral mantêm uma boa adesão ao longo do tempo. Fatores associados à maior adesão corroboram o uso de medicamentos com menor incidência de reações adversas e acompanhamento frequente da adesão ao tratamento, especialmente entre indivíduo mais jovens.

Descritores: Terapia Antirretroviral de Alta Atividade; HIV; Adesão à Medicação

7.1 Introdução

Estima-se que 27.545 indivíduos vivem com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) na Austrália (prevalência de 0,1%), dos quais 87% dos indivíduos diagnosticados estão em terapia antirretroviral (TARV). [1] A TARV é a pedra angular do tratamento do HIV não apenas para evitar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida do indivíduo, mas como uma estratégia de prevenção, reduzindo em 100% o risco de transmissão quando os indivíduos atingem carga viral indetectável. [2]

Como parte do tratamento e sendo considerada estratégia de prevenção, vários países recomendam o início da terapia independentemente da contagem de linfócitos T CD4+ (estratégia de testar e tratar), aumentando o número de pessoas elegíveis para o tratamento. Entretanto, o sucesso terapêutico dos esquemas antirretrovirais requer a manutenção de um nível mínimo de adesão à terapia, estimado entre 80 e 95%, dependendo do esquema terapêutico. [3–5] Não atingir esses níveis pode levar à falha virológica, resistência viral e aumento do risco de transmissão do vírus. [6]

A manutenção da adesão ideal na prática clínica pode ser um desafio. Estudos reportaram que vários indivíduos que tiveram antirretrovirais prescritos nunca iniciaram o tratamento, e aqueles que iniciam podem diminuir os níveis de adesão à terapia ao longo do tempo.[7–10] Por ser um processo dinâmico, recomenda-se que a adesão à TARV seja estimulada durante o acompanhamento e avaliada em diferentes momentos. [9]

Estratégias para aumentar a adesão do paciente à TARV incluem o uso de medicamentos menos tóxicos, com melhor perfil de tolerabilidade, tais como os que contêm Inibidores da Integrase (IIN), e esquemas com menor carga de comprimidos. Estudos recentes desenvolvidos na Austrália relataram um aumento no uso de IIN e o uso de esquemas em dose fixa combinada, adquiridos por mais de 55% dos indivíduos em tratamento em 2016. [11, 12] No entanto, os padrões de uso e de adesão aos esquemas antirretrovirais em nível nacional ainda são desconhecidos.

Neste contexto, torna-se imprescindível conhecer os padrões de adesão ao longo do tempo e fatores associados a este desfecho a fim de direcionar intervenções de forma eficiente. Este é o primeiro estudo a avaliar a adesão dos indivíduos à TARV ao longo do tempo na Austrália, utilizando dados de dispensação de farmácia e métodos estatísticos contemporâneos, que consideram esta variabilidade temporal.

7.2 Métodos

Acesso a medicamentos e fonte de dados

Os medicamentos para o tratamento do HIV fazem parte do Programa Altamente Especializado de Medicamentos do Programa de Benefícios Farmacêuticos (*Pharmaceutical Benefits Scheme* - PBS), que exige que os médicos realizem treinamento específico para prescrever antirretrovirais. Os indivíduos podem acessar o tratamento prescrito por meio de farmácias comunitárias, hospitais privados ou públicos, sob copagamento.

A amostra de 10% do PBS consiste no histórico de dispensação de medicamentos para uma amostra aleatória de residentes da Austrália e visitantes estrangeiros elegíveis, extraídos com base no ID único do indivíduo. O conjunto de dados do PBS contém o medicamento dispensado, incluindo o código do item, nome genérico, dosagem, data de fornecimento, data da prescrição e quantidade dispensada. Importante ressaltar que esta base de dados não registra a indicação terapêutica dos medicamentos dispensados. A dispensação de antirretrovirais está disponível desde julho de 2013, embora a d

Desenho do estudo e participantes

Trata-se de uma coorte retrospectiva de pessoas ≥ 18 anos que receberam TARV entre 01 de julho de 2013 e 30 de junho de 2017 que constavam na amostra de 10% do PBS. Foram incluídos indivíduos utilizando pelo menos três agentes antirretrovirais, incluindo inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo/ nucleotídeo (ITRN/ITRNt), inibidores de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNN), inibidores da Protease (IP), inibidores de entrada (IE) ou IIN.[6][11] Assumiu-se que o uso de pelo menos três agentes antirretrovirais era indicativo de tratamento para o controle do HIV.

As características incluíram sexo do participante, idade, estado da farmácia onde a primeira dispensação de TARV durante o período de observação foi efetuada, ano calendário da dispensação, componentes antirretrovirais, classe terapêutica (ITRN/ITRNt, ITRNN, IIN, IE, PI), tipo de TARV (em dose fixa combinada ou múltiplos medicamentos) e uso de outros medicamentos. Os indivíduos que receberam esquemas em dose fixa combinada associados a outros antirretrovirais individuais foram classificados como recebendo esquemas de múltiplos medicamentos e doses.

O uso de outros medicamentos foi avaliado pela ocorrência de pelo menos duas dispensações de agentes do mesmo grupo anatômico (*Anatomical-Therapeutic-Chemical Classification* -

ATC)[13] nos seis meses prévios à dispensação de TARV, incluindo medicamentos para tratar condições psiquiátricas, hipertensão, diabetes e dislipidemia. Os grupos ATC incluídos para condições psiquiátricas foram N05A (antipsicóticos), N05B (ansiolíticos) ou N06A (antidepressivos); para hipertensão, C02CA (anti-hipertensivos), C03 (diuréticos), C07 (agentes beta-bloqueadores), C08 (bloqueadores dos canais de cálcio), C09 (agentes que atuam no sistema renina-angiotensina) ou C10BX03 (atorvastatina + anlodipino); para diabetes, A10 (antidiabéticos) e para dislipidemia, C10 (agentes modificadores lipídicos).

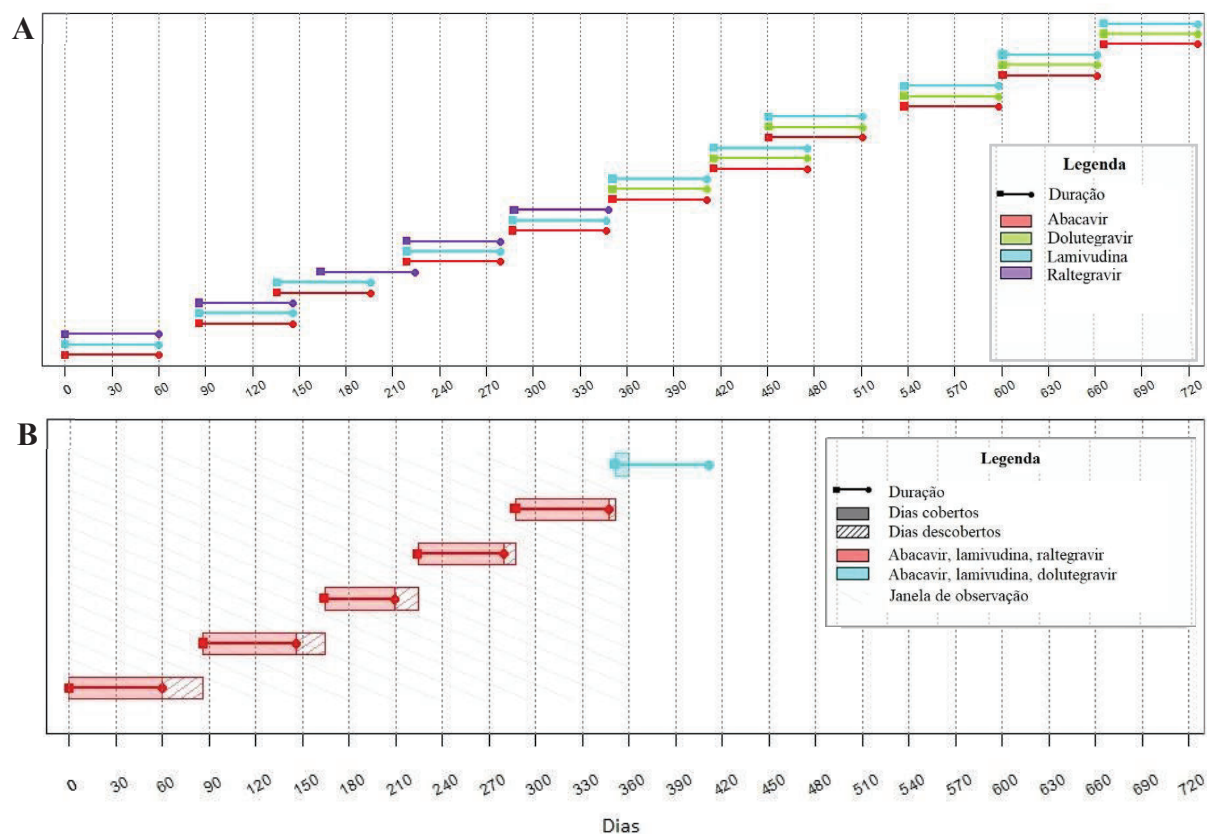
A TARV foi definida de acordo com os registros de dispensação do indivíduo. Registros sobrepostos ocorrendo dentro de 30 dias foram definidos como parte do mesmo esquema. A data do esquema dispensado correspondeu à data da última dispensação ocorrendo dentro do período de 30 dias (Figura 7A). Os indivíduos foram acompanhados por 12 meses após a data de entrada.

Medidas de resultado

O desfecho de interesse foi a adesão à TARV após 12 meses de acompanhamento. A adesão foi definida como 95% da Proporção de Dias Cobertos (PDC), calculada pelo número total de dias que o indivíduo teve acesso a todos os componentes da TARV, dividido pelo período total de tempo. [14] O limiar padrão de 95% foi considerado como desfecho primário e o limiar de 80% como desfecho secundário [4, 5], de acordo com estudos recentes que reportaram não haver diferença entre esses limiares quanto à capacidade de prever a supressão viral. [15]

Para esquemas em dose fixa combinada, foi presumido que os indivíduos tomavam um comprimido ao dia. Para esquemas contendo múltiplos medicamentos, o número de comprimidos utilizados por dia para cada um dos componentes foi calculado a partir da apresentação farmacêutica, quantidade dispensada e doses recomendadas de acordo com as diretrizes australianas.[16] Recargas realizadas antes da data prevista de retorno (i.e., antes de acabar o estoque de medicamentos em posse do participante) foram consideradas nos períodos subsequentes (*carried forward*). Em seguida, os dias de sobreposição de pelo menos três agentes antirretrovirais foi utilizado para o cálculo da adesão (Figura 7B).

Figura 7: Análise dos registros de dispensação para o cálculo da proporção de dias cobertos para um indivíduo. A) Antirretrovirais individuais dispensados e sua duração. B) Esquema antirretroviral e proporção de dias cobertos atribuídos de acordo com a distribuição sobreposta.



Análise estatística

Foi realizada análise descritiva comparando-se variáveis categóricas por meio do teste χ^2 . A adesão foi calculada utilizando a intenção de tratar, ou seja, foi atribuída para o primeiro esquema dispensado durante o período, mesmo que houvesse alteração subsequente.

Foi calculado o PDC cumulativo utilizando-se os pontos de corte de 95% (342 dias) e de 80% (288 dias) para definir a adesão após 12 meses. O PDC também foi calculado em intervalos de 30 dias considerando o limite de 95% ou de 80% (ou seja, pelo menos 29 ou 24 dias de cobertura em cada período de 30 dias) para permitir a construção de trajetórias usando Modelagem de Trajetória Baseada em Grupo (*Group-based Trajectory Modeling* - GBTM). [17, 18] Essa abordagem tem sido utilizada para identificar grupos de indivíduos com comportamentos semelhantes de trajetória de adesão e para avaliar fatores associados ao pertencimento a cada grupo.

O número de grupos de trajetórias foi definido com base na interpretabilidade, tamanho dos grupos e critérios de informação Bayesiano (BIC) e critérios de informação de Akaike (AIC) mais baixos. A probabilidade de adesão ao longo do tempo foi modelada como uma combinação das funções polinomial cúbica e linear. A adequação do modelo foi avaliada por meio das probabilidades posteriores de associação ao grupo, na qual a probabilidade média para os indivíduos designados para cada grupo deveria exceder um limite mínimo de 0,7. [18]

Os fatores associados ao pertencimento a cada grupo foram avaliados utilizando análise de regressão logística multivariada. Entraram no modelo todas as variáveis independentes, as quais foram mantidas apenas as significativas ($p < 0,05$) ajustadas por sexo e idade. O tipo de TARV (dose fixa *versus* múltiplos medicamentos) não foi incluído por estar fortemente correlacionado com a classe terapêutica (teste V de Cramer superior a 0,25). [19]

A análise estatística foi realizada utilizando o macro 'PROC TRAJ' no software SAS[®] versão 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA). Os gráficos foram produzidos utilizando os pacotes 'AdhereR', 'ggplot2' e 'forestplot' no software R Foundation for Statistical Computing versão 3.4.4 (R Core Team 2017, Viena, Áustria).

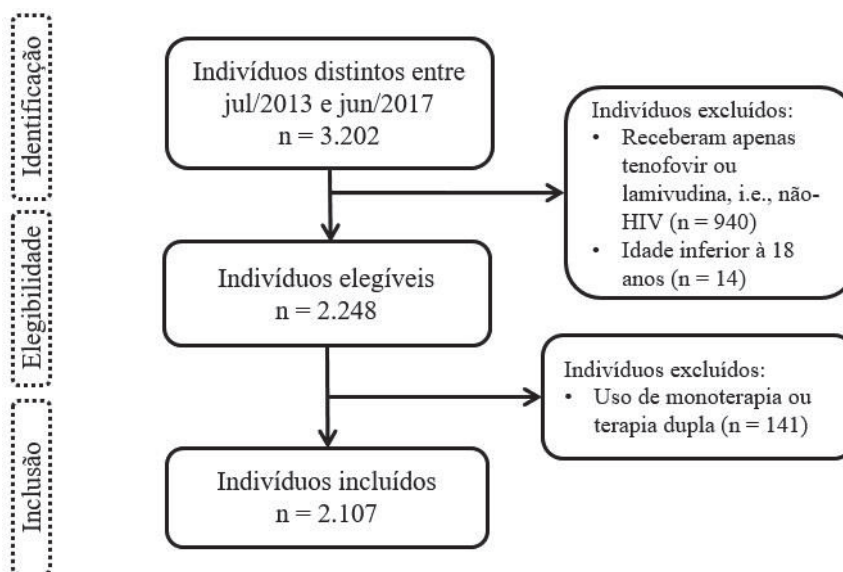
Ética e aprovação de acesso a dados

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de População e Serviços de Saúde de Nova Gales do Sul (Número de Aprovação: 2013/11/494) e o acesso a dados foi concedido pelo Comitê de Avaliação de Solicitações Externas do Departamento de Serviços Humanos (DHS) da Austrália.

7.3 Resultados

Foi identificado um total de 2.262 indivíduos com HIV acima de 18 anos que receberam antirretrovirais entre 01 de julho de 2013 e 30 de junho de 2017, dos quais 2.107 (93,1%) foram incluídos (Figura 8). O número de indivíduos distintos que receberam antirretrovirais por ano foi de 1.541 (jul-dez 2013), 1.714 (2014), 1.842 (2015), 1.961 (2016) e 2.013 (jan-jun 2017).

Figura 8: Diagrama de inclusão dos indivíduos na coorte retrospectiva



A maioria dos indivíduos era do sexo masculino (88,9%) e a média de idade foi de 46,3 anos (DP 11,9), variando de 18 a 85 anos (Tabela 13). Aproximadamente 40% da população obteve a primeira dispensação a partir do estado de Nova Gales do Sul, seguida por Victoria (27,6%), Queensland (17,4%) e Austrália Ocidental (7,8%). Dispensação de terapia concomitante para outros tratamentos no início do estudo ocorreu para uma baixa proporção de indivíduos, sendo os medicamentos psicotrópicos os mais comuns (19,2%).

O esquema de múltiplos medicamentos e doses correspondeu à primeira dispensação de 59,1% dos participantes. Considerando o esquema da TARV, a maioria dos indivíduos utilizou esquemas contendo 2 ITRN associado à ITRNN (44,6%), IIN (27,9%) ou IP (16,5%) (Tabela 13). O tenofovir associado à emtricitabina ou lamivudina constituiu a principal terapia de base do esquema (n = 1477, 70,1%), seguido pelo abacavir associado à lamivudina (n = 467, 22,2%) e zidovudina associado à lamivudina (n = 55, 2,6%).

Tabela 13: Características dos indivíduos incluídos no estudo. Austrália (N = 2.107)

Características	n (%)
Sexo	
Feminino	234 (11,1)
Masculino	1873 (88,9)
Faixa etária (anos)	
18-34	372 (17,7)
35-44	547 (26,0)
45-54	718 (34,1)
55+	470 (22,3)
Estado	
Território da Capital Australiana	33 (1,57)
Nova Gales do Sul	825 (39,2)
Território do Norte	19 (0,9)
Queensland	372 (17,4)
Austrália do Sul	93 (4,41)
Tasmania	24 (1,14)
Victoria	581 (27,6)
Austrália Ocidental	160 (7,6)
Uso de medicamentos	
Psicotrópicos (sim)	404 (19,2)
Hipertensão (sim)	292 (13,9)
Diabetes (sim)	52 (2,47)
Dislipidemia (sim)	281 (13,3)
Esquema	
Dose fixa combinada	862 (40,9)
Múltiplos medicamentos e doses	1245 (59,1)
Classe terapêutica	
2 ITRN + ITRNN	939 (44,6)
2 ITRN + IIN	587 (27,9)
2 ITRN + IP	347 (16,5)
ITRN + IIN associado à IP ou ITRNN	36 (1,7)
3ITRN associado à ITRNN ou IP	25 (1,2)
IE ou esquema contendo etravirina	71 (3,4)
Outro	102 (4,8)

IE: Inibidores de entrada; IIN: Inibidores da integrase; IP: Inibidores da protease; ITRN: incluindo inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo/ nucleotídeo; ITRNN: Inibidores da transcriptase reversa não análogos a nucleosídeos;

Das 188 diferentes combinações de antirretrovirais, dez foram utilizadas por mais de 70% dos participantes, e podem ser visualizadas na tabela 14. O esquema tenofovir, emtricitabina e efavirenz foi utilizado por quase um quinto dos participantes, sendo o mais comum (19,6%).

Durante o acompanhamento, 227 (10,8%) indivíduos trocaram a classe de esquema TARV. A troca mais comum foi para esquemas contendo 2ITRN + IIN, a partir de ITRNN (n = 48, 21,2%) ou de IP (n = 36, 15,9%). Em um ano de acompanhamento, ocorreram 17 óbitos (0,81%).

Tabela 14: As dez combinações de antirretrovirais mais utilizadas. Austrália, 2017 (N = 1.548)

Terapia antirretroviral	Classe terapêutica	n	%
Tenofovir, Emtricitabina, Efavirenz	2ITRN + ITRNN	413	19,6
Tenofovir, Emtricitabina, Rilpivirina	2ITRN + ITRNN	197	9,3
Tenofovir, Emtricitabina, Raltegravir	2ITRN + IIN	176	8,4
Abacavir, Lamivudina, Dolutegravir	2ITRN + IIN	150	7,1
Tenofovir, Emtricitabina, Atazanavir, Ritonavir	2ITRN + IP	132	6,3
Tenofovir, Emtricitabina, Nevirapina	2ITRN + ITRNN	131	6,2
Tenofovir, Emtricitabina, Elvitegravir, Cobicistat	2ITRN + IIN	121	5,7
Abacavir, Lamivudina, Nevirapina	2ITRN + ITRNN	98	4,7
Tenofovir, Emtricitabina, Dolutegravir	2ITRN + IIN	80	3,8
Abacavir, Lamivudina, Efavirenz	2ITRN + ITRNN	50	2,4

Representa 73,5% do total de participantes

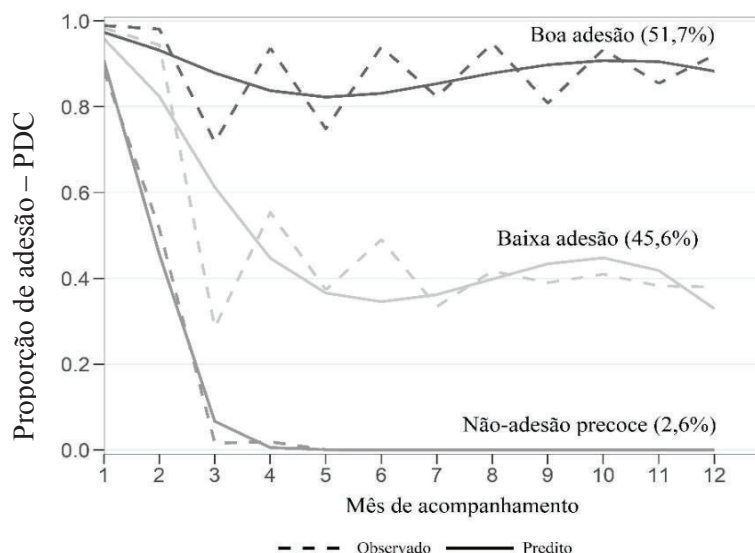
IIN: Inibidores da integrase; IP: Inibidores da protease; ITRN: incluindo inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo/ nucleotídeo; ITRNN: Inibidores da transcriptase reversa não análogos a nucleosídeos;

Adesão à TARV

Após um ano do seguimento, o PDC médio foi de 81,0% (DP 21,2), com 35,7% (n = 753) atingindo adesão considerando o limiar de PDC $\geq 95\%$ e 60,9% (n = 1.284) atingindo adesão com o limiar de PDC $\geq 80\%$. Apenas um registro de dispensação foi observado para 49 (2,3%) indivíduos e 1.092 (51,8%) tiveram um intervalo superior a 30 dias sem TARV.

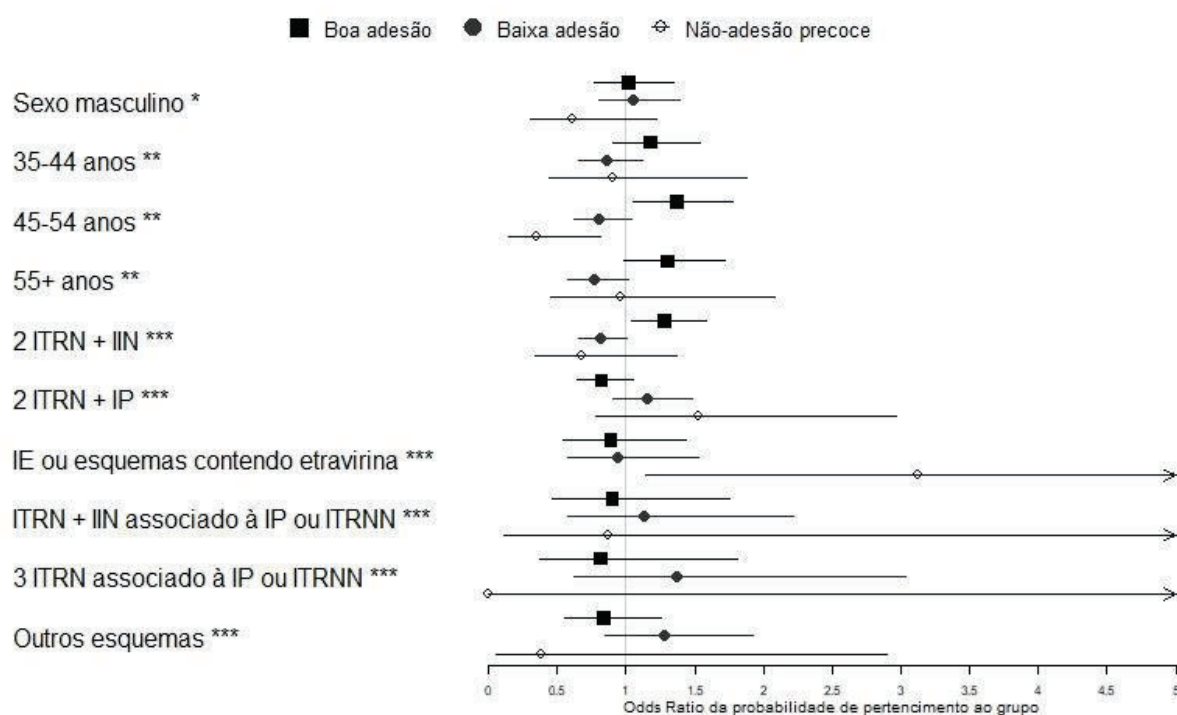
O modelo que melhor descreveu os padrões de adesão dos indivíduos ao longo do tempo considerando o PDC 95% é apresentado na figura 9. Foram identificados três grupos de indivíduos: grupo 1, com boa adesão ao longo do tempo, grupo 2, com baixa adesão ao longo do tempo e grupo 3, com não-adesão precoce, sendo que a maior parte deles pertenceu ao grupo de boa adesão ao longo do tempo (51,7%).

Figura 9: Análise de trajetória baseada em grupos de adesão durante o acompanhamento de acordo com a Proporção de Dias Cobertos (PDC) $\geq 95\%$



Indivíduos com idade mais avançada tiveram maior probabilidade de pertencer ao grupos de boa adesão, sendo estatisticamente significativa a diferença entre aqueles na faixa etária entre 45 e 54 anos de idade em comparação aos indivíduos entre 18 e 34. Considerando o esquema terapêutico, a probabilidade de pertencer ao grupo de boa adesão foi superior entre indivíduos que utilizaram 2 ITRN + IIN em comparação à 2 ITRN + ITRNN. Além disso, indivíduos que utilizaram esquemas contendo IE ou etravirina tiveram maior probabilidade de pertencer ao grupo de não-adesão precoce (Figura 10).

Figura 10: Resultados dos modelos de regressão logística que preveem o pertencimento a cada grupo de trajetória de adesão à terapia antirretroviral em comparação com todas as outras trajetórias combinadas, considerando o limiar de proporção de dias cobertos \geq 95%.



Grupos de referência: * Sexo feminino ** 18-34 anos *** 2 ITRN + ITRNN.

IE: Inibidores de entrada; IIN: Inibidores da integrase; IP: Inibidores da protease; ITRN: incluindo inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo/ nucleotídeo; ITRNN: Inibidores da transcriptase reversa não análogos a nucleosídeos

Os padrões de adesão dos indivíduos ao longo do tempo considerando o limiar de PDC igual ou superior a 80% foi semelhante ao obtido com o limiar de 95% (Figura suplementar 2), bem como as probabilidades de pertencimento a cada grupo de trajetória (Figura suplementar 3).

7.4 Discussão

Este estudo de coorte nacional e retrospectivo foi pioneiro em avaliar a adesão à TARV ao longo do tempo na Austrália. Este estudo revelou que, embora o PDC médio para indivíduos em uso de TARV tenha sido relativamente alto, a porcentagem de indivíduos que atingiram o nível recomendado de adesão de 95% foi muito menor, sendo que apenas cerca de metade dos participantes pertencia ao grupo de trajetória de boa adesão ao longo do tempo. Fatores associados a pertencer a este grupo foram idade mais avançada e fazer uso de esquemas contendo dois ITRN + IIN. Neste estudo revelou-se, ainda, que estes padrões são consistentes ao se utilizar um limiar de adesão mais flexível, igual ou superior à 80% da proporção de dias cobertos.

Os padrões de uso de TARV foram semelhantes ao obtido por outro estudo nacional realizado na Austrália a partir de dados coletados em 17 unidades de assistência à saúde, no qual cerca de 40% dos indivíduos utilizou 2 ITRN + ITRNN, seguido de esquemas contendo IIN [20]. No estudo de Dharan et al., [11], no qual avaliou-se o esquema terapêutico mais recente adquirido pelo indivíduo utilizando dados de dispensação do PBS, foi reportado que 62,3% das aquisições eram de esquemas contendo IIN. No presente estudo, observou-se que a maior parte das trocas ocorreu para esquemas contendo IIN, confirmando a tendência crescente de uso de medicamentos desta classe terapêutica. [12]

A literatura sobre a adesão à TARV na Austrália é escassa para permitir a comparação dos resultados. Além das diferenças quanto ao desenho, os estudos prévios utilizaram auto-relato para mensurar a adesão. Este método está sabidamente associado a vieses, seja devido ao respondente (i.e., predisposição em responder favoravelmente) ou à memória. [9] No estudo de Siefried et al., [20], por exemplo, 85% dos participantes reportaram pelo menos 95% de adesão nos três últimos meses antes da entrevista. A adesão foi mensurada perguntando-se ao participante quantas vezes nos últimos três meses ele havia se esquecido de tomar alguma dose da TARV, sendo considerados aderentes aqueles que perderam menos de três doses no período. Este estudo incluiu apenas indivíduos que possuíam carga viral indetectável no momento da entrevista, o que também pode explicar as diferenças entre os resultados observados no presente estudo e os reportados pelos autores.

Um total de 1.058 indivíduos vivendo com HIV participaram de uma pesquisa *online* realizada na Austrália, denominada ‘HIV Futures 7’, dos quais 905 (87,3%) faziam uso de

TARV. [21] Aqueles em uso de TARV foram questionados sobre qual a porcentagem do tempo no mês anterior em que utilizavam seus medicamentos conforme prescrito. Quase 80% responderam uso conforme prescrição em 90% do tempo, enquanto 87% reportaram esta capacidade em pelo menos 80% do tempo. Entretanto, 21,3% dos participantes em uso de TARV apresentaram dificuldades de se lembrar de tomar os medicamentos e 27,9% reportaram ter interrompido o uso de TARV em algum momento. Dentre aqueles que não estavam em uso de TARV (n=132, 12,7%), 28,9% já tinham feito uso de TARV previamente (i.e., tinham interrompido o uso de TARV no momento em que preencheram o questionário).

Esses resultados ressaltam que a adesão à TARV possui caráter dinâmico e varia ao longo do tempo. Em contraste, a maior parte das avaliações de adesão é realizada em estudos transversais ou de forma cumulativa, desconsiderando os efeitos das lacunas de dispensação e interrupção do tratamento. Além disso, por se tratar de tratamento crônico, avaliações transversais fornecem informações incompletas sobre os fatores de risco para a não-adesão em longo prazo. [9]

Estudos longitudinais utilizando registros de dispensação de farmácia, e que não restringiram a inclusão de participantes a um período mínimo de uso de TARV, obtiveram resultados mais próximos aos do presente estudo, após um ano de acompanhamento. A proporção de indivíduos que atingiu $PDC \geq 95\%$ variou entre 4,4 e 45,1 [22–26], sendo o menor valor entre indivíduos utilizando esquemas contendo IP[22] e o maior valor entre aqueles utilizado IIN [23], ambos os estudos realizados nos Estados Unidos.

Consistentemente com estudos anteriores, a idade avançada foi um dos fatores associados à maior probabilidade de pertencer ao grupo de melhor adesão.[9, 10]Estudos reportam que jovens estão mais sujeitos à depressão, à ocorrência de compromissos conflitantes a buscar seus medicamentos, e também a uma menor capacidade de se comprometer com o uso em longo prazo de medicamentos. [27–29]

Embora as diferenças entre os sexos não tenham sido estatisticamente significantes, as mulheres apresentaram menor chance de pertencer ao grupo de boa adesão e maior chance de pertencer ao grupo de não-adesão precoce. As diferenças podem incluir demandas de vida conflitantes, fatores psicossociais e inclusive diferenças na probabilidade de sofrer reações adversas a medicamentos, maior no sexo feminino.[27, 30]

Com relação aos esquemas terapêuticos, o uso de inibidores da integrase foi associado à maior probabilidade de adesão, enquanto o uso de inibidores de entrada e esquemas contendo etravirina foram associados à maior probabilidade de pertencer ao grupo de não-adesão precoce. O uso de inibidores da integrase é associado à menor taxa de eventos adversos [31, 32], efeito que sabidamente influencia a adesão dos indivíduos. O uso de etravirina e de inibidores de entrada são utilizados para o resgate dos indivíduos, e podem indicar tanto a falha terapêutica a esquemas prévios quanto um perfil prévio de não-adesão dos indivíduos, sendo marcadores de pior prognóstico. [9] Já esquemas contendo inibidores da protease também estão associados a piores níveis de adesão, embora no presente estudo tenha sido observada apenas uma tendência de piores resultados. Além de maior número de reações adversas, estes esquemas devem ser administrados mais vezes ao dia, o que aumenta a carga do tratamento e pode contribuir para a redução da adesão. [9, 22, 23, 33]

Estimular que os indivíduos atinjam elevados níveis de adesão à TARV é crucial, especialmente no início da terapia, já que a não-adesão precoce também pode prever não-adesão futura [23]. A partir das trajetórias de probabilidade de adesão ao longo do tempo é possível observar que a maior queda nos níveis de adesão se dá quatro meses após a primeira dispensação, assim como previamente reportado. [9, 34] Embora este estudo tenha sido realizado em uma coorte prevalente, parece razoável propor que estratégias para manter um nível de adesão elevado foquem nesta janela temporal.

Limitações

Este estudo apresenta algumas limitações, tais como não capturar a obtenção de medicamentos antirretrovirais por outras fontes, o que pode subestimar a adesão dos indivíduos à terapia. Além disso, as doses prescritas para os indivíduos podem variar daquelas recomendadas nas diretrizes, que foram usadas para calcular a duração do tratamento; os reabastecimentos que ocorrem dentro de um mês podem ser sido erroneamente classificados como um esquema TARV e representar a troca de esquemas terapêuticos, ao invés do esquema em uso; os registros de dispensação de antirretrovirais foram utilizados como *proxy* do consumo desses medicamentos pelos indivíduos, e outras medidas de adesão podem ser mais apropriadas do que registros de dispensação para avaliar o uso simultâneo de todos os componentes da TARV. Finalmente, por se tratar de estudo oriundo de bases de dados administrativas, fatores sabidamente associados à adesão não puderam ser avaliados, tais

como uso de substâncias e diagnóstico de distúrbios mentais. Além disso, o impacto da não-adesão em medidas de resultado virológicas e imunológicas não puderam ser avaliadas.

7.5 Conclusão

Apesar do elevado valor médio de PDC, a proporção de indivíduos com adesão sub-ótima após doze meses de acompanhamento foi elevada. Independentemente do ponto de corte para uma adesão ideal, apenas metade das pessoas em tratamento antirretroviral mantêm uma boa adesão ao longo do tempo.

Fatores associados à probabilidade de pertencer ao grupo de boa adesão ao longo do tempo corroboram o uso de medicamentos com menor incidência de reações adversas e acompanhamento frequente da adesão ao tratamento, especialmente entre indivíduo mais jovens.

Financiamento

JOC recebeu bolsa de estágio de doutorado sanduichada Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Processo 88881.188410/2018-01).

Agradecimentos

Os autores agradecem o auxílio financeiro da agência de fomento Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.

Referências

1. Kirby Institute (2018) HIV, viral hepatitis and sexually transmissible infections in Australia: annual surveillance report 2018. Sydney
2. PARTNER Study Group. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA*. 2016 Jul 12;316(2):171-81. doi: 10.1001/jama.2016.5148. Erratum in: *JAMA*. 2016 Aug 9;316(6):667. Erratum in: *JAMA*. 2016 Nov 15;316(19):2048
3. Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Chaisson RE, Regensberg L, Maartens G (2007) Adherence to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HIV therapy and virologic outcomes. *Ann Intern Med* 146:564–73
4. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, Wagener MM, Singh N (2000) Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 133:21–30
5. De Geest S, Sabaté E (2003) Adherence to long-term therapies: evidence for action. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2:323
6. Medicine Australasian Society for HIV Viral Hepatitis and Sexual Health (2017) Australian Commentary on the US Department of Health and Human Services (DHHS) Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents.
7. Nachega JB, Parienti J-J, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW, Sax PE, Gallant JE, Mugavero MJ, Mills

- EJ, Giordano TP (2014) Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 58:1297–307
8. Liu H, Miller LG, Hays RD, Golin CE, Wu T, Wenger NS, Kaplan AH (2006) Repeated Measures Longitudinal Analyses of HIV Virologic Response as a Function of Percent Adherence, Dose Timing, Genotypic Sensitivity, and Other Factors. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 41:315–322
 9. Mannheimer S, Friedland G, Matts J, Child C, Chesney M (2002) The Consistency of Adherence to Antiretroviral Therapy Predicts Biologic Outcomes for Human Immunodeficiency Virus–Infected Persons in Clinical Trials. *Clin Infect Dis*. doi: 10.1086/339074
 10. Wang Y-Y, Jin Y, Chen C, Zheng W, Wang S-B, Ungvari GS, Ng CH, Zhang XD, Wang G, Xiang Y-T (2018) Meta-analysis of adherence to highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection in China. *AIDS Care* 1–10
 11. Dharan NJ, Radovich T, Che S, et al (2019) HIV treatment regimens and adherence to national guidelines in Australia: an analysis of dispensing data from the Australian pharmaceutical benefits scheme. *BMC Public Health* 19:13
 12. Huang R, Petoumenos K, Gray RT, McManus H, Dharan N, Guy R, Cooper DA (2018) National characteristics and trends in antiretroviral treatment in Australia can be accurately estimated using a large clinical cohort. *J Clin Epidemiol* 100:82–91
 13. Organization WH (2006) WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Norwegian Institute of Public Health. Anatomical-Therapeutic-Chemical Classification Index (ATC, 2006).
 14. Leslie SR, Gwadry-Sridhar F, Thiebaud P, Patel B V (2008) Calculating medication compliance, adherence and persistence in administrative pharmacy claims databases. *Pharm Program* 1:13–19
 15. Bezabhe WM, Chalmers L, Bereznicki LR, Peterson GM (2016) Adherence to Antiretroviral Therapy and Virologic Failure. *Medicine (Baltimore)* 95:e3361
 16. Moyo S, Wilkinson E, Novitsky V, Vandormael A, Gaseitsiwe S, Essex M, Engelbrecht S, De Oliveira T (2015) Identifying recent HIV infections: From serological assays to genomics. *Viruses*. doi: 10.3390/v7102887
 17. Franklin JM, Shrank WH, Pakes J, Sanf elix-Gimeno G, Matlin OS, Brennan TA, Choudhry NK (2013) Group-based trajectory models: a new approach to classifying and predicting long-term medication adherence. *Med Care* 51:789–96
 18. Nagin DS, Odgers CL (2010) Group-Based Trajectory Modeling in Clinical Research. *Annu Rev Clin Psychol* 6:109–138
 19. Akoglu H (2018) User’s guide to correlation coefficients. *Turkish J Emerg Med* 18:91–93
 20. Siefried KJ, Mao L, Kerr S, Cysique LA, Gates TM, McAllister J, Maynard A, de Wit J, Carr A (2017) Socioeconomic factors explain suboptimal adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected Australian adults with viral suppression. *PLoS One* 12:e0174613
 21. Grierson J, Pitts M, Koelmeyer R (2013) HIV Futures Seven: the health and wellbeing of HIV positive people in Australia, monograph series number 88. Melbourne: The Australian Research Centre in Sex. Heal. Soc. La Trobe Univ.
 22. Nelson RE, Nebeker JR, Hayden C, Reimer L, Kone K, LaFleur J (2013) Comparing Adherence to Two Different HIV Antiretroviral Regimens: An Instrumental Variable Analysis. *AIDS Behav* 17:160–167
 23. Cheng Y, Nickman NA, Jamjian C, Stevens V, Zhang Y, Sauer B, LaFleur J (2018) Predicting poor adherence to antiretroviral therapy among treatment-naïve veterans infected with human immunodeficiency virus. *Medicine (Baltimore)* 97:e9495
 24. Langness J, Cook PF, Gill J, Boggs R, Netsanet N (2014) Comparison of adherence rates for antiretroviral, blood pressure, or mental health medications for HIV-positive patients at an academic medical center outpatient pharmacy. *J Manag care Spec Pharm* 20:809–14
 25. Cohen CJ, Meyers JL, Davis KL (2013) Association between daily antiretroviral pill burden and treatment adherence, hospitalisation risk, and other healthcare utilisation and costs in a US medicaid population with HIV. *BMJ Open* 3:e003028
 26. Murphy P, Cocohoba J, Tang A, Pietrandoni G, Hou J, Guglielmo BJ (2012) Impact of HIV-specialized

- pharmacies on adherence and persistence with antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS* 26:526–31
27. Taneja C, Juday T, Gertzog L, Edelsberg J, Correll T, Hebden T, Oster G (2012) Adherence and persistence with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral regimens. *Expert Opin Pharmacother* 13:2111–2118
 28. Kim J, Lee E, Park B-J, Bang JH, Lee JY (2018) Adherence to antiretroviral therapy and factors affecting low medication adherence among incident HIV-infected individuals during 2009–2016: A nationwide study. *Sci Rep* 8:3133
 29. Glass TR, Battegay M, Cavassini M, et al (2010) Longitudinal analysis of patterns and predictors of changes in self-reported adherence to antiretroviral therapy: Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 54:197–203
 30. Despiégl N, Anger D, Martin M, Monga N, Cui Q, Rocchi A, Pulgar S, Gilchrist K, Refoios Camejo R (2015) Cost-Effectiveness of Dolutegravir in HIV-1 Treatment-Naive and Treatment-Experienced Patients in Canada. *Infect Dis Ther* 4:337–53
 31. Cheng CC, Hsu CY, Liu JF (2018) Effects of dietary and exercise intervention on weight loss and body composition in obese postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Menopause* 25:772–782
 32. Messiaen P, Wensing AMJ, Fun A, Nijhuis M, Brusselaers N, Vandekerckhove L (2013) Clinical Use of HIV Integrase Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 8:e52562
 33. Braithwaite RS, Kozal MJ, Chang CCH, Roberts MS, Fultz SL, Goetz MB, Gibert C, Rodriguez-Barradas M, Mole L, Justice AC (2007) Adherence, virological and immunological outcomes for HIV-infected veterans starting combination antiretroviral therapies. *AIDS* 21:1579–89
 34. Bastard M, Fall MBK, Lanièce I, Taverne B, Desclaux A, Ecochard R, Sow PS, Delaporte E, Etard J-F (2011) Revisiting long-term adherence to highly active antiretroviral therapy in Senegal using latent class analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 57:55–61

Suplemento

Figura suplementar 2: Análise de trajetória baseada em grupos de adesão durante o acompanhamento de acordo com a Proporção de Dias Cobertos (PDC) \geq 80%

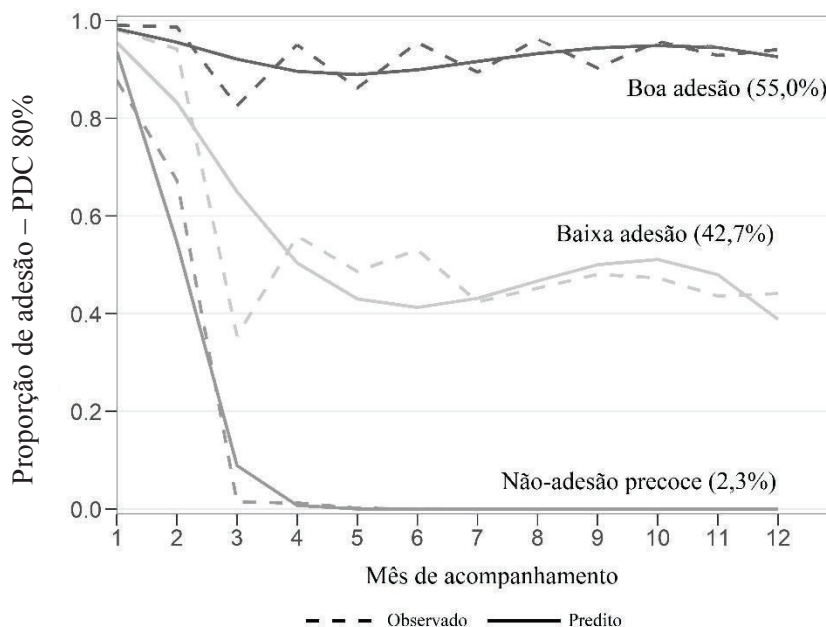
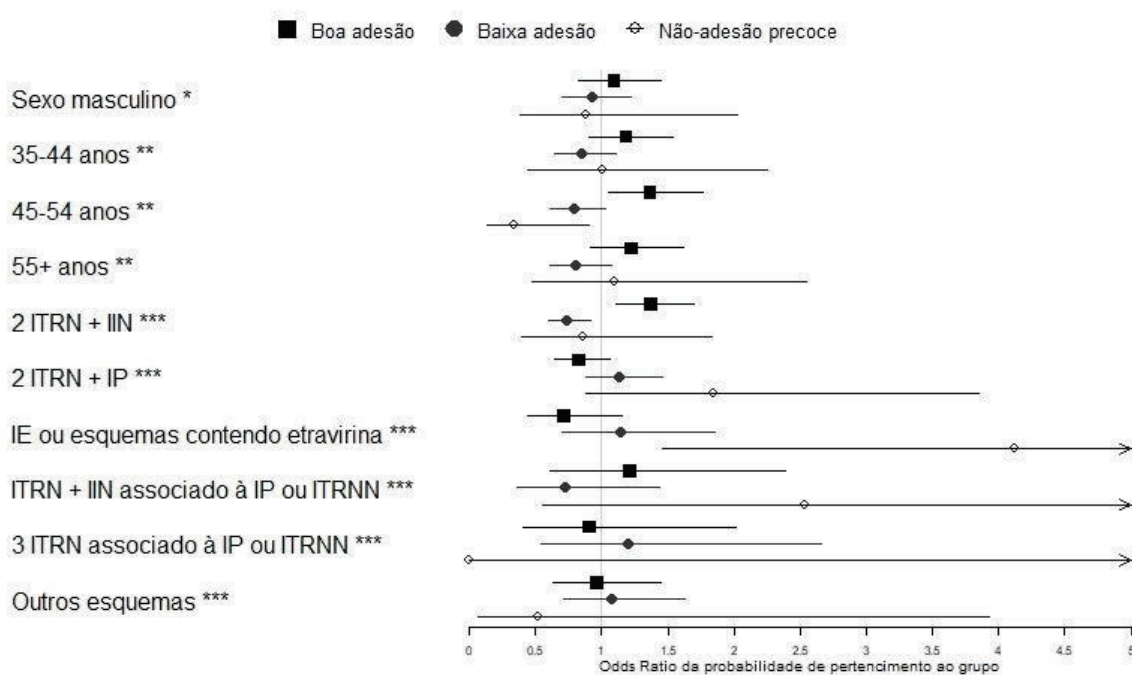


Figura suplementar 3: Resultados dos modelos de regressão logística que prevêm o pertencimento a cada grupo de trajetória de adesão à terapia antirretroviral em comparação com todas as outras trajetórias combinadas para o limiar de Proporção de Dias Cobertos (PDC) \geq 80%.



Grupos de referência: * Sexo feminino ** 18-34 anos *** 2 ITRN + ITRNN. IE: Inibidores de entrada; IIN: Inibidores da integrase; IP: Inibidores da protease; ITRN: incluindo inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo/ nucleotídeo; ITRNN: Inibidores da transcriptase reversa não análogos a nucleosídeos.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia antirretroviral é a principal estratégia no tratamento da infecção pelo HIV para prevenir a progressão da doença, melhorar a expectativa e a qualidade de vida dos indivíduos e prevenir a transmissão do vírus.

A terapia antirretroviral, ao ser considerada como uma estratégia de prevenção, ampliou o número de pessoas elegíveis ao tratamento ainda mais, uma vez que todas as pessoas infectadas pelo HIV devem iniciar o tratamento independentemente dos níveis de imunossupressão do organismo. Embora essa estratégia seja extremamente relevante para o controle da epidemia, suscita questões sobre a otimização dos recursos disponíveis e a sustentabilidade dos programas de fornecimento de medicamentos, incluindo qual a terapia deve ser disponibilizada aos indivíduos como primeira linha considerando a adesão dos indivíduos às terapias crônicas, os resultados clínicos na vida real e o orçamento em saúde a nível brasileiro e, acredita-se, em nível mundial.

Esta tese mostrou que a efetividade dos esquemas antirretrovirais de primeira linha, aos seis e doze meses, foi elevada em Belo Horizonte, e superior, aos seis meses de acompanhamento, entre indivíduos que iniciaram com medicamentos em dose fixa combinada. Este esquema, popularmente conhecido como “3 em 1”, contendo tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina e efavirenz foi identificado, ainda, como o mais custo-efetivo em comparação com esquemas de múltiplos medicamentos e doses na mesma combinação ou contendo outros antirretrovirais, principalmente devido ao seu baixo custo e menor taxa de trocas durante o acompanhamento.

Em geral, a terapia antirretroviral representou cerca de um terço dos gastos diretos de recursos em saúde. O menor impacto no custo da TARV frente a outros estudos internacionais¹⁰³⁻¹⁰⁷ é um reflexo da política de medicamentos genéricos, um dos pilares para se manter a sustentabilidade do programa de assistência a pessoas que vivem com HIV. O impacto do fornecimento de medicamentos genéricos ao invés de medicamentos de marca em dose única tem ocupado importante papel em discussões sobre o acesso à saúde.¹⁰⁹ No estudo de Walensky e colaboradores (2013)¹²², por exemplo, recomenda-se o uso de esquemas com maior carga de comprimidos (i.e., possivelmente reduzindo a adesão) a fim de oferecer acesso à terapia a um maior número de indivíduos. O custo de oportunidade também nos lembra de que ao oferecer esquemas antirretrovirais mais novos e mais efetivos a uma pequena parcela da população, poderíamos alternativamente oferecer tratamentos eficazes para outras enfermidades, relacionadas ou não ao HIV.

Enquanto as diferenças nos níveis de adesão e de eventos adversos não se transpuserem em diferenças nas taxas de efetividade nos níveis individuais e populacionais, a incorporação de novos medicamentos, geralmente mais custosos, com base em desfechos intermediários deve ser vista com cautela. Durante a realização desta tese, houve a ampliação do uso do medicamento dolutegravir, o qual era utilizado para tratamento de terceira linha¹⁵⁸ e passou a compor o esquema preferencial de primeira linha no Brasil.¹⁵ A incorporação foi realizada considerando-se o aumento da prevalência de mutações que conferem resistência ao efavirenz e a partir de uma revisão sistemática com metanálise indireta que incluiu dois ensaios clínicos diretos para a comparação de efavirenz dose padrão e dolutegravir, e que relatou superioridade do dolutegravir após 48 e 96 semanas.^{61,159,160} Entretanto, foram utilizadas terapias de base distintas das recomendadas no Brasil: enquanto nosso protocolo recomenda o uso de DTG+TDF/3TC os estudos avaliaram a combinação DTG/ABC/3TC. A extensão que estas diferenças afetam os resultados é desconhecida, e a extrapolação destes resultados para o contexto brasileiro pode ser inadequada.

O mesmo ocorre nas avaliações econômicas que comparam o uso de dolutegravir a alternativas terapêuticas¹²³⁻¹²⁶, ressaltando a necessidade de estudos que avaliem a relação de custo-efetividade no contexto nacional, e que considerem a disponibilidade do esquema em dose fixa combinada genérico. No relatório de ampliação do uso do dolutegravir para primeira linha de tratamento no Brasil, a proposta de ampliação foi conjugada à negociação do preço (US\$ 1,53 por comprimido), justificando, assim, a economia gerada para o Ministério da Saúde com a compra deste medicamento. Entretanto, a avaliação realizada desconsiderou a migração dos indivíduos que haviam iniciado a TARV com o esquema em dose fixa combinada para o esquema contendo dolutegravir, que foi observada na prática clínica após a disponibilização do novo esquema. Desta forma, o impacto real desta incorporação pode ter

¹⁵⁸ MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relatório de Recomendação 182: Dolutegravir sódico para 3ª linha de tratamento da infecção pelo HIV (vírus de imunodeficiência humana)**. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Brasília: Ministério da Saúde: 33 p. 2015.

¹⁵⁹ WALMSLEY, S. L. *et al.* Dolutegravir plus abacavir–lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. **New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 19, p. 1807-1818, 2013.

¹⁶⁰ VAN LUNZEN, J. *et al.*, Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naive adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. **Lancet Infect Dis**. 2012 Feb;12(2):111-8.

sido muito superior ao planejado, sendo o custo diário do novo esquema por indivíduo cerca de 10 vezes superior ao anterior (R\$7,49 vs. R\$ 0,76). Ressalta-se, portanto, que mesmo após a incorporação de medicamentos, justifica-se o monitoramento de resultados das tecnologias, para averiguar se houve reais benefícios pós-incorporação. No caso do dolutegravir, se este apresenta maior efetividade, se é custo-efetivo, e se o impacto orçamentário real justifica sua manutenção como esquema preferencial de primeira linha.

Além de avaliar desfechos de efetividade, a percepção do indivíduo sobre o impacto do tratamento na sua vida tem sido cada vez mais utilizada para a tomada de decisão em saúde, considerando o caráter crônico do uso destes medicamentos. Até o momento, o novo esquema contendo dolutegravir não apresentou benefícios quanto à qualidade de vida frente ao esquema anterior e avaliações longitudinais são necessárias para confirmar estes resultados.

Outro ponto relevante indentificado nesta tese foi o elevado impacto nos gastos devido ao uso de medicamentos não-TARV. Em que pese à elevada proporção do gasto devido a medicamentos anti-infecciosos, associados ao diagnóstico de HIV e início tardio da TARV, espera-se que os gastos com medicamentos de uso crônico cresçam ainda mais entre PVHIV, uma vez que a sobrevida tem aumentado com o uso da TARV e que é reportado na literatura o envelhecimento precoce desses indivíduos.¹⁶¹ Dessa forma, modelagens econômicas futuras deveriam também considerar esta categoria de custos.

De maneira geral, pessoas que vivem com HIV em Belo Horizonte e que iniciaram a TARV apresentam elevada incidência de supressão viral e elevada qualidade de vida. Entretanto, é possível melhorar estes resultados por meio do diagnóstico e início precoce da TARV, intensificação do aconselhamento dos profissionais de saúde sobre eventos adversos, incentivo à adesão dos pacientes, triagem e apoio psicológico para indivíduos com ansiedade ou depressão, e redução do uso de tabaco e de drogas ilícitas nesta população.

Todos esses fatores ressaltam a importância do cuidado integrado à PVHIV e a relevância de fatores não relacionados à TARV nos desfechos clínicos e de qualidade de vida. No estudo realizado no contexto australiano, foi observado que apesar da elevada média de PDC a adesão subótima é comum, considerando-se tanto limiares elevados ($PDC \geq 95\%$) quanto limiares mais flexíveis ($PDC \geq 80\%$). Independentemente do ponto de corte para uma adesão

¹⁶¹ TSENG, A. *et al.* Association of age with polypharmacy and risk of drug interactions with antiretroviral medications in HIV-positive patients. **The Annals of pharmacotherapy**, v. 47, n. 11, 2013.

ideal, apenas metade das pessoas em tratamento antirretroviral mantêm uma boa adesão ao longo do tempo.

Estes resultados evidenciam a necessidade de compreender melhor os fatores associados à adesão, abandono e retorno à TARV e de se implementarem ações de estímulo e acompanhamento regular da adesão ao tratamento. Além de corroborar o uso de medicamentos com menor incidência de reações adversas, o estudo aponta que o uso prévio de TARV, por aqueles que no momento do estudo estavam em uso de esquemas de resgate, pode estar associado também a um perfil prévio de não-adesão. Indivíduos jovens, na qual a epidemia cresce mundialmente, se mostraram mais suscetíveis à não-adesão, o que é preocupante do ponto de vista de saúde pública e evidencia a necessidade de serem desenvolvidas estratégias adequadas a esta faixa etária.

Em suma, os resultados desta tese podem auxiliar nas discussões a respeito de alternativas terapêuticas a serem disponibilizadas no Sistema Único de Saúde para indivíduos que vivem com HIV. Considera-se que o esquema de dose fixa combinada seja o esquema comparador ideal em avaliações econômicas de custo-efetividade de novos medicamentos antirretrovirais para primeira linha de tratamento. Avaliações longitudinais de efetividade, qualidade de vida e de custos estão sendo realizadas no âmbito do projeto ECOART para fornecer informações qualificadas que possibilitem responder às dúvidas clínicas e de gestão geradas no âmbito desta tese e do projeto, como um todo.

**ADENDO A – FORMULÁRIO PADRONIZADO DE COLETA DE
PRONTUÁRIO**

IDENT:	Ordem:	Prontuário:
--------	--------	-------------

PRONTUÁRIO

Coleta elegível para os projetos: LINKAGE/RETENTION CUSTO EFETIVIDADE

Local: 1. HEM 2. CTA/SAE Sag. Família 3. CTR Dip Orestes Diniz

Data: ___/___/___ Responsável: _____ Fonte: Sigh Pront. físico

Data: ___/___/___ Responsável: _____ Fonte: Sigh Pront. físico

Data: ___/___/___ Responsável: _____ Fonte: Sigh Pront. físico

Digitado por: _____ **Data:** ___/___/___

Cadastro inicial do paciente:

Sexo: 1. F 2. M

Data de nascimento: ___/___/___

Município de residência: _____ 9. IGN

Escolaridade: _____ 9. IGN

Ocupação: _____ 9. IGN

Está trabalhando: 1. SIM 2. NÃO 9. IGN

Cor:
 1. Branca 2. Preta 3. Amarela 4. Parda 5. Indígena

9. IGN

Estado civil:
 1. Solteiro(a) 2. Casado(a)/União 3. Separado(a) 4. Viúvo(a)

9. IGN

Filhos:
 1. Sim 2. Não 9. IGN

Parte 1 – História Progressa

Possíveis fontes de infecção	Sim	Não	IGN
1.1. Hemofílico.....	1	2	9
1.2. Transfusão (inc. hemodiálise).....	1	2	9
1.3. Relação sexual c/ infectado HIV.....	1	2	9
1.4 Relação sexual com homens.....	1	2	9
1.5 Relação sexual com mulheres.....	1	2	9
1.6. Uso de drogas injetáveis.....	1	2	9
1.7. Uso compartilhado de seringa.....	1	2	9
1.8. Ocupacional.....	1	2	9
1.9. Vertica (de mãe para filho).....	1	2	9
1.10. Outro	1	2	9

Se sim: Promiscuidade Sexo sem proteção

1.11. Parceiro fixo

1. Sim. Se sim, período em meses: _____ 2. Não 9. IGN

1.12. Parceiros eventuais

1. Sim. Se sim, período em meses: _____ 2. Não 9. IGN

1.13. Uso de substâncias na vida

Tabaco	1. <input type="checkbox"/> Sim	2. <input type="checkbox"/> Não	9. <input type="checkbox"/> IGN
Álcool	1. <input type="checkbox"/> Sim	2. <input type="checkbox"/> Não	9. <input type="checkbox"/> IGN
Maconha	1. <input type="checkbox"/> Sim	2. <input type="checkbox"/> Não	9. <input type="checkbox"/> IGN
Cocaína	1. <input type="checkbox"/> Sim	2. <input type="checkbox"/> Não	9. <input type="checkbox"/> IGN
Crack	1. <input type="checkbox"/> Sim	2. <input type="checkbox"/> Não	9. <input type="checkbox"/> IGN
Outras	1. <input type="checkbox"/> Sim	2. <input type="checkbox"/> Não	9. <input type="checkbox"/> IGN

Se sim, Qual: _____

IDENT:	Ordem:	Prontuário:
--------	--------	-------------

Parte 2 – Características Clínicas

2.0. Atendimento no **HOSPITAL DIA**, consultas com **INFECTOLOGISTA** para tratamento de HIV/AIDS desde o início do acompanhamento no serviço até ofim da coorte (18 meses de acompanhamento):

Data 1: ____/____/____	<input type="checkbox"/> Presc	Retorno 1	____/____/____
Data 2: ____/____/____	<input type="checkbox"/> Presc	Retorno 2	____/____/____
Data 3: ____/____/____	<input type="checkbox"/> Presc	Retorno 3	____/____/____
Data 4: ____/____/____	<input type="checkbox"/> Presc	Retorno 4	____/____/____
Data 5: ____/____/____	<input type="checkbox"/> Presc	Retorno 5	____/____/____
Data 6: ____/____/____	<input type="checkbox"/> Presc	Retorno 6	____/____/____
Data 7: ____/____/____	<input type="checkbox"/> Presc	Retorno 7	____/____/____
Data 8: ____/____/____	<input type="checkbox"/> Presc	Retorno 8	____/____/____
Data 9: ____/____/____	<input type="checkbox"/> Presc	Retorno 9	____/____/____
Data 10: ____/____/____	<input type="checkbox"/> Presc	Retorno 10	____/____/____
Data 11: ____/____/____	<input type="checkbox"/> Presc	Retorno 11	____/____/____
Data 12: ____/____/____	<input type="checkbox"/> Presc	Retorno 12	____/____/____
Data 13: ____/____/____	<input type="checkbox"/> Presc	Retorno 13	____/____/____
Data 14: ____/____/____	<input type="checkbox"/> Presc	Retorno 14	____/____/____
Data 15: ____/____/____	<input type="checkbox"/> Presc	Retorno 15	____/____/____

2.1. Atendimento **AMBULATORIAL**, consultas **médicas** com **INFECTOLOGISTA** desde o início do acompanhamento no serviço até o fim da coorte (acompanhamento):

Data 1: ____/____/____	<input type="checkbox"/> Presc	Retorno 1	____/____/____
Data 2: ____/____/____	<input type="checkbox"/> Presc	Retorno 2	____/____/____
Data 3: ____/____/____	<input type="checkbox"/> Presc	Retorno 3	____/____/____
Data 4: ____/____/____	<input type="checkbox"/> Presc	Retorno 4	____/____/____
Data 5: ____/____/____	<input type="checkbox"/> Presc	Retorno 5	____/____/____
Data 6: ____/____/____	<input type="checkbox"/> Presc	Retorno 6	____/____/____
Data 7: ____/____/____	<input type="checkbox"/> Presc	Retorno 7	____/____/____
Data 8: ____/____/____	<input type="checkbox"/> Presc	Retorno 8	____/____/____
Data 9: ____/____/____	<input type="checkbox"/> Presc	Retorno 9	____/____/____
Data 10: ____/____/____	<input type="checkbox"/> Presc	Retorno 10	____/____/____
Data 11: ____/____/____	<input type="checkbox"/> Presc	Retorno 11	____/____/____
Data 12: ____/____/____	<input type="checkbox"/> Presc	Retorno 12	____/____/____
Data 13: ____/____/____	<input type="checkbox"/> Presc	Retorno 13	____/____/____
Data 14: ____/____/____	<input type="checkbox"/> Presc	Retorno 14	____/____/____
Data 15: ____/____/____	<input type="checkbox"/> Presc	Retorno 15	____/____/____

2.2. Consultas **médicas** de **OUTRA ESPECIALIDADE** desde o início do acompanhamento no serviço até o fim da coorte

Data	Data
1ª: ____/____/____	6ª: ____/____/____
2ª: ____/____/____	7ª: ____/____/____
3ª: ____/____/____	8ª: ____/____/____
4ª: ____/____/____	9ª: ____/____/____
5ª: ____/____/____	10ª: ____/____/____

2.3 Paciente teve consulta com outros serviços entre a primeira consulta (____/____/____) e a última consulta (____/____/____) com infectologista .

1. SIM 2. NÃO 9. NA 9. IGN

Se sim, qual?

1. Odontologia
2. Psicologia
3. Assistência social
4. Nutrição
5. Farmácia
6. Enfermagem
7. Terapia ocupacional
8. Outros: _____

2.4. Há registro de não retorno do paciente dentro do prazo estabelecido pelo médico infectologista?

1. Sim Motivo: _____

2. Não 9. IGN

Se sim, há registro de busca ativa da assistência social?

1. Sim 2. Não

Data 1: ____/____/____ Data 2: ____/____/____ Data 3: ____/____/____

IDENT:	Ordem:	Prontuário:
--------	--------	-------------

2.5. Paciente apresenta comorbidades?

1. Sim Se SIM, Qual: _____

2. Não 9. IGN

2.6. Diagnósticos **(que não HIV)** registrado(s) por qualquer profissional entre a primeira prescrição (___/___/___) de TARV e a última consulta do infectologista (___/___/___):

Data	Diagnóstico (CID)
1ª: ___/___/___	_____
2ª: ___/___/___	_____
3ª: ___/___/___	_____
4ª: ___/___/___	_____
5ª: ___/___/___	_____
6ª: ___/___/___	_____
7ª: ___/___/___	_____
8ª: ___/___/___	_____
9ª: ___/___/___	_____
10ª: ___/___/___	_____

2.7. Classificação **CLÍNICA INICIAL** do paciente registrada no prontuário referente a primeira consulta (___/___/___) com infectologista no serviço. (Ver lista anexa com as classificações)

Clínica	Imunológica
1. <input type="checkbox"/> Categoria A	1. <input type="checkbox"/> ≥ 500 cells/mL
2. <input type="checkbox"/> Categoria B	2. <input type="checkbox"/> 200-499 cells/mL
3. <input type="checkbox"/> Categoria C	3. <input type="checkbox"/> ≤ 200
9. <input type="checkbox"/> IGN	9. <input type="checkbox"/> IGN
Datar exame CD4 mais próximo da primeira consulta: ___/___/___	

2.8. Classificação clínica final do paciente registrada no prontuário referente a última consulta (___/___/___) com infectologista (Ver lista anexa com as classificações).

Clínica	Imunológica
1. <input type="checkbox"/> Categoria A	1. <input type="checkbox"/> ≥ 500 cells/mL
2. <input type="checkbox"/> Categoria B	2. <input type="checkbox"/> 200-499 cells/mL
3. <input type="checkbox"/> Categoria C	3. <input type="checkbox"/> ≤ 200
9. <input type="checkbox"/> IGN	9. <input type="checkbox"/> IGN

Datar o último exame de Linfócito CD4 : ___/___/___

2.9. Há registro de **INTERNAÇÃO OU AUTORIZAÇÃO DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR no HEM** entre a PRIMEIRA PRESCRIÇÃO de ARV (___/___/___) e a ÚLTIMA consulta com infectologista (___/___/___)?

1. Sim Se sim, quantas vezes? _____ 2. Não 9. IGN

Data internação	CID alta hospitalar	Data alta hospitalar
1ª: ___/___/___	_____	___/___/___
2ª: ___/___/___	_____	___/___/___
3ª: ___/___/___	_____	___/___/___
4ª: ___/___/___	_____	___/___/___

2.10. Há registro de ÓBITO?

1. Sim, alta hospitalar por óbito
 2. Sim, ambulatório
 8. NA
 9. IGN

SE SIM, INDIQUE:

A. Data do óbito: ___/___/___ 9. IGN 8. NA
 B. Causa do óbito: _____ 9. IGN 8. NA

IDENT:	Ordem:	Prontuário:
--------	--------	-------------

3.3. Há registro de TROCA ou AJUSTE DE DOSE de algum ARV entre a PRIMEIRA PRESCRIÇÃO de ARV e a ÚLTIMA CONSULTA?

1. Sim, troca
 2. Sim, ajuste de dose
 3. Sim, troca e ajuste de dose
 4. Não
 9. IGN

Se SIM, há registro do(s) MOTIVO(s) de troca(s) ou ajuste(s) de dose de ARV?

1. Sim 2. Não 8. NA 9. IGN

Data	Se troca/ Motivo	Se ajuste de dose, motivo:
1ª: ___/___/___	_____	_____
2ª: ___/___/___	_____	_____
3ª: ___/___/___	_____	_____
4ª: ___/___/___	_____	_____
5ª: ___/___/___	_____	_____
6ª: ___/___/___	_____	_____
7ª: ___/___/___	_____	_____
8ª: ___/___/___	_____	_____

3.4. Há registro de GENOTIPAGEM?

1. Sim 2. Não 9. IGN

Se SIM, anotar resultado: _____

Data	Resistente	Sensível
1ª: ___/___/___	_____	_____
2ª: ___/___/___	_____	_____

3.5. Há registro de ADESÃO

1. Sim 2. Não 9. IGN

3.6. Há registro de NÃO ADESÃO entre a PRIMEIRA PRESCRIÇÃO de ARV e a ÚLTIMA consulta com infectologista?

1. Sim 2. Não 9. IGN

Datas de registro de não adesão:

1ª: ___/___/___ 2ª: ___/___/___ 3ª: ___/___/___

Se sim, Motivo não ter tomado ARV:

Qual tipo:

1. Deixou de tomar algum ARV um dia inteiro
 2. Deixou de tomar todo esquema dia inteiro
 3. Deixou de tomar alguma dose de algum ARV pelo menos uma vez
 4. Interrompeu o uso de algum ARV por pelo menos um mês
 5. Interrompeu o uso do esquema por pelo menos um mês
 6. Interrompeu o uso de algum ARV por mais um mês. Qts meses:
 7. Interrompeu o uso do esquema por mais um mês. Qts meses:
 8. NA
 9. IGN

3.7. Situação do paciente no momento da coleta dos dados

1. Transferido para outro centro de atendimento na data: ___/___/___
 Qual? _____
 2. Não compareceu ao hospital desde o último agendamento de retorno
 3. Em acompanhamento com carga viral acima de 1.000cópias/ mL
 4. Em acompanhamento com carga viral abaixo de 1.000cópias/ mL
 5. Em acompanhamento (retenção) com carga viral indetectável
 6. Em acompanhamento (retenção) sem dados de carga viral atual
 7. Em atendimento domiciliar desde : ___/___/___
 8. NA
 9. IGN
 10. ÓBITO

Datar o último exame de carga viral ___/___/___ e valor: _____

Sistema de Classificação Revisado para Doença pelo HIV/CDC 2007

Contagem de CD4

A	B	C
Infecção pelo HIV Assintomática ou	Sintomático	Condições de AIDS
Adenopatia Generalizada ou	(não A ou C)	
Síndrome Retroviral Aguda		

>500	A1	B1	C1
200-499	A2	B2	C2
<200	A3	B3	C3

Categoria A

Infecção assintomática pelo HIV
Adenopatia generalizada persistente
Síndrome retroviral aguda

Categoria B (anteriormente ARC)

Estas são condições não incluídas na categoria C, porém atribuídas à infecção pelo HIV ou indicativas de deficiência imune celular ou consideradas como tendo um curso clínico/tratamento complicado pela infecção pelo HIV:

- Angiomatose bacilar
- Candidíase oral ou vaginal recorrente, persistente ou com baixa resposta terapêutica
- Displasia cervical ou carcinoma *in situ*
- Sintomas constitucionais (febre ou diarreia por mais de um mês)
- Leucoplasia pilosa oral
- Herpes zoster em mais de um dermatomo ou mais de um episódio
- Púrpura trombocitopênica idiopática
- Os sintomas constitucionais, tais como febre (> 38,5 ° C) ou diarreia com duração > 1 mês Doença inflamatória pélvica
- Neuropatia periférica

Categoria C (condições definidoras de Aids)

- A pneumonia bacteriana, recorrente (dois ou mais episódios em 12 meses)
- Candidíase dos brônquios, traquéia ou pulmões
- Candidíase, esofágica
- carcinoma do colo do útero, invasivo, confirmado por biópsia
- Coccidioidomicose, disseminada ou extrapulmonar
- Criptococose, extrapulmonar
- Criptosporidiose, intestinal crônica (> 1 mês de duração)
- Doença por citomegalovírus (excepto fígado, baço ou nodos)
- Encefalopatia, HIV-relacionada
- Herpes simplex: úlceras crônicas (> 1 mês de duração), ou bronquite, pneumonite ou esofagite
- Histoplasmose disseminada ou extrapulmonar
- Isosporíase, intestinal crônica (> 1 mês de duração)

IDENT:

Ordem:

sarcoma de Kaposi

Linfoma, Burkitt, imunobiológico, ou sistema nervoso central primário

Mycobacterium avium (MAC) ou Mycobacterium kansasii, disseminado ou extrapulmonar

Mycobacterium tuberculosis, pulmonar ou extrapulmonar

Mycobacterium, outras espécies ou espécies não identificada, disseminada ou extrapulmonar

Pneumocystis jiroveci (anteriormente carinii) pneumonia (PCP)

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML)

Salmonella septicemia, recorrente (não tifóide)

Toxoplasmose do cérebro

Passar o síndrome causada pelo HIV (perda de peso involuntária > 10% do peso corporal inicial), quer associado com diarreia crônica (dois ou mais fezes soltas por dia para ≥ 1 mês) ou fraqueza crônica e febre documentado para ≥ 1 mês

ADENDO B – QUESTIONÁRIOS DE ENTREVISTA BASAL

Número de Ordem:

Número de Identificação:

Número do Prontuário:



PROJETO ECOART: EFETIVIDADE DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/TUBERCULOSE, HIV/LEISHMANIOSE OU HIV/HANSENÍASE EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA, BELO HORIZONTE

FORMULÁRIO A – ENTREVISTA BASAL

PESQUISADORES RESPONSÁVEIS:

Maria das Graças Braga Ceccato (Coordenadora)

Celline Cardoso Almeida Brasil

Dirce Inês da Silva

Francisco de Assis Acúrcio

Juliana de Oliveira Costa

Mark Drew Crosland Guimarães

Marina Guimarães Lima

Micheline Rosa Silveira

Palmira de Fátima Bonolo

Silvana de Spíndola de Miranda

Wânia da Silva Carvalho

Avaliação da Qualidade de Vida (escala WHOQOLHIV-bref)

Este questionário é sobre como você se sente a respeito de sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida. Por favor responda todas as questões. Se você não tem certeza sobre que resposta dar em uma questão, por favor, escolha entre as alternativas a que lhe parece mais apropriada. Esta, muitas vezes, poderá ser sua primeira escolha. Nós estamos perguntando o que você acha de sua vida, tomando como referência as **DUAS ÚLTIMAS SEMANAS**.

W.1. Como você avaliaria sua qualidade de vida?

1. Muito ruim 2. Ruim 3. Nem ruim nem boa
4. Boa 5. Muito boa 8. NQR

└

W.2. Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?

1. Muito insatisfeito 2. Insatisfeito
3. Nem satisfeito Nem insatisfeito 4. Satisfeito
5. Muito Satisfeito 8. NQR

└

W.3. Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que precisa?

1. Nada 2. Muito pouco 3. Mais ou menos
4. Bastante 5. Extremamente 8. NQR

└

W.4. O quanto você fica incomodado por ter (ou ter tido) algum problema físico desagradável relacionado à sua infecção por HIV?

1. Nada 2. Muito pouco 3. Mais ou menos
4. Bastante 5. Extremamente 8. NQR

└

W.5. O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar a sua vida diária?

1. Nada 2. Muito pouco 3. Mais ou menos
4. Bastante 5. Extremamente 8. NQR

└

W.6. O quanto você aproveita a vida?

1. Nada 2. Muito pouco 3. Mais ou menos
4. Bastante 5. Extremamente 8. NQR

└

W.7. Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?

1. Nada 2. Muito pouco 3. Mais ou menos
4. Bastante 5. Extremamente 8. NQR

└

W.8. Você se incomoda com o fato das pessoas lhe responsabilizarem pela sua condição de HIV?

1. Nada 2. Muito pouco 3. Mais ou menos
4. Bastante 5. Extremamente 8. NQR

└

W.9. O quanto você tem medo do futuro?

1. Nada 2. Muito pouco 3. Mais ou menos
4. Bastante 5. Extremamente 8. NQR

└

W.10. O quanto você se preocupa com a morte?

1. Nada 2. Muito pouco 3. Mais ou menos
4. Bastante 5. Extremamente 8. NQR

W.11. O quanto você consegue se concentrar?

1. Nada 2. Muito pouco 3. Mais ou menos
4. Bastante 5. Extremamente 8. NQR

W.12. Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?

1. Nada 2. Muito pouco 3. Mais ou menos
4. Bastante 5. Extremamente 8. NQR

W.13. Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?

1. Nada 2. Muito pouco 3. Mais ou menos
4. Bastante 5. Extremamente 8. NQR

W.14. Você tem energia suficiente para seu dia a dia?

1. Nada 2. Muito pouco 3. Mais ou menos
4. Bastante 5. Extremamente 8. NQR

W.15. Você é capaz de aceitar sua aparência física?

1. Nada 2. Muito pouco 3. Mais ou menos
4. Bastante 5. Extremamente 8. NQR

W.16. Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?

1. Nada 2. Muito pouco 3. Mais ou menos
4. Bastante 5. Extremamente 8. NQR

W.17. Em que medida você se sente aceito pelas pessoas que você conhece?

1. Nada 2. Muito pouco 3. Mais ou menos
4. Bastante 5. Extremamente 8. NQR

W.18. Quão disponível para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?

1. Nada 2. Muito pouco 3. Mais ou menos
4. Bastante 5. Extremamente 8. NQR

W.19. Em que medida você tem oportunidades de atividade de lazer?

1. Nada 2. Muito pouco 3. Mais ou menos
4. Bastante 5. Extremamente 8. NQR

W.20. Quão bem você é capaz de se locomover?

1. Muito ruim 2. Ruim 3. Nem ruim nem bom
4. Bom 5. Muito bom 8. NQR

<p>W.21. Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Muito insatisfeito 2. <input type="checkbox"/> Insatisfeito</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem satisfeito nem insatisfeito 4. <input type="checkbox"/> Satisfeito</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Muito satisfeito 8. <input type="checkbox"/> NQR</p>	┌
<p>W.22. Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia a dia?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Muito insatisfeito 2. <input type="checkbox"/> Insatisfeito</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem satisfeito nem insatisfeito 4. <input type="checkbox"/> Satisfeito</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Muito satisfeito 8. <input type="checkbox"/> NQR</p>	┌
<p>W.23. Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Muito insatisfeito 2. <input type="checkbox"/> Insatisfeito</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem satisfeito nem insatisfeito 4. <input type="checkbox"/> Satisfeito</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Muito satisfeito 8. <input type="checkbox"/> NQR</p>	┌
<p>W.24. Quão satisfeito (a) você está consigo mesmo?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Muito insatisfeito 2. <input type="checkbox"/> Insatisfeito</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem satisfeito nem insatisfeito 4. <input type="checkbox"/> Satisfeito</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Muito satisfeito 8. <input type="checkbox"/> NQR</p>	┌
<p>W.25. Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Muito insatisfeito 2. <input type="checkbox"/> Insatisfeito</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem satisfeito nem insatisfeito 4. <input type="checkbox"/> Satisfeito</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Muito satisfeito 8. <input type="checkbox"/> NQR</p>	┌
<p>W.26. Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Muito insatisfeito 2. <input type="checkbox"/> Insatisfeito</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem satisfeito nem insatisfeito 4. <input type="checkbox"/> Satisfeito</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Muito satisfeito 8. <input type="checkbox"/> NQR</p>	┌
<p>W.27. Quão satisfeito(a) você está com apoio que você recebe de seus amigos?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Muito insatisfeito 2. <input type="checkbox"/> Insatisfeito</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem satisfeito nem insatisfeito 4. <input type="checkbox"/> Satisfeito</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Muito satisfeito 8. <input type="checkbox"/> NQR</p>	┌
<p>W.28. Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Muito insatisfeito 2. <input type="checkbox"/> Insatisfeito</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem satisfeito nem insatisfeito 4. <input type="checkbox"/> Satisfeito</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Muito satisfeito 8. <input type="checkbox"/> NQR</p>	┌

Número de Identificação:

<p>W.29. Quão satisfeito(a) você está com seu acesso aos serviços saúde?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Muito insatisfeito 2. <input type="checkbox"/> Insatisfeito</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem satisfeito nem insatisfeito 4. <input type="checkbox"/> Satisfeito</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Muito satisfeito 8. <input type="checkbox"/> NQR</p> <p>W.30. Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Muito insatisfeito 2. <input type="checkbox"/> Insatisfeito</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem satisfeito nem insatisfeito 4. <input type="checkbox"/> Satisfeito</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Muito satisfeito 8. <input type="checkbox"/> NQR</p> <p>W.31. Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Nunca 2. <input type="checkbox"/> Algumas vezes 3. <input type="checkbox"/> Frequentemente</p> <p>4. <input type="checkbox"/> Muito frequente 5. <input type="checkbox"/> Sempre 8. <input type="checkbox"/> NQR</p>	<p>┌</p> <p>┌</p> <p>┌</p>
--	----------------------------

Avaliação da Qualidade de Vida (escala EQ-5D)

Eu vou fazer algumas perguntas para você sobre diferentes estados de saúde e doença. Não existem respostas certas ou erradas, eu apenas gostaria de saber o que você pensa. Pense sobre seu estado de saúde atual e me diga qual das afirmações melhor descreve o seu estado de saúde atual.

<p>Q.1. Mobilidade</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Não tenho problemas em andar</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Tenho alguns problemas em andar</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Estou limitado a ficar na cama</p> <p>8. <input type="checkbox"/> NQR</p> <p>Q.2. Cuidados pessoais</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Não tenho problemas com meus cuidados pessoais</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho</p> <p>8. <input type="checkbox"/> NQR</p> <p>Q.3. Atividades habituais (ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais</p> <p>8. <input type="checkbox"/> NQR</p> <p>Q.4. Dor/Mal-estar</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Não tenho dores ou mal-estar</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Tenho dores ou mal-estar moderados</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Tenho dores ou mal-estar extremos</p> <p>8. <input type="checkbox"/> NQR</p> <p>Q.5. Ansiedade/Depressão</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)</p> <p>8. <input type="checkbox"/> NQR</p>	<p>┌</p> <p>┌</p> <p>┌</p> <p>┌</p> <p>┌</p>
--	--

Para ajudar as pessoas a dizer quão bom ou mau o seu estado de saúde é, nós desenhamos uma escala (semelhante a um termômetro) na qual o melhor estado de saúde que possa imaginar é marcado por 100 e o pior estado de saúde que possa imaginar é marcado por 0.

Gostaríamos que indicasse nesta escala quão bom ou mau é, na sua opinião, o seu estado de saúde hoje. Por favor, desenhe uma linha a partir do quadrado que se encontra abaixo, até ao ponto da escala que melhor classifica o seu estado de saúde **hoje**.

O seu estado de saúde hoje

O melhor estado de saúde imaginável

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

O pior estado de saúde imaginável

Escala de ansiedade e depressão (HAD)

Este questionário ajudará a saber como você está se sentindo. Leia todas as frases. Procure a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na **ÚLTIMA SEMANA**. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor que aquelas em que se pensa muito.

Marque apenas **uma resposta** para cada pergunta.

A.1 Eu me sinto tenso(a) ou contraído(a):

A maior parte do tempo.....	3	
Boa parte do tempo.....	2	┌
De vez em quando.....	1	
Nunca.....	0	

D.1 Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:

Sim, do mesmo jeito que antes.....	0	
Não tanto quanto antes.....	1	┌
Só um pouco.....	2	
Já não sinto mais prazer em nada.....	3	

A.2 Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:

Sim, e de um jeito muito forte.....	3	
Sim, mas não tão forte.....	2	
Um pouco, mas isso não me preocupa	1	┌
Não sinto nada disso.....	0	

D.2 Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:

Do mesmo jeito que antes.....	0	
Atualmente um pouco menos.....	1	┌
Atualmente bem menos.....	2	
Não consigo mais.....	3	

A.3 Estou com a cabeça cheia de preocupações:

A maior parte do tempo.....	3	
Boa parte do tempo.....	2	┌
De vez em quando.....	1	
Raramente.....	0	

D.3 Eu me sinto alegre:

Nunca.....	3	
Poucas vezes.....	2	
Muitas vezes.....	1	┌
A maior parte do tempo.....	0	

A.4 Consigo ficar sentado(a) à vontade e me sentir relaxado(a):

Sim, quase sempre.....	0	
Muitas vezes.....	1	┌
Poucas vezes.....	2	
Nunca.....	3	

D.4 Eu estou lento (a) para pensar e fazer as coisas:		
Quase sempre.....	3	
Muitas vezes.....	2	┌
De vez em quando.....	1	
Nunca.....	0	
A.5 Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:		
Nunca.....	0	
De vez em quando.....	1	┌
Muitas vezes.....	2	
Quase sempre.....	3	
D.5 Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:		
Completamente.....	3	
Não estou mais me cuidando como eu deveria.....	2	┌
Talvez não tanto quanto antes.....	1	
Me cuido do mesmo jeito que antes.....	0	
A.6 Eu me sinto inquieto(a), como se eu não pudesse ficar parado(a) em lugar nenhum:		
Sim, demais.....	3	┌
Bastante.....	2	
Um pouco.....	1	
Não me sinto assim.....	0	
D.6 Fico esperando animado(a) as coisas boas que estão por vir:		
Do mesmo jeito que antes.....	0	
Um pouco menos que antes.....	1	┌
Bem menos que antes.....	2	
Quase nunca.....	3	
A.7 De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:		
A quase todo momento.....	3	
Várias vezes.....	2	┌
De vez em quando.....	1	
Não sinto isso.....	0	
D.7. Consigo sentir prazer quando assisto um bom programa de televisão, de rádio, ou quando leio alguma coisa:		
Quase sempre.....	0	┌
Várias vezes.....	1	
Poucas vezes.....	2	
Quase nunca.....	3	

PARTE I- CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E ECÔNICAS**1.0 Sexo:**

- 1.
-
- Masculino 2.
-
- Feminino

SE MASCULINO, PASSAR PARA 1.1

SE FEMININO, CONTINUAR EM A:

A. Você está grávida?

- 1.
-
- SIM 2.
-
- NÃO 8.
-
- NA 9.
-
- IGN

INFORMAR AO VOLUNTÁRIO: “A PARTIR DE AGORA VOU LER AS QUESTÕES E AS ALTERNATIVAS PARA QUE VOCÊ ESCOLHA A QUE MELHOR SE ADEQUA A SUA SITUAÇÃO”

1.1 Como você se classifica em relação a sua cor ou raça?

1. Branca
 2. Preta
 3. Amarela (considerar esta alternativa também no caso do voluntário citar: origem chinesa, japonesa, coreana, etc.)
 4. Parda (considerar esta alternativa também no caso do voluntário citar: mulata, cabocla, cafuza, mameluca ou mestiça de preta com pessoa de qualquer outra cor ou raça)
 5. Indígena
 9. IGN

1.2 Qual a sua data de nascimento? ____/____/____**1.3 Qual é a sua idade completa (em anos)? _____****1.4 Em relação ao seu estado civil, você é:**

1. Solteiro(a) 2. Casado(a) 3. Desquitado/divorciado/separado(a)
 4. Viúvo(a) 5. “União” 9. IGN

1.5 Em relação a sua escolaridade, qual foi a sua última série concluída (nº de anos que você estudou)?

- Nenhuma..... 00
 Fundamental I (antigo primário ou 1º grau)..... 01 02 03 04 05
 Fundamental II (antigo ginásio ou 1º grau)..... 06 07 08 09
 Médio (antigo colegial ou 2º grau)..... 10 11 12
 Superior incompleto..... 13
 Superior completo..... 14
 Alfabetização de adultos..... 15
 IGN..... 99

1.6 Você tem filhos?

- 1.
-
- Sim 2.
-
- Não 9.
-
- IGN

SE SIM, quantos? _____

Número de Identificação:

Máquinas secadoras de roupas, considerando lava e seca									
1.12 A água utilizada no seu domicílio é proveniente de:									
1. <input type="checkbox"/> Rede geral de distribuição 2. <input type="checkbox"/> Poço ou nascente 3. <input type="checkbox"/> Outro meio									
1.13 Considerando o trecho da rua do seu domicílio, você diria que a rua é:									
1. <input type="checkbox"/> Asfaltada/Pavimentada 2. <input type="checkbox"/> Terra/Cascalho									
1.14 Qual é o grau de instrução do chefe da família? Considere como chefe da família a pessoa que contribui com a maior parte da renda do domicílio.									
1. <input type="checkbox"/> Analfabeto / Fundamental I incompleto									
2. <input type="checkbox"/> Fundamental I completo / Fundamental II incompleto									
3. <input type="checkbox"/> Fundamental completo/Médio incompleto									
4. <input type="checkbox"/> Médio completo/Superior incompleto									
5. <input type="checkbox"/> Superior completo									
PARTE 2- CARACTERÍSTICAS COMPORTAMENTAIS									
2.0 Você possui alguma crença religiosa?									
1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 9. <input type="checkbox"/> IGN									
SE SIM, ESPECIFICAR: _____									
2.1 Atualmente, você fuma cigarro?									
1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 9. <input type="checkbox"/> IGN									
SE SIM, Nº DE CIGARROS POR DIA: _____									
NA=88 IGN=99									
IDADE QUE INICIOU: _____(anos)									
NA=88 IGN=99									
SE SIM, PASSAR PARA A PERGUNTA 2.3									
2.2 Você já fumou alguma vez no passado?									
1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> NA 9. <input type="checkbox"/> IGN									
SE SIM,									
IDADE QUE INICIOU: _____(anos)									
NA=88 IGN=99									
IDADE QUE PAROU: _____(anos)									
NA=88 IGN=99									
2.3 Em toda a sua vida, alguma vez você usou:									
A. Maconha									
1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> NQI 9. <input type="checkbox"/> IGN									
B. Cocaína									
1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> NQI 9. <input type="checkbox"/> IGN									
C. Crack									
1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> NQI 9. <input type="checkbox"/> IGN									

Número de Identificação:

<p>D. Outra Droga (COMO ECSTASY, COLA) ESPECIFICAR: _____</p> <p>E. Bebida alcoólica: 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NQI 9. <input type="checkbox"/> IGN</p> <p>2.4 Com que frequência você costuma consumir bebida alcoólica? 1. <input type="checkbox"/> Nunca 2. <input type="checkbox"/> Uma vez por mês ou menos 3. <input type="checkbox"/> 2- 4 vezes por mês 4. <input type="checkbox"/> 2 -3 vezes por semana 5. <input type="checkbox"/> 4 vezes por semana 6. <input type="checkbox"/> 5 ou mais vezes por semana 9. <input type="checkbox"/> IGN</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">SE NÃO BEBER NUNCA, OU IGN, PASSAR PARA 2.7</div> <p>2.5. Quantas doses de álcool você consome num dia normal? (Uma dose de álcool significa: 1 lata de cerveja; 1 dose de conhaque ou uísque; 1 taça de vinho; 1 dose de aperitivo; 1 copinho de pinga, cachaça ou caipirinha)</p> <p>1. <input type="checkbox"/> 0 ou 1 dose 2. <input type="checkbox"/> 2 ou 3 doses 3. <input type="checkbox"/> 4 ou 5 doses 4. <input type="checkbox"/> 6 ou 7 doses 5. <input type="checkbox"/> 8 doses ou mais 8. <input type="checkbox"/> NA 9. <input type="checkbox"/> IGN</p> <p>2.6. A. SE MULHER: Com que frequência você bebe quatro ou mais doses de álcool em uma mesma ocasião? B. SE HOMEM: Com que frequência você bebe cinco ou mais doses de álcool em uma mesma ocasião?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Nunca 2. <input type="checkbox"/> Menos de uma vez por mês 3. <input type="checkbox"/> Mensalmente 4. <input type="checkbox"/> Semanalmente 5. <input type="checkbox"/> Todos os dias, ou quase todos os dias 8. <input type="checkbox"/> NA 9. <input type="checkbox"/> IGN</p>	<p>_____</p> <p>┌</p> <p>┌</p> <p>┌</p> <p>┌</p> <p>┌</p> <p>┌</p> <p>┌</p>
<p>2.7 Você diria que o uso de preservativo (tanto masculino como feminino) nas relações sexuais do último mês ocorreu:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Em todas as vezes 2. <input type="checkbox"/> Na maioria das vezes 3. <input type="checkbox"/> Menos da metade das vezes 4. <input type="checkbox"/> Em nenhuma vez 5. <input type="checkbox"/> NQI 8. <input type="checkbox"/> NA 9. <input type="checkbox"/> IGN</p> <p>2.8 Em sua última relação sexual, você usou preservativos? 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> NQI 8. <input type="checkbox"/> NA 9. <input type="checkbox"/> IGN</p>	<p>┌</p> <p>┌</p>
PARTE 3 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	
<p>3.0 Há quanto tempo você sabe que tem exame positivo para o vírus HIV? _____ anos e _____ meses ANOTAR O TEMPO TOTAL EM MESES</p> <p>3.1 Há quanto tempo você toma remédios para o vírus HIV? _____ meses ANOTAR O TEMPO TOTAL EM MESES</p>	<p>┌┌┌┌</p> <p>┌┌┌┌</p>

Número de Identificação:

<p>3.2 Você tem alguma outra doença diagnosticada por um médico, como pressão alta, diabetes, colesterol alto, etc.?</p>	
<p>3.3 Atualmente, você tem alguma infecção dentre as seguintes?</p> <p>Não..... 00 Leishmaniose..... 02 Hanseníase..... 04 Tuberculose..... 08 Outras..... 16 IGN..... 99</p> <p>SE OUTRAS, ESPECIFICAR: _____ NA=8 IGN=9</p>	<p>Soma:</p> <p>UUU</p>
<p>SE RESPOSTA POSITIVA PARA LEISHMANIOSE, HANSENÍASE OU TUBERCULOSE, APLICAR O FORMULÁRIO B E PASSAR PARA A PARTE 4</p>	
<p>3.4 Você já teve alguma destas infecções no passado?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> NA 9. <input type="checkbox"/> IGN</p> <p>SE SIM, Indicar qual infecção _____ ANOTAR O NÚMERO CORRESPONDENTE Há quanto tempo? _____ (anos) ANOTAR O TEMPO TOTAL EM MESES NA=88 IGN=99</p>	<p>U</p> <p>UU</p> <p>UUU</p>
<p>PARTE 4 – TRATAMENTO COM OS ANTIRRETROVIRAIS (ARV)</p>	
<p>4.1 Nesta escala você encontrará uma série de afirmações relacionadas às dificuldades com o uso de seus remédios para o vírus HIV. Indique, por favor, a intensidade na qual você concorda ou discorda com cada afirmação. Caso ela não se aplique a você, marque “não se aplica” (NA).</p> <p>PD.1 Às vezes deixo de tomar o remédio para o HIV quando bebo álcool ou uso alguma substância ilícita</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco 3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p> <p>PD.2 O principal problema de viver com HIV é o preconceito</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco 3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p> <p>PD.3 Tenho medo de ser identificado como HIV positivo quando vou ao serviço de saúde buscar os remédios para o HIV</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco 3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>U</p> <p>U</p> <p>U</p>

<p>PD.4 Não gosto da obrigação de ter que tomar o remédio para o HIV para poder viver</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco 3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.5 Às vezes deixo de tomar os remédios para o HIV por medo de ter algum efeito desagradável</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco 3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.6 Mesmo vivendo com HIV, levo uma vida normal</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco 3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.7 É difícil seguir os horários de tomar os remédios para o HIV quando estou em casa</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco 3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.8 Não gosto de tomar o remédio para o HIV quando estou em público</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco 3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.9 Familiares e/ou amigos me ajudam a tomar o remédio para o HIV na hora certa</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco 3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.10 O uso de dispositivos eletrônicos, como alertas pelo celular, é útil para me lembrar de tomar o remédio para o HIV na hora certa</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco 3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.11 Tenho medo das reações entre os remédios para o HIV e os remédios que tomo para o tratamento de outras doenças</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco 3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.12 Às vezes me esqueço de tomar o remédio para o HIV no horário por simples distração</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco 3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌

<p>PD.13 É difícil seguir os horários de tomar os remédios para o HIV quando estou trabalhando</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco 3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.14 Acredito que os remédios para o HIV me fazem bem</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco 3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.15 Dou valor ao fato dos remédios para o HIV serem de graça</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco 3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.16 Gosto quando tenho oportunidade de conversar mais com o médico durante as consultas</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco 3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.17 É cansativo tomar os remédios para o HIV todos os dias</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco 3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.18 Tenho dificuldade de engolir o remédio para o HIV</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco 3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.19 Associo o horário do remédio para o HIV a alguma atividade da minha rotina para me lembrar de tomar na hora certa</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco 3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.20 Falta recurso financeiro para manter uma boa alimentação</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco 3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.21 Sinto-me bem recebido pelas pessoas que trabalham no serviço de saúde</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco 3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌

PD.22 Conversar com outras pessoas sobre o HIV me ajuda a seguir com o tratamento	┌
1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco 3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA	┌
PD.23 Quando me sinto deprimido não tenho vontade de tomar os remédios para o HIV	
1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco 3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA	┌
PD.24 Gosto de trocar experiências com outras pessoas que vivem com HIV	
1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco 3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA	┌
PD.25 É difícil falar para as pessoas que tenho HIV	
1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco 3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA	┌
PD.26 Sinto que há preconceito pelas pessoas que atendem no serviço de saúde	
1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco 3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA	┌
PD.27 O médico me incentiva a tomar os remédios para o HIV	
1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco 3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA	┌
PD.28 Os remédios para o HIV me trazem uma sensação ruim, pois são uma lembrança da doença	
1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco 3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA	┌
PD.29 Fico preocupado com o futuro, se os remédios para o HIV vão parar de funcionar	
1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco 3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA	┌
PD.30 É difícil acostumar com os efeitos desagradáveis dos remédios para o HIV	
1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco 3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco	┌

5. <input type="checkbox"/> Concordo muito	8. <input type="checkbox"/> NA	
PD.31 Tomo os remédios para o HIV porque quero viver		┌
1. <input type="checkbox"/> Discordo muito	2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco	
3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo	4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco	
5. <input type="checkbox"/> Concordo muito	8. <input type="checkbox"/> NA	└
PD.32 Tenho dificuldade em conseguir emprego porque sou HIV positivo		
1. <input type="checkbox"/> Discordo muito	2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco	
3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo	4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco	
5. <input type="checkbox"/> Concordo muito	8. <input type="checkbox"/> NA	└
PD.33 No serviço de saúde não há oferta de grupos de apoio		
1. <input type="checkbox"/> Discordo muito	2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco	
3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo	4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco	
5. <input type="checkbox"/> Concordo muito	8. <input type="checkbox"/> NA	└
PD.34 Falta recurso financeiro para o deslocamento até o serviço de saúde		
1. <input type="checkbox"/> Discordo muito	2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco	
3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo	4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco	
5. <input type="checkbox"/> Concordo muito	8. <input type="checkbox"/> NA	└
PD.35 É difícil marcar consultas/exames no serviço de saúde		
1. <input type="checkbox"/> Discordo muito	2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco	
3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo	4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco	
5. <input type="checkbox"/> Concordo muito	8. <input type="checkbox"/> NA	└
PD.36 É um incômodo ter que buscar os remédios para o HIV na farmácia do serviço de saúde		
1. <input type="checkbox"/> Discordo muito	2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco	
3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo	4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco	
5. <input type="checkbox"/> Concordo muito	8. <input type="checkbox"/> NA	└
PD.37 Aceito bem com o diagnóstico de HIV positivo		
1. <input type="checkbox"/> Discordo muito	2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco	
3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo	4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco	
5. <input type="checkbox"/> Concordo muito	8. <input type="checkbox"/> NA	└
PD.38 Uso os remédios para o HIV corretamente para não piorar		
1. <input type="checkbox"/> Discordo muito	2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco	
3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo	4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco	
5. <input type="checkbox"/> Concordo muito	8. <input type="checkbox"/> NA	└
PD.39 Confio que os remédios mantêm a quantidade de vírus HIV no meu sangue baixa		
1. <input type="checkbox"/> Discordo muito	2. <input type="checkbox"/> Discordo um pouco	
3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo	4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco	
5. <input type="checkbox"/> Concordo muito	8. <input type="checkbox"/> NA	

<p>4.8 Você sabe como deve ser sua alimentação a cada tomada destes medicamentos?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 9. <input type="checkbox"/> IGN</p> <p>SE SIM, ESPECIFICAR: _____ [] NA [] IGN</p>	┌																				
<p>4.9 Você foi orientado(a) sobre algum outro cuidado ou precaução com estes medicamentos?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 9. <input type="checkbox"/> IGN</p> <p>SE SIM, ESPECIFICAR: _____ [] NA [] IGN</p>	┌																				
<p>4.10 Você foi orientado(a) sobre algum efeito colateral ou indesejável que possa ter com estes medicamentos?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 9. <input type="checkbox"/> IGN</p> <p>SE SIM, ESPECIFICAR: _____ [] NA [] IGN</p>	┌																				
4.11 MEDICAMENTO 1																					
<p>Nome: _____ (Anotar o nome do PRIMEIRO medicamento apontado)</p>																					
<p>4.12 Você sabe o nome desse medicamento?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 9. <input type="checkbox"/> IGN</p> <p>SE SIM, ESPECIFICAR: _____ [] NA [] IGN</p>	┌																				
<p>4.13 Você sabe me dizer quantas vezes no dia você deve tomar este medicamento?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 9. <input type="checkbox"/> IGN</p> <p>SE SIM, ESPECIFICAR: _____ [] NA [] IGN</p>	┌																				
<p>4.14 Você sabe a quantidade deste medicamento que irá tomar de cada vez?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 9. <input type="checkbox"/> IGN</p> <p>SE SIM, ESPECIFICAR: _____ [] NA [] IGN</p>	┌																				
<p>4.15 As informações dadas pelo paciente conferem com a receita médica?</p> <table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;"></th> <th style="text-align: center;">Sim</th> <th style="text-align: center;">Não</th> <th style="text-align: center;">NA</th> <th style="text-align: center;">IGN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A. Nome do medicamento.....</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">8</td> <td style="text-align: center;">9</td> </tr> <tr> <td>B. Número de vezes que deve ingerir o medicamento.....</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">8</td> <td style="text-align: center;">9</td> </tr> <tr> <td>C. Quantidade de cada medicamento.....</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">8</td> <td style="text-align: center;">9</td> </tr> </tbody> </table>		Sim	Não	NA	IGN	A. Nome do medicamento.....	1	2	8	9	B. Número de vezes que deve ingerir o medicamento.....	1	2	8	9	C. Quantidade de cada medicamento.....	1	2	8	9	┌
	Sim	Não	NA	IGN																	
A. Nome do medicamento.....	1	2	8	9																	
B. Número de vezes que deve ingerir o medicamento.....	1	2	8	9																	
C. Quantidade de cada medicamento.....	1	2	8	9																	
4.16 MEDICAMENTO 2																					
<p>Nome: _____ (Anotar o nome do SEGUNDO medicamento apontado)</p>																					
<p>4.17 Você sabe o nome desse medicamento?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 9. <input type="checkbox"/> IGN</p> <p>SE SIM, ESPECIFICAR: _____ [] NA [] IGN</p>	┌																				
<p>4.18 Você sabe me dizer quantas vezes no dia você deve tomar este medicamento?</p>	┌																				

Número de Identificação:

1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 9. <input type="checkbox"/> IGN SE SIM, ESPECIFICAR: _____ [] NA [] IGN	┌																				
4.19 Você sabe a quantidade deste medicamento que irá tomar de cada vez? 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 9. <input type="checkbox"/> IGN SE SIM, ESPECIFICAR: _____ [] NA [] IGN	┌																				
4.20 As informações dadas pelo paciente conferem com a receita médica? <table><thead><tr><th></th><th>Sim</th><th>Não</th><th>NA</th><th>IGN</th></tr></thead><tbody><tr><td>A. Nome do medicamento.....</td><td>1</td><td>2</td><td>8</td><td>9</td></tr><tr><td>B. Número de vezes que deve ingerir o medicamento.....</td><td>1</td><td>2</td><td>8</td><td>9</td></tr><tr><td>C. Quantidade de cada medicamento.....</td><td>1</td><td>2</td><td>8</td><td>9</td></tr></tbody></table>		Sim	Não	NA	IGN	A. Nome do medicamento.....	1	2	8	9	B. Número de vezes que deve ingerir o medicamento.....	1	2	8	9	C. Quantidade de cada medicamento.....	1	2	8	9	┌ ┌ ┌
	Sim	Não	NA	IGN																	
A. Nome do medicamento.....	1	2	8	9																	
B. Número de vezes que deve ingerir o medicamento.....	1	2	8	9																	
C. Quantidade de cada medicamento.....	1	2	8	9																	
4.21 MEDICAMENTO 3 Nome: _____ (Anotar o nome do TERCEIRO medicamento apontado)	┌																				
4.22 Você sabe o nome desse medicamento? 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 9. <input type="checkbox"/> IGN SE SIM, ESPECIFICAR: _____ [] NA [] IGN	┌																				
4.23 Você sabe me dizer quantas vezes no dia você deve tomar este medicamento? 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 9. <input type="checkbox"/> IGN SE SIM, ESPECIFICAR: _____ [] NA [] IGN	┌																				
4.24 Você sabe a quantidade deste medicamento que irá tomar de cada vez? 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 9. <input type="checkbox"/> IGN SE SIM, ESPECIFICAR: _____ [] NA [] IGN	┌																				
4.25 As informações dadas pelo paciente conferem com a receita médica? <table><thead><tr><th></th><th>Sim</th><th>Não</th><th>NA</th><th>IGN</th></tr></thead><tbody><tr><td>A. Nome do medicamento.....</td><td>1</td><td>2</td><td>8</td><td>9</td></tr><tr><td>B. Número de vezes que deve ingerir o medicamento.....</td><td>1</td><td>2</td><td>8</td><td>9</td></tr><tr><td>C. Quantidade de cada medicamento.....</td><td>1</td><td>2</td><td>8</td><td>9</td></tr></tbody></table>		Sim	Não	NA	IGN	A. Nome do medicamento.....	1	2	8	9	B. Número de vezes que deve ingerir o medicamento.....	1	2	8	9	C. Quantidade de cada medicamento.....	1	2	8	9	┌ ┌ ┌
	Sim	Não	NA	IGN																	
A. Nome do medicamento.....	1	2	8	9																	
B. Número de vezes que deve ingerir o medicamento.....	1	2	8	9																	
C. Quantidade de cada medicamento.....	1	2	8	9																	
4.26 MEDICAMENTO 4 Nome: _____ (Anotar o nome do QUARTO medicamento apontado)	┌																				
4.27 Você sabe o nome desse medicamento? 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 9. <input type="checkbox"/> IGN SE SIM, ESPECIFICAR: _____ [] NA [] IGN	┌																				

<p>4.28 Você sabe me dizer quantas vezes no dia você deve tomar este medicamento?</p> <p style="text-align: center;">1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 9. <input type="checkbox"/> IGN</p> <p>SE SIM, ESPECIFICAR: _____ [] NA [] IGN</p>	<p>┌</p> <hr/>																				
<p>4.29 Você sabe a quantidade deste medicamento que irá tomar de cada vez?</p> <p style="text-align: center;">1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 9. <input type="checkbox"/> IGN</p> <p>SE SIM, ESPECIFICAR: _____ [] NA [] IGN</p>	<p>┌</p> <hr/>																				
<p>4.30 As informações dadas pelo paciente conferem com a receita médica?</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;"></th> <th style="width: 10%; text-align: center;">Sim</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">Não</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">NA</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">IGN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A. Nome do medicamento.....</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">8</td> <td style="text-align: center;">9</td> </tr> <tr> <td>B. Número de vezes que deve ingerir o medicamento.....</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">8</td> <td style="text-align: center;">9</td> </tr> <tr> <td>C. Quantidade de cada medicamento.....</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">8</td> <td style="text-align: center;">9</td> </tr> </tbody> </table>		Sim	Não	NA	IGN	A. Nome do medicamento.....	1	2	8	9	B. Número de vezes que deve ingerir o medicamento.....	1	2	8	9	C. Quantidade de cada medicamento.....	1	2	8	9	<p>┌</p> <p>┌</p> <p>┌</p>
	Sim	Não	NA	IGN																	
A. Nome do medicamento.....	1	2	8	9																	
B. Número de vezes que deve ingerir o medicamento.....	1	2	8	9																	
C. Quantidade de cada medicamento.....	1	2	8	9																	
<p>4.31 Desde que você iniciou o tratamento com os antirretrovirais, para o tratamento do HIV/aids, houve alguma mudança do esquema de tratamento?</p> <p style="text-align: center;">1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> Não sabe 4. <input type="checkbox"/> IGN</p> <p>SE SIM, quantas vezes? _____</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center; margin: 10px auto; width: fit-content;"> SE NÃO OU IGNORADO, PASSAR PARA 4.33 </div> <p>4.32 Você poderia me dizer a(s) data(s), o(s) medicamento(s) que mudou(ram) de um esquema para o outro:</p> <p>1ª Troca: NA = 8 IGN = 9</p> <p>Data: _____/_____/_____</p> <p>NA = 88888888 IGN = 99999999</p> <p>De: _____</p> <p>Para: _____</p> <p>2ª Troca: NA = 8 IGN = 9</p> <p>Data: _____/_____/_____</p> <p>NA = 88888888 IGN = 99999999</p> <p>De: _____</p> <p>Para: _____</p>	<p>┌</p> <p>┌</p> <p>┌</p> <p>┌</p> <p>┌</p> <p>┌</p> <p>┌</p>																				
<p>4.33 Anotar quem respondeu esta parte da entrevista</p> <p>1. <input type="checkbox"/> O(a) próprio paciente 2. <input type="checkbox"/> O(a) responsável 3. <input type="checkbox"/> Ambos</p>	<p>┌</p>																				
<p>Escala de Adesão Terapêutica de Morisky de 8 Itens (MMAS-8)</p>																					

PARTE 5 – REAÇÕES ADVERSAS

5.0 Você poderia me dizer se algum dos efeitos e/ou reações abaixo aconteceu com o **seu tratamento atual** com os medicamentos para o HIV, desde que você o iniciou:

Não aconteceu nenhum..... 00001
 Cansaço..... 00002
 Diarreia..... 00004
 Tonteira..... 00008
 Náusea..... 00016
 Vômito..... 00032
 Dor de cabeça..... 00064
 Febre..... 00128
 Úlceras na boca..... 00256
 Azia/dor no estômago..... 00512
 Anemia 01024
 Insônia..... 02048
 Pesadelo..... 04096
 Alucinação..... 08192
 Alteração no paladar (gosto)16384
 Manchas na pele..... 32768
 Outro(s)..... 65536

SE OUTRO(S),
 ESPECIFICAR

Soma:

▬▬▬▬▬▬

PARTE 6 – PERCEPÇÃO DO PACIENTE SOBRE O ATENDIMENTO OFERECIDO PELO SERVIÇO DE SAÚDE

6.0 Você foi atendido por quais dos seguintes profissionais?

	Sim	Não	Não sabe/ Não lembra	NA	IGN
Médico.....	1	2	3	8	9
Enfermeiro (a).....	1	2	3	8	9
Farmacêutico.....	1	2	3	8	9
Psicólogo.....	1	2	3	8	9
Assistente Social.....	1	2	3	8	9
Terapeuta ocupacional.....	1	2	3	8	9
Nutricionista.....	1	2	3	8	9
Profissional de Educação Física.....	1	2	3	8	9

6.1 Nos últimos 6 meses você faltou à alguma consulta médica agendada ou a outro tipo e atendimento neste serviço?

1. Sim. A consulta médica.
 2. Sim. A outro tipo de atendimento.
 Especificar: _____
 3. Não
 4. Não sabe/ Não se lembra
 8. NA (Não teve consulta agendada)

6.2 SE SIM, qual foi o motivo que te fez faltar a este agendamento? (Anotar exatamente o que for dito pelo paciente e depois marcar uma ou mais respostas abaixo, lendo em seguida, a resposta assinalada para obter a

Número de Identificação:

confirmação do paciente).

RESP: _____

Não quis vir.....	02
Esqueceu.....	04
Estava se sentindo bem.....	08
Estava se sentindo mal.....	16
Não teve dinheiro para o transporte.....	32
Tinha outro compromisso.....	64
Não podia vir só.....	128
Foi na data/hora errada.....	256
Os exames não ficaram prontos.....	512
Não teve tempo.....	1024
Outros.....	2048
NA.....	8888
IGN.....	9999

UUUU

6.3 Como você avalia o atendimento recebido neste ambulatório?

1. Muito ruim 2. Ruim 3. Regular
4. Bom 5. Muito bom 9. IGN

6.4 Você recomendaria este serviço de saúde para outra pessoa?

1. Sim 2. Não 9. IGN

U

U

ENCERRE A ENTREVISTA BASAL OU
APLICAR O FORMULÁRIO B

Observações: _____

ADENDO C – ARTIGO CIENTÍFICO PUBLICADO

Efetividade da terapia antirretroviral na era de medicamentos em dose fixa combinada

Juliana de Oliveira Costa^I, Maria das Graças Braga Ceccato^{II}, Micheline Rosa Silveira^{II}, Palmira de Fátima Bonolo^{III}, Edna Afonso Reis^{IV}, Francisco de Assis Acurcio^{I,II}

^I Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública. Belo Horizonte, MG, Brasil

^{II} Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. Departamento de Farmácia Social. Belo Horizonte, MG, Brasil

^{III} Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. Departamento de Medicina Preventiva e Social. Belo Horizonte, MG, Brasil

^{IV} Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Exatas. Departamento de Estatística. Belo Horizonte, MG, Brasil

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar a efetividade da terapia antirretroviral e fatores associados segundo o tipo de esquema utilizado: medicamento em dose fixa combinada ou múltiplos medicamentos e doses.

MÉTODOS: Coorte prospectiva não concorrente de 440 pacientes que iniciaram terapia antirretroviral entre janeiro de 2014 e dezembro de 2015 em Belo Horizonte, MG. A efetividade foi definida como supressão viral (carga viral [CV] < 50 cópias/ml) e avaliada após seis e 12 meses de tratamento. Dados sociodemográficos, clínicos e comportamentais foram coletados de prontuário clínico e de sistemas de informação. A análise múltipla da efetividade global foi realizada por regressão logística.

RESULTADOS: A maioria dos pacientes iniciou terapia antirretroviral com múltiplos medicamentos e doses (58%). Aos seis meses, a supressão viral global foi 74,6%, maior entre pacientes que utilizaram dose fixa combinada (80,6%; $p = 0,04$). Aos 12 meses, 83,2% dos pacientes atingiram supressão viral, sem diferença entre os grupos ($p = 0,93$). Fatores independentemente associados à supressão viral em seis e 12 meses variaram, e foram negativamente associados à efetividade: CV ≥ 100.000 cópias/ml, sintomas definidores de aids, maior intervalo de tempo entre diagnóstico e início da terapia antirretroviral, troca de antirretroviral e consumo de tabaco ou drogas ilícitas ($p < 0,05$). Fatores positivamente associados à supressão viral incluíram adesão à terapia antirretroviral e categoria de risco/exposição de homens que fazem sexo com homens ($p < 0,05$). Atingir supressão viral aos seis meses foi o principal preditor de efetividade em um ano (OR = 8,96; $p < 0,01$).

CONCLUSÕES: A supressão viral foi elevada e superior para pacientes que utilizaram esquemas de dose fixa combinada aos seis meses. Fatores clínicos, comportamentais e relacionados à terapia antirretroviral influenciaram a supressão viral e evidenciam a necessidade de intervenções para aumentar o diagnóstico, o início precoce e a adesão dos pacientes à terapia antirretroviral, bem como reduzir o uso de drogas ilícitas e tabaco nesta população.

DESCRITORES: Fármacos Anti-HIV, administração & dosage. Terapia Antirretroviral de Alta Atividade. Avaliação de Eficácia-Efetividade de Intervenções. Estudos de Coortes.

Correspondência:

Juliana de Oliveira Costa
Programa de Pós-Graduação em
Saúde Pública
Faculdade de Medicina – UFMG
Av. Alfredo Balena, 190 Campus Saúde
31130-100 Belo Horizonte, MG, Brasil
E-mail: julianaoc@far.grad.ufmg.br

Recebido: 4 ago 2017

Aprovado: 10 jan 2018

Como citar: Costa JO, Ceccato MGB, Silveira MR, Bonolo PF, Reis EA, Acurcio FA. Efetividade da terapia antirretroviral na era de medicamentos em dose fixa combinada. Rev Saude Publica. 2018;52:87.

Copyright: Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença de Atribuição Creative Commons, que permite uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte originais sejam creditados.



INTRODUÇÃO

Estima-se que 830 mil pessoas viviam com HIV no Brasil até o final de 2016, uma prevalência de 0,4% na população geral Entre profissionais do sexo, usuários de drogas injetáveis, homens que fazem sexo com homens (HSH) e pessoas privadas de liberdade, essa prevalência é maior^{a,b}. Desse total, cerca de 498 mil pessoas fazem uso de terapia antirretroviral (TARV), uma taxa de cobertura de 60%^b.

A TARV é disponibilizada no Sistema Único de Saúde (SUS) como parte da política de assistência a pessoas que vivem com HIV (PVHIV) desde 1996¹. Atualmente, são fornecidos 22 antirretrovirais (ARV) para o controle do HIV, incluindo a formulação em dose fixa combinada (DFC), contendo tenofovir, lamivudina e efavirenz, incorporada em 2015^c.

As formulações em DFC permitiram a simplificação da TARV e a administração de apenas um comprimido ao dia em contraste aos múltiplos medicamentos e doses (MMD). Os benefícios desse esquema incluem maior preferência do paciente, melhor autopercepção de saúde, maior adesão à TARV, maior supressão viral, melhores parâmetros laboratoriais e redução de custos associados². Assim, diversos protocolos clínicos, em acordo com as recomendações da Organização Mundial de Saúde, utilizam esquemas em DFC como preferenciais para início de tratamento^{2,d}.

O Ministério da Saúde investiu mais de um bilhão de reais nos medicamentos antirretrovirais e para tratamento de infecções sexualmente transmissíveis em 2016^e. Apesar do elevado investimento, são escassos os estudos sobre a efetividade desses medicamentos no contexto brasileiro. Os recentemente publicados^{3,4} são restritos a pacientes que iniciaram a TARV até 2010, quando não havia o fornecimento da formulação DFC e as recomendações para início da TARV dependiam dos níveis de linfócitos T CD4+ (LT-CD4+) e carga viral (CV) dos pacientes, em contraste com a recomendação atual de iniciar o tratamento prontamente, independentemente desses parâmetros^e. Soma-se a isso, a ausência de estudos observacionais em pacientes sem uso prévio de TARV, nos quais ocorreria, especificamente, a avaliação do esquema em DFC contendo tenofovir, lamivudina e efavirenz.

O objetivo deste estudo foi avaliar a efetividade de medicamentos antirretrovirais em PVHIV, segundo o tipo de esquema (DFC ou MMD) utilizado no tratamento, e fatores associados.

MÉTODOS

Coorte prospectiva não concorrente de pacientes que iniciaram a TARV entre janeiro de 2014 e dezembro de 2015 em um serviço especializado (SAE) em HIV, que oferece cuidados intensivos hospitalares e ambulatoriais em Belo Horizonte, a referência mais importante para Minas Gerais.

Foram identificados 1.249 pacientes no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom) e por meio das fichas de notificação de HIV e aids emitidas pelo SAE. Destes, 440 cumpriram os critérios de inclusão (Figura). Foram considerados elegíveis: pacientes com 16 anos ou mais, com diagnóstico de HIV, sem utilização prévia de TARV, e que possuíam registro de pelo menos uma consulta ambulatorial no serviço de saúde após a primeira dispensação da TARV. As gestantes foram excluídas por apresentarem indicações terapêuticas distintas.

Os dados foram coletados a partir de prontuário clínico, do Siclom e do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral (Siscel). Os dados coletados em prontuário foram: sociodemográficos (sexo, raça, idade, estado civil, escolaridade, filhos, trabalho); comportamentais e hábitos de vida (uso – prévio e durante o acompanhamento – de tabaco, álcool e drogas ilícitas); clínicos/laboratoriais [possíveis fontes de infecção, internações no ano anterior e após o início da TARV, classificação clínica inicial do paciente (segundo os critérios do *Centers for Disease Control and Prevention* adaptados^f) e diagnósticos de comorbidades e coinfeções (segundo os critérios da Classificação Internacional de Doenças, décima revisão^g); e terapia medicamentosa (tempo entre o diagnóstico e o início da TARV; esquema terapêutico

^a Boletim Epidemiológico de Aids e DST. Brasília (DF): Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde; 2016 [citado 3 mar 2017];5(1). Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/boletim-epidemiologico-de-aids-2016>

^b Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Relatório de monitoramento clínico do HIV. Brasília (DF); 2017. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/relatorio-de-monitoramento-clinico-do-hiv>

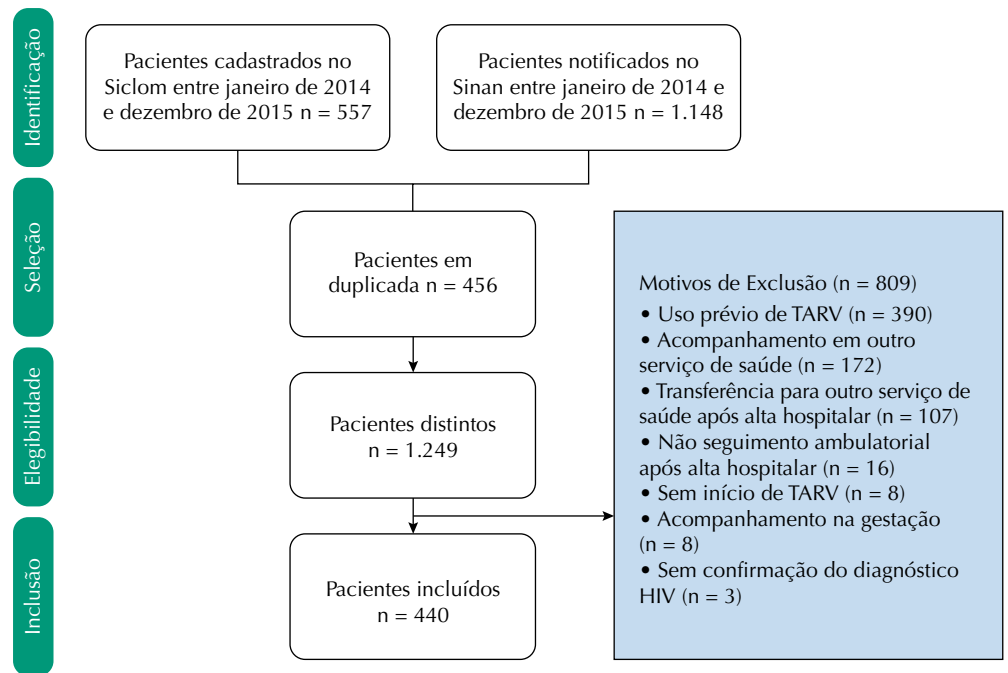
^c Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília (DF); 2013.

^d World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2.ed. Geneva: WHO; 2016 [citado 20 abr 2017]. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>

^e Ministério da Transparência e Controladoria-Geral da União (BR). Portal da Transparência: gastos diretos do Governo por ação: exercício de 2016. Brasília (DF); 2017 [citado 3 mar 2017]. Disponível em: <http://www.transparencia.gov.br/PortalComprasDiretas>

^f Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças. Brasília (DF); 2004 [citado 20 abr 2017]. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/criterios_definicao_AIDS_adultos_crianças.pdf

^g World Health Organization. ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision. 2.ed. Geneva: WHO; 2004 [citado 20 abr 2017]. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/42980>



Siclom: Sistema de Controle Logístico de Medicamentos; Sinan: Sistema de Informação de Agravos de Notificação; TARV: terapia antirretroviral

Figura. Diagrama de inclusão dos pacientes na coorte. Belo Horizonte, MG, 2015.

utilizado; registro de eventos adversos; e adesão, caracterizada pela ausência de registro de não adesão no prontuário clínico).

A troca de ARV foi coletada do Siclom e definida como substituição de algum princípio ativo inicialmente prescrito. Os resultados dos exames de contagem de LT-CD4⁺ e de CV realizados durante o acompanhamento foram coletados do Siscel, ou, na sua ausência, do prontuário do paciente.

A coleta de dados foi realizada por duas pesquisadoras capacitadas, em formulário padronizado, e digitados no *software* EpiInfo[®] 3.5.4. A qualidade da coleta e da digitação foi verificada pela recoleta e redigitação de 10% dos prontuários e pelo valor da estatística *Kappa*, com perfeita concordância interexaminador ($k = 0,92$)⁵.

Os pacientes foram acompanhados por 12 meses. A data do início do tratamento foi determinada pela primeira dispensação de TARV registrada no Siclom para pacientes que iniciaram TARV em nível ambulatorial, ou a primeira data de dispensação registrada no prontuário para pacientes que iniciaram TARV durante a internação.

A efetividade terapêutica foi definida como supressão viral (CV plasmática < 50 cópias/ml) após seis meses do início do tratamento⁶. Foram avaliadas como desfechos secundários a efetividade e a recuperação imunológica (aumento de mais de 30% dos níveis de LT-CD4⁺) após 12 meses de acompanhamento. Uma tolerância de três meses foi adotada para a coleta dos resultados dos exames para reduzir a quantidade de dados faltantes.

Os pacientes foram comparados segundo a indicação do esquema terapêutico inicial: em DFC ou MMD. Variáveis categóricas foram apresentadas por meio de distribuição de frequências e variáveis quantitativas por medidas de tendência central (média ou mediana) e de variabilidade (DP: desvio-padrão e AT: amplitude total). As comparações entre os grupos foram realizadas pelo teste qui-quadrado.

A magnitude da associação entre as variáveis explicativas e a efetividade foi estimada pelo *odds ratio* com intervalo de 95% de confiança. O efeito independente das variáveis explicativas foi avaliado por meio de modelo de regressão múltiplo-logístico, no qual foram

adicionadas todas as variáveis explicativas que obtiveram $p < 0,20$ no teste de Wald na regressão simples. A qualidade do ajuste do modelo múltiplo foi verificada pela área sob a curva *Receiver Operating Characteristic* (acima de 0,7). O nível de significância foi de 5% para todas as análises. Foi utilizado o *software* R versão 3.4.0.

Foram construídos três cenários para avaliar o impacto dos dados faltantes nos resultados da análise: no primeiro, apenas pacientes com dados observados foram avaliados, no segundo, os dados faltantes foram considerados sucesso ($CV < 50$ cópias/ml) e, no terceiro, os dados faltantes foram considerados como falha ($CV \geq 50$ cópias/ml).

Os dados faltantes foram substituídos por meio da técnica de imputação múltipla por equações encadeadas (Pacote MICE, $m = 20$)⁶. A proporção de dados faltantes para variáveis explicativas foi de até 30%, e para a efetividade, de 23,8% em seis meses e de 22,7% em 12 meses. A consistência da imputação foi avaliada pela correlação de Pearson entre os valores preditos do modelo estimado somente com os dados observados e do modelo imputado ($R^2 = 0,99$, para seis meses e $R^2 = 0,83$, para 12 meses). Não houve perda diferencial entre os grupos que atingiram ou não supressão viral segundo as variáveis explicativas.

Este estudo integra o projeto ECOART “Efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV, HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV/leishmaniose visceral, acompanhados em Belo Horizonte”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE 31192014.3.0000.5149; 2014) e Hospital Eduardo de Menezes (Número 877.392).

RESULTADOS

A mediana do tempo de acompanhamento dos pacientes foi de 11 meses; 22,0% dos pacientes foram internados e 11 foram a óbito no período. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (74,3%) e a principal categoria de risco ou exposição para a infecção pelo HIV foi a de HSH (32,3%), seguida de homens heterossexuais (30,0%). Grande parte dos pacientes entrou na coorte em imunossupressão avançada, caracterizada pelos níveis de LT-CD4+ abaixo de 200 células/mm³ (32,0%) e presença de sinais e sintomas definidores de aids (45,7%), embora a maioria não tivesse registro de internação no ano anterior à entrada na coorte devido ao HIV (52,7%) (Tabela 1).

Durante o acompanhamento, 60,7% dos pacientes tiveram registro de doenças infecciosas e parasitárias, dos quais 28,9% apresentaram complicações do HIV e 18,2%, infecções de transmissão predominantemente sexual. Coinfecção por tuberculose e por hepatite B ou C ocorreu em 10,0% e 2,3% da população, respectivamente. Além disso, 25,9% dos pacientes possuíam algum registro de transtorno mental ou comportamental, e depressão ($n = 67$; 15,2%) e ansiedade ($n = 22$; 5,0%) foram os mais comuns.

A TARV foi iniciada, majoritariamente, em nível ambulatorial (63,6%), com esquemas que combinaram dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/nucleotídeos (ITRN/ITRNt) associados a um inibidor da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN) (92,0%) – predominantemente o efavirenz (90,7%). Dentre os medicamentos, a combinação mais usada foi tenofovir, lamivudina e efavirenz (85,0%), seguida de zidovudina, lamivudina e efavirenz (3,6%). O intervalo entre diagnóstico e início da TARV foi de até 60 dias para aproximadamente metade dos pacientes (52,5%), com média de 1,1 anos (DP = 2,7; AT = 21). A adesão ao tratamento foi superior nos primeiros seis meses, em 83,4% dos pacientes *versus* 73,4% aos 12 meses. A incidência de pelo menos uma reação adversa relacionada à TARV foi registrada para 50,9% dos pacientes e a troca de ARV para 23,9%. O uso de drogas ilícitas e tabaco reduziram após o início da TARV (Tabela 1).

A distribuição dos pacientes entre os grupos DFC e MMD quanto às características sociodemográficas, clínicas, relacionadas à TARV e comportamentais e hábitos de vida foram, em sua maioria, semelhantes. Entretanto, pacientes que utilizaram DFC possuíam

Tabela 1. Características dos pacientes incluídos no estudo. Belo Horizonte, MG, 2015. (n = 440)

Variável	Total (n = 440)		DFC (n = 185)		MMD (n = 255)	
	n	%	n	%	n	%
Sociodemográficas						
Sexo						
Feminino	113	25,7	43	23,2	70	27,5
Masculino	327	74,3	142	76,8	185	72,5
Idade (anos)						
16 a 36	218	49,5	91	49,2	127	49,8
> 36 a 77	222	50,5	94	50,8	128	50,2
Escolaridade						
Ensino médio ou superior	194	44,1	97	52,4a	97	38,0
Analfabeto a fundamental completo	175	39,8	65	35,1	110	43,1
Dados faltantes	71	16,1	23	12,4	48	18,8
Raça/Cor						
Não parda	163	37,0	84	45,4a	79	31,0
Parda	272	61,8	99	53,5	173	67,8
Dados faltantes	5	1,1	2	1,1	3	1,2
Estado civil						
Casado/União estável	128	29,1	54	29,2	74	29,0
Divorciado/Solteiro/Viúvo	310	70,5	130	70,3	180	70,6
Dados faltantes	2	0,5	1	0,5	1	0,4
Trabalho						
Sim	224	50,9	90	48,6	134	52,5
Não	182	41,4	76	41,1	106	41,6
Dados faltantes	34	7,7	19	10,3	15	5,9
Filhos						
Sim	204	46,4	86	46,5	118	46,3
Não	190	43,2	76	41,1	114	44,7
Dados faltantes	46	10,5	23	12,4	23	9,0
Clínicas/Laboratoriais						
Categoria risco/Exposição						
Mulheres heterossexuais	100	22,7	36	19,5	64	25,1
Homens heterossexuais	132	30,0	56	30,3	76	29,8
HSH	142	32,3	57	30,8	85	33,3
Drogas injetáveis/Outros	13	3,0	6	3,2	7	2,7
Dados faltantes	53	12,0	30	16,2	23	9,0
Carga Viral antes da TARV						
Até 100.000 cópias/ml	179	40,7	88	47,6	91	35,7
> 100.000 cópias/ml	129	29,3	51	27,6	78	30,6
Dados faltantes	132	30,0	46	24,9	86	33,7
LT-CD4+ antes da TARV						
> 500 células/mm ³	77	17,5	33	17,8	44	17,3
201 a 499 células/mm ³	98	22,3	37	20,0	61	23,9
Até 200 células/mm ³	141	32,0	65	35,1	76	29,8
Dados faltantes	124	28,2	50	27,0	74	29,0
Condição clínica^c						
Com aids (C)	201	45,7	82	44,3	119	46,7
Sem aids (A/B)	239	54,3	103	55,7	136	53,3
Internações no ano anterior						
0	232	52,7	104	56,2	128	50,2
1	156	35,5	56	30,3	100	39,2
2 ou mais	52	11,8	25	13,5	27	10,6
Internações durante o acompanhamento						
0	343	78	147	79,5	196	76,9
1	77	17,5	29	15,7	48	18,8
2 ou mais	20	4,5	9	4,9	11	4,3
Hepatite B ou C durante o acompanhamento						
Sim	10	2,3	6	3,2	4	1,6
Não	430	97,7	179	96,8	251	98,4
Transtorno mental durante o acompanhamento						
Sim	114	25,9	34	18,4a	80	31,4
Não	326	74,1	151	81,6	175	68,6

Continua

Tabela 1. Características dos pacientes incluídos no estudo. Belo Horizonte, MG, 2015. (n = 440) Continuação

Relacionadas à TARV						
Local de início						
Ambulatório	280	63,6	126	68,1	154	60,4
Internação	160	36,4	59	31,9	101	39,6
Ano						
2014	210	47,7	-	-	210	82,4
2015	230	52,3	185	100	45	17,6
Esquema TARV inicial (2 ITRN/ITRNt+)						
IIN	1	0,2	-	-	1	0,4
IP	34	7,7	-	-	34	13,3
ITRNN	405	92	185	100	220	86,3
Tempo entre diagnóstico e TARV						
Até 2 meses	231	52,5	108	58,4a	123	48,2
> 2 meses	209	47,5	77	41,6	132	51,8
Registro de RA à TARV durante o acompanhamento						
Sim	224	50,9	65	35,1a	159	62,4
Não	216	49,1	120	64,9	96	37,6
Troca de ARVb durante o acompanhamento						
Sim	105	23,9	28	15,1a	77	30,2
Não	335	76,1	157	84,9	178	69,8
Registro de adesão à TARV em 6 meses						
Sim	367	83,4	158	85,4	209	82
Não	73	16,6	27	14,6	46	18
Registro de adesão à TARV em 12 meses						
Sim	323	73,4	140	75,7	183	71,8
Não	117	26,6	45	24,3	72	28,2
Comportamentais e hábitos de vida						
Tabagismo prévio						
Sim	223	50,7	98	53,0	125	49,0
Não	132	30,0	61	33,0	71	27,8
Dados faltantes	85	19,3	26	14,1	59	23,1
Uso prévio de álcool						
Sim	288	65,5	136	73,5	152	59,6
Não	67	15,2	28	15,1	39	15,3
Dados faltantes	85	19,3	21	11,4	64	25,1
Uso prévio de drogas ilícitas						
Sim	142	32,3	76	41,1	66	25,9
Não	179	40,7	82	44,3	97	38,0
Dados faltantes	119	27,0	27	14,6	92	36,1
Tabagismo durante o acompanhamento						
Sim	148	33,6	59	31,9	89	34,9
Não	264	60,0	114	61,6	150	58,8
Dados faltantes	28	6,4	12	6,5	16	6,3
Álcool durante o acompanhamento						
Sim	202	45,9	90	48,6	112	43,9
Não	204	46,4	81	43,8	123	48,2
Dados faltantes	34	7,7	14	7,6	20	7,8
Uso de drogas ilícitas durante o acompanhamento						
Sim	71	16,1	35	18,9	36	14,1
Não	302	68,6	123	66,5	179	70,2
Dados faltantes	67	15,2	27	14,6	40	15,7

DFC: dose fixa combinada; LT-CD4+: Linfócitos T-CD4+; HSH: homens que fazem sexo com homens; MMD: múltiplos medicamentos e doses; IIN: inibidores da integrase; IP: inibidores da protease; ITRN/ITRNt: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/nucleotídeos; TRNN: inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos; RA: reação adversa; ARV: antirretroviral; TARV: terapia antirretroviral

^a $p < 0,05$ no teste qui-quadrado para dados observados.

^b Substituição de algum princípio ativo inicialmente prescrito por outro.

^c Classificação clínica segundo os critérios do *Centers for Disease Control and Prevention* adaptados; A: assintomático, B: sintomático, C: sintomas definidores de aids

maior grau de escolaridade quando comparados ao grupo MMD, eram pardos em menor proporção, com menor prevalência de transtornos mentais, diagnóstico de HIV mais recente, menor incidência de reações adversas à TARV e de troca de ARV ($p < 0,05$) (Tabela 1).

Supressão viral foi observada para 74,6% dos pacientes aos seis meses de acompanhamento, e essa proporção foi mais elevada entre os pacientes que utilizaram esquemas em DFC ($p = 0,035$). Os resultados de supressão viral nos demais cenários seguiram a mesma tendência, embora a significância estatística tenha sido observada apenas no cenário sucesso (Tabela 2).

Aos 12 meses de acompanhamento, 83,2% dos pacientes atingiram supressão viral, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos DFC e MMD ($p = 0,929$) em todos os cenários propostos. Nesse período, a recuperação imunológica foi atingida por 75,2% dos pacientes, também sem diferenças entre os grupos. Entretanto, a proporção de dados faltantes para esse desfecho foi elevada (53,2%), o que pode comprometer a interpretação dos resultados nos cenários propostos (Tabela 2).

A análise bivariada com dados imputados mostrou diferentes fatores associados à supressão viral aos seis e 12 meses. Características sociodemográficas não influenciaram o desfecho, enquanto variáveis clínicas relacionadas à progressão da doença e imunossupressão na linha de base foram associadas à menor efetividade: presença de sinais e sintomas definidores de aids e registro de internação no ano anterior à entrada na coorte e carga viral acima de 100.000 cópias/ml para efetividade em seis e 12 meses ($p < 0,05$) (Tabela 3).

Dentre as características relacionadas à TARV, o registro de troca de medicamento antirretroviral foi negativamente associado à efetividade em seis e 12 meses, enquanto a adesão foi positivamente associada à efetividade em ambos os períodos ($p < 0,05$). Aos seis meses, início de tratamento durante a internação e uso de esquemas em MMD, foram associados à menor probabilidade de atingir efetividade ($p < 0,05$), enquanto iniciar a terapia em 2015 e tempo de diagnóstico superior a dois meses aumentaram a probabilidade de atingir supressão viral ($p < 0,05$). O alcance da supressão viral aos seis meses foi fortemente associado a atingir efetividade aos 12 meses de tratamento ($OR = 7,78$ e $p < 0,001$) (Tabela 3).

O consumo de tabaco durante o acompanhamento associou-se negativamente à supressão viral, e o uso de drogas ilícitas durante o acompanhamento reduziu a chance de atingir supressão viral em 12 meses ($p < 0,05$) (Tabela 3).

Tabela 2. Resultados de efetividade segundo o tempo de acompanhamento e cenário avaliado. Belo Horizonte, MG, 2015. (n = 440)

Medida de efetividade	Global (n = 440)		DFC (n = 185)		MMD (n = 255)	
	n	%	n	%	n	%
6 meses						
Carga viral						
Dados observados	250/335	74,6	112/139	80,6*	138/196	70,4
Cenário sucesso	355/440	80,7	158/185	85,4*	197/255	77,3
Cenário falha	250/440	56,8	112/185	60,5	138/255	54,1
12 meses						
Carga viral						
Dados observados	283/340	83,2	116/139	83,5	167/201	83,1
Cenário sucesso	383/440	87,0	162/185	87,6	221/255	86,7
Cenário falha	283/440	64,3	116/185	62,7	167/255	65,5
Recuperação imunológica						
Dados observados	155/206	75,2	54/67	80,6	101/139	72,7
Cenário sucesso	389/440	88,4	172/185	93,0*	217/255	85,1
Cenário falha	155/440	35,2	54/185	29,2*	101/255	39,6

DFC: dose fixa combinada; MMD: múltiplos medicamentos e doses

* $p < 0,05$ no teste qui-quadrado.

Dados observados: pacientes que apresentaram dados observados; Cenário sucesso: todos os dados faltantes são considerados sucesso; Cenário falha: todos os dados faltantes são considerados falha.

Fatores clínicos, relacionados à TARV, comportamentais e de hábitos de vida, permaneceram no modelo final associados à efetividade na análise múltipla com dados imputados. Carga viral acima de 100.000 cópias/ml ($p = 0,017$) e presença de sinais e sintomas definidores de aids ($p = 0,014$) foram associadas a uma chance entre aproximadamente 55,0% e 70,0% menor de atingir supressão viral aos seis meses, assim como o registro de troca de antirretroviral ($p < 0,001$) e o consumo de tabaco durante o acompanhamento ($p = 0,005$). Apenas a adesão à TARV aumentou a chance de atingir supressão viral (OR = 2,11; $p = 0,029$) (Tabela 4).

O modelo múltiplo com dados imputados mostrou que atingir supressão viral aos seis meses foi o principal preditor de efetividade aos 12 meses (OR = 8,96; $p < 0,001$). Além disso, a adesão à TARV em 12 meses e o pertencimento à categoria de exposição HSH aumentou a chance de atingir supressão viral ($p < 0,05$), enquanto o uso de drogas ilícitas durante o acompanhamento reduziu essa chance em 66,0% (Tabela 4).

Tabela 3. Análise bivariada de efetividade, avaliada pela supressão viral, segundo o tempo de acompanhamento e características dos pacientes. Belo Horizonte, MG, 2015. (n = 440)

Variável	6 meses			12 meses		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Sociodemográficas						
Sexo (masculino)	0,62	0,34–1,12	0,115	0,61	0,30–1,18	0,159
Idade (> 36 anos)	0,83	0,51–1,37	0,474	1,33	0,75–2,36	0,333
Escolaridade (até ensino fundamental completo)	0,78	0,48–1,27	0,314	0,97	0,56–1,67	0,900
Raça/Cor (parda)	0,62	0,38–1,02	0,060	1,10	0,60–2,00	0,763
Estado civil (solteiro, divorciado, viúvo)	1,03	0,62–1,71	0,912	1,26	0,69–2,31	0,451
Trabalho (não)	1,23	0,72–2,08	0,445	1,46	0,81–2,64	0,203
Filhos (sim)	0,88	0,53–1,47	0,626	0,71	0,40–1,27	0,245
Clínicas						
Risco/Exposição HIV (HSH versus heterossexuais, UDI, outros)	1,00	0,58–1,72	0,992	1,59	0,80–3,16	0,183
Carga viral antes da TARV (> 100.000 cópias/ml)	0,35	0,19–0,65	0,001	0,54	0,32–0,94	0,030
Aidsa (sim)	0,27	0,16–0,46	0,000	0,57	0,32–1,01	0,053
Hepatite B ou C (sim)	0,50	0,14–1,81	0,289	-	-	0,999
Transtorno mental (sim)	0,63	0,37–1,10	0,101	0,61	0,33–1,12	0,108
Internação no ano anterior (sim)	0,45	0,27–0,75	0,002	0,87	0,49–1,53	0,625
Internação durante o acompanhamento (sim)	0,72	0,40–1,27	0,255	1,01	0,49–2,07	0,981
Relacionadas à TARV						
Local de início (internação)	0,40	0,24–0,66	0,000	0,91	0,50–1,64	0,749
Ano de início (2015)	1,73	1,05–2,85	0,030	1,00	0,57–1,77	0,999
Esquema TARV inicial (IP versus ITRNN)	0,70	0,29–1,69	0,431	0,68	0,26–1,77	0,431
Esquema TARV inicial (MMD)	0,57	0,34–0,97	0,036	0,97	0,55–1,74	0,929
Tempo entre diagnóstico e TARV (> 2 meses)	1,70	1,02–2,84	0,043	0,68	0,39–1,21	0,189
Registro de RA à TARV (sim)	0,88	0,53–1,43	0,597	0,99	0,56–1,74	0,963
Troca de ARV ^b (sim)	0,24	0,14–0,42	0,000	0,52	0,28–0,95	0,035
Adesão à TARV em 6 meses (sim)	2,28	1,25–4,14	0,007	-	-	-
Adesão à TARV em 12 meses (sim)	-	-	-	4,04	2,24–7,31	0,000
Efetividade aos 6 meses (sim)	-	-	-	7,78	3,83–15,78	0,000
Comportamentais e hábitos de vida						
Tabagismo na vida (sim)	0,72	0,41–1,28	0,265	0,60	0,31–1,16	0,127
Álcool na vida (sim)	0,86	0,46–1,28	0,631	0,76	0,35–1,67	0,487
Drogas na vida (sim)	0,66	0,40–1,06	0,087	0,52	0,27–1,01	0,053
Tabagismo recente (sim)	0,49	0,31–0,78	0,003	0,43	0,23–0,80	0,009
Álcool durante o acompanhamento (sim)	1,00	0,58–1,71	0,991	0,75	0,41–1,36	0,335
Drogas durante o acompanhamento (sim)	0,66	0,34–1,28	0,222	0,39	0,21–0,73	0,004

LT-CD4+: Linfócitos T-CD4+; HSH: homens que fazem sexo com homens; UDI: usuário de drogas injetáveis; MMD: múltiplos medicamentos e doses; IP: inibidores da protease; ITRNN: Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos; RA: reação adversa; ARV: antirretroviral; TARV: terapia antirretroviral

^a Classificação clínica segundo os critérios do *Centers for Disease Control and Prevention* adaptados.

^b Substituição de algum princípio ativo inicialmente prescrito por outro.

Tabela 4. Análise multivariada de efetividade, avaliada pela supressão viral, segundo o tempo de acompanhamento e características dos pacientes. Belo Horizonte, MG, 2015. (n = 440)

Variável	6 meses ^{a,b}			12 meses ^{c,d}		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	P
Clínicas						
Risco HIV (HSH versus demais grupos)	-	-	-	2,44	1,04–5,69	0,040
Carga viral antes da TARV (> 100.000 cópias/ml)	0,40	0,19–0,84	0,017	-	-	-
Aids (sim)	0,47	0,26–0,86	0,014	-	-	-
Relacionadas à TARV						
Tempo entre diagnóstico e TARV (> 2 meses)	-	-	-	0,40	0,19–0,84	0,017
Troca de ARV ^e (sim)	0,31	0,17–0,56	0,000	-	-	-
Adesão à TARV em 6 meses (sim)	2,11	1,08–4,13	0,029	-	-	-
Adesão à TARV em 12 meses (sim)	-	-	-	2,34	1,14–4,79	0,020
Efetividade da TARV em 6 meses (sim)	-	-	-	8,96	3,98–20,17	0,000
Comportamentais						
Tabagismo recente (sim)	0,45	0,26–0,79	0,005	-	-	-
Drogas durante o acompanhamento (sim)	-	-	-	0,34	0,15–0,79	0,012

ARV: antirretroviral; HSH: homens que fazem sexo com homens; TARV: terapia antirretroviral; ROC: Receiver Operating Characteristic

^a Área sob a curva ROC = 0,785.

^b Coeficiente de correlação de Pearson $R^2 = 0,99$.

^c Área sob a curva ROC = 0,974.

^d Coeficiente de correlação de Pearson $R^2 = 0,83$.

^e Substituição de algum princípio ativo inicialmente prescrito por outro.

DISCUSSÃO

Neste estudo de coorte brasileira, que incluiu apenas pacientes sem utilização prévia de TARV, a efetividade global da terapia antirretroviral foi elevada, de 74,6% em seis meses, e 83,2% em 12 meses de tratamento, semelhante a taxas em países desenvolvidos^{7,8}. O esquema em dose fixa combinada, composto por tenofovir, lamivudina e efavirenz, foi associado à maior supressão viral em seis meses de tratamento quando comparado a esquemas de múltiplos medicamentos e doses.

As características dos pacientes incluídos neste estudo se assemelham ao perfil das PVHIV no Brasil, como publicado em boletins epidemiológicos e demais estudos nacionais^{3,4,a}. Predominaram pacientes do sexo masculino, infectados pela via sexual e entre heterossexuais. A maioria dos pacientes iniciou a TARV com dois ITRN/ITRNt associados a um ITRNN, conforme orientações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas vigente à época^c.

A efetividade global aos seis meses é concordante com a obtida por Cardoso et al.⁴ em uma coorte de pacientes no Rio de Janeiro (76,9%). Em 12 meses de acompanhamento, o resultado (83,2%) foi ligeiramente superior aos relatados em estudos nacionais conduzidos entre 2000 e 2010 (76,1% e 77,4%)^{3,4}, e mais elevado que aqueles observados em estudos anteriores, de 46,9% e 48,4% entre 1997 e 2004^{9,10}. Essa diferença pode ser um reflexo do menor intervalo entre o diagnóstico e o início do tratamento, em acordo com as alterações de início de tratamento^{7,c}. Além disso, o melhor desempenho de medicamentos e formulações mais recentes, que propiciam menor ocorrência de eventos adversos, maior comodidade posológica e, que requerem uma menor taxa de adesão para serem efetivos, pode ter contribuído para essa diferença^{4,11}.

A simplificação do esquema terapêutico, com ingestão diária de comprimidos apenas uma vez ao dia associa-se ao maior nível de adesão dos pacientes à TARV e a maiores níveis de supressão viral quando se utiliza esquemas em DFC ou ausência de diferença entre os grupos². Nesta coorte, os resultados de efetividade para pacientes que utilizaram esquemas em DFC foram semelhantes a resultados publicados em ensaios clínicos randomizados em pacientes sem utilização prévia de TARV, que reportaram proporções de supressão viral entre 80% e 88%¹²⁻¹⁴, embora a composição dos esquemas tenha sido distinta.

Estes resultados reforçam a estratégia de fornecer o medicamento genérico em DFC no Brasil. Ainda que, aos 12 meses de seguimento, a diferença entre os grupos não tenha sido estatisticamente significativa, verificou-se uma tendência de melhores resultados para

pacientes que usam esse medicamento quanto à incidência de eventos adversos, troca de esquemas terapêuticos, adesão ao tratamento e recuperação imunológica, além de maior supressão viral aos seis meses de uso de TARV.

A efetividade da terapia antirretroviral foi influenciada por fatores clínicos, comportamentais e relacionados à TARV. Dentre os fatores que predisseram a efetividade aos seis meses, início do tratamento com elevada carga viral e sinais e sintomas definidores de aids foram negativamente associados à supressão viral, assim como relatado em estudos prévios^{8,15-17}. O início da TARV independentemente da contagem de LT-CD4+ é adotada no Brasil desde 2013. Estudos recentes indicam uma redução de 50% na incidência de eventos sérios relacionados à aids, como morte e doenças oportunistas, entre pacientes que iniciam a TARV precocemente (LT-CD4+ > 500 células/mm³)^{18,19}. Pacientes que iniciaram a TARV com menor intervalo após o diagnóstico tiveram maior chance de atingir a supressão viral em 12 meses no presente estudo.

Apesar do conhecimento desses benefícios e das políticas implementadas para aumentar o acesso ao diagnóstico e tratamento, como ampliação dos locais de testagem e disponibilização de testes rápidos para diagnósticos^h, grande parte dos pacientes iniciou a TARV com imunossupressão avançada. O mesmo padrão foi observado em estudos nacionais em anos anteriores^{3,20} e pode estar relacionado à dificuldade de acesso aos serviços de saúde e à falta de conhecimento e percepção da população sobre os riscos do HIV. Isso acarreta a busca tardia pelos serviços de saúde e, conseqüentemente, o início tardio da TARV²⁰.

Os HSH tiveram maior probabilidade de atingir supressão viral comparado às demais categorias de risco ou exposição em 12 meses de tratamento. Este resultado pode ser reflexo de um maior engajamento destes pacientes no cuidado contínuo à saúde²¹. Entretanto, mais estudos são necessários para inferências nesta população.

A troca de ARV e adesão à TARV influenciaram a supressão viral. A troca de ARV está associada a menor adesão ao tratamento, e pode estar mais relacionada à ocorrência de eventos adversos e intolerância do que à falha virológica^{22,23}. Além disso, pode ser devida ao monitoramento oportuno da efetividade.

A relação entre adesão ao tratamento e efetividade da TARV é bem documentada na literatura^{8,10,16}, e o menor nível de adesão necessário para garantir a efetividade dos antirretrovirais é entre 80,0% e 95,0%¹¹. Neste estudo, o registro de não adesão em prontuário clínico foi verificado para 16,6% dos pacientes em até seis meses e 26,6% dos pacientes em até 12 meses. Esses dados são preocupantes, uma vez que o registro em prontuário subestima o real valor da não adesão. Esta pode acarretar o desenvolvimento de resistência viral, progressão da doença, aumentar a morbidade e a mortalidade devido à aids bem como contribuir para o aumento dos custos relativos ao cuidado dos pacientes^{10,11}.

A supressão viral em seis meses foi o principal preditor da efetividade em um ano^{16,17}. Nesta população, nenhum paciente havia feito uso de TARV previamente. Considerando a prevalência de infecção por cepas HIV resistentes no país (11,6%)²⁴, a falha na supressão viral provavelmente é devida à não adesão, embora a resistência à classe de antirretrovirais ITRNN tenha aumentado em Minas Gerais²⁵. Verificar a adesão do paciente ao tratamento e implementar ações para incrementá-la são tão importantes quanto o monitoramento oportuno da carga viral e a execução de testes de genotipagem, a fim de garantir uma resposta adequada ao tratamento.

O uso de substâncias como o tabaco e drogas ilícitas durante o acompanhamento foram associadas a menor chance de atingir supressão viral. O uso de tabaco entre PVHIV tem sido relacionado a piores resultados clínicos, como aumento da carga viral, redução dos níveis de LT-CD4+ e maior ocorrência de infecções oportunistas^{26,27}. O impacto negativo do uso de tabaco e sua elevada prevalência nesta população evidenciam a necessidade de intensificar os programas para cessação de tabagismo em unidades de referência para tratamento em HIV/aids.

^h Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Relatório de monitoramento clínico do HIV - 2016. Brasília (DF); 2016 [citado 20 abr 2017]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/relatorio-de-monitoramento-clinico-do-hiv-2016>

O uso de substâncias ilícitas entre PVHIV pode estar relacionado à própria fonte de infecção quanto a mecanismos de enfrentamento do diagnóstico²⁸. O uso dessas substâncias está relacionado a piores níveis de adesão ao tratamento, menor supressão viral e menores níveis de LT-CD4⁺^{28,29}. São relatados piores resultados também com o uso prévio de drogas ilícitas^{3,29,30}. O tratamento da dependência química, a implantação de outros métodos para auxiliar no enfrentamento do diagnóstico e a conscientização da equipe de saúde para o problema²⁸⁻³⁰ são possíveis estratégias para melhorar os resultados clínicos desses pacientes.

Este estudo apresenta limitações, como a falta de acurácia de medidas coletadas a partir de prontuário clínico e a elevada percentagem de dados faltantes. Buscou-se minimizar o efeito destas limitações a partir da elaboração de cenários clínicos e imputação de dados, e a tendência dos resultados não foi alterada. Como ponto forte, ressalta-se a elevada qualidade da coleta, a abrangente inclusão de fatores confundidores, e a robustez do modelo final em ambos os tempos de acompanhamento.

A incidência de supressão viral aos seis e 12 meses em pacientes sem utilização prévia de TARV foi elevada, com diferenças entre pacientes que utilizaram esquemas em DFC e múltiplos medicamentos e doses. Fatores clínicos, comportamentais e de hábitos de vida, e relacionados à TARV influenciaram a supressão viral. Evidenciaram também a necessidade de intervenções para incrementar o diagnóstico e o início oportuno do tratamento, a adesão dos pacientes à terapia, a redução do tabagismo e do uso de drogas ilícitas, com vistas a otimizar o resultado do tratamento e contribuir para a qualidade de vida e para a redução da transmissão do HIV.

REFERÊNCIAS

1. Hallal R, Ravasi G, Kuchenbecker R, Greco D, Simão M. O acesso universal ao tratamento antirretroviral no Brasil. *Tempus Actas Saude Coletiva*. 2010;4(2):53-66. <https://doi.org/10.18569/tempus.v4i2.791>
2. Clay PG, Nag S, Graham CM, Narayanan S. Meta-analysis of studies comparing single and multi-tablet fixed dose combination HIV treatment regimens. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(42):e1677. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001677>
3. Grangeiro A, Escuder MM, Cassanote AJF, Souza RA, Kalichman AO, Veloso V, et al. The HIV-Brazil Cohort Study: design, methods and participant characteristics. *PLoS One*. 2014;9(5):e95673. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095673>
4. Cardoso SW, Luz PM, Velasque L, Torres T, Coelho L, Freedberg KA, et al. Effectiveness of first-line antiretroviral therapy in the IPEC cohort, Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS Res Ther*. 2014;11:29. <https://doi.org/10.1186/1742-6405-11-29>
5. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74. <https://doi.org/10.2307/2529310>
6. Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. MICE: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw*. 2011;45(3). <https://doi.org/10.18637/jss.v045.i03>
7. Marconi VC, Grandits GA, Weintrob AC, Chun H, Landrum ML, Ganesan A, et al. Outcomes of highly active antiretroviral therapy in the context of universal access to healthcare: the U.S. Military HIV Natural History Study. *AIDS Res Ther*. 2010;7:14. <https://doi.org/10.1186/1742-6405-7-14>
8. Elzi L, Erb S, Furrer H, Ledergerber B, Cavassini M, Hirschel B, et al. Choice of initial combination antiretroviral therapy in individuals with HIV infection: determinants and outcomes. *Arch Intern Med*. 2012;172(17):1313-21. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.3216>
9. Grinsztejn B, Veloso VG, Pilotto JH, Campos DP, Keruly JC, Moore RD. Comparison of clinical response to initial highly active antiretroviral therapy in the patients in clinical care in the United States and Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45(5):515-20. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3180dec66a>
10. Acurcio FA, Puig-Junoy J, Bonolo PF, Ceccato MGB, Guimarães MDC. Análisis coste-efectividad de la adhesión inicial a la terapia antirretroviral entre individuos infectados por el VIH en Belo Horizonte, Brasil. *Rev Esp Salud Publica*. 2006 [citado 20 abr 2017];80(1):41-54. Disponível em: <http://scielo.isciii.es/pdf/resp/v80n1/original1.pdf>

11. Sutton SS, Magagnoli J, Hardin JW. Odds of viral suppression by single tablet regimens, multiple tablet regimens, and adherence level in HIV/AIDS patients receiving antiretroviral therapy. *Pharmacotherapy*. 2017;37(2):204-13. <https://doi.org/10.1002/phar.1889>
12. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med*. 2006;354(3):251-60. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051871>
13. Cohen C, Wohl D, Arribas JR, Henry K, Van Lunzen J, Bloch M, et al. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV-1-infected adults. *AIDS*. 2014;28(7):989-97. <https://doi.org/10.1097/QAD.000000000000169>
14. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1807-18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215541>
15. Kitchen CM, Kitchen SG, Dubin JA, Gottlieb MS. Initial virological and immunologic response to highly active antiretroviral therapy predicts long-term clinical outcome. *Clin Infect Dis*. 2001;33(4):466-72. <https://doi.org/10.1086/321900>
16. Fielding KL, Charalambous S, Stenson AL, Pemba LF, Martin DJ, Wood R, et al. Risk factors for poor virological outcome at 12 months in a workplace-based antiretroviral therapy programme in South Africa: a cohort study. *BMC Infect Dis*. 2008;8:93. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-93>
17. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, Yu G, Quart B, Clendeninn NJ. Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999;13(14):1873-80. <https://doi.org/10.1097/00002030-199910010-00009>
18. INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 2015;379(9):795-807. <https://doi.org/1056/NEJMoa1506816>
19. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015;373(9):808-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507198>
20. Fernandes JRM, Acúrcio FA, Campos LN, Guimarães MDC. Início da terapia anti-retroviral em estágio avançado de imunodeficiência entre indivíduos portadores de HIV/AIDS em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2009;25(6):1369-80. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2009000600019>
21. Burchell AN, Gardner S, Light L, Ellis BM, Antoniou T, Bacon J, et al. Implementation and operational research: engagement in HIV care among persons enrolled in a clinical HIV cohort in Ontario, Canada, 2001-2011. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;70(1):e10-19. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000690>
22. Bonolo PF, César CC, Acúrcio FA, Ceccato MGB, Pádua CAM, Álvares J, et al. Non-adherence among patients initiating antiretroviral therapy: a challenge for health professionals in Brazil. *AIDS*. 2005;19 Suppl 4:S5-13. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000191484.84661.2b>
23. Heath KV, Singer J, O'Shaughnessy MV, Montaner JSG, Hogg RS. Intentional nonadherence due to adverse symptoms associated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31(2):211-7. <https://doi.org/10.1097/01.QAI.0000026512.98625.08>
24. Moraes Soares CMP, Vergara TRC, Brites C, Brito JDU, Grinberg G, Caseiro MM, et al. Prevalence of transmitted HIV-1 antiretroviral resistance among patients initiating antiretroviral therapy in Brazil: a surveillance study using dried blood spots. *J Int AIDS Soc*. 2014;17(1):19042. <https://doi.org/10.7448/IAS.17.1.19042>
25. Duani H, Aleixo AW, Tupinambás U. Trends and predictors of HIV-1 acquired drug resistance in Minas Gerais, Brazil: 2002-2012. *Braz J Infect Dis*. 2017;21(2):148-54. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2016.11.009>
26. Hile SJ, Feldman MB, Alexy ER, Irvine MK. Recent tobacco smoking is associated with poor HIV medical outcomes among HIV-infected individuals in New York. *AIDS Behav*. 2016;20(8):1722-9. <https://doi.org/10.1007/s10461-015-1273-x>
27. Ompad DC, Kingdon M, Kupprat S, Halkitis SN, Storholm ED, Halkitis PN. Smoking and HIV-related health issues among older HIV-positive gay, bisexual, and other men who have sex with men. *Behav Med*. 2014;40(3):99-107. <https://doi.org/10.1080/08964289.2014.889067>
28. Arnsten JH, Demas PA, Grant RW, Gourevitch MN, Farzadegan H, Howard AA, et al. Impact of active drug use on antiretroviral therapy adherence and viral suppression in hiv-infected drug users. *J Gen Intern Med*. 2002;17(5):377-81. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2002.10644.x>

29. Cofrancesco J Jr, Scherzer R, Tien PC, Gibert CL, Southwell H, Sidney S, et al. Illicit drug use and HIV treatment outcomes in a US cohort. *AIDS*. 2008;22(3):357-66. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3282f3cc21>
30. Tucker JS, Burnam MA, Sherbourne CD, Kung FY, Gifford AL. Substance use and mental health correlates of nonadherence to antiretroviral medications in a sample of patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med*. 2003;114(7):573-80. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(03\)00093-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(03)00093-7)

Financiamento: O estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (CDS - APQ-03938-16). JOC recebe bolsa de doutorado da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Contribuição dos Autores: Concepção e planejamento do estudo: JOC, EAR, MGBC, FAA. Coleta de dados: JOC. Análise e interpretação dos dados: JOC, PFB, MRS, EAR, MGBC, FAA. Elaboração ou revisão do manuscrito: JOC, PFB, MRS, EAR, MGBC, FAA. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito e assumem a responsabilidade pública pelo seu conteúdo.

Agradecimentos: Às equipes do Hospital Eduardo de Menezes e do Projeto ECOART, especialmente à Romara Elizeu Amaro Perdigão e Bianca Magda Lopes de Freitas, pelo auxílio na coleta de dados, e Jéssica Luiza Ferreira Ramos, pelas contribuições nas análises estatísticas.

Conflito de Interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesses.