

Flávia Andrade Ribeiro

Avaliação da duração e impacto do primeiro esquema anti-retroviral altamente potente em pacientes portadores da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) em acompanhamento no Setor de Imunodeficiências do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias/ Hospital das Clínicas (DIP/HC) do Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz (CTR-DIP/UFMG-PBH) em Belo Horizonte, Minas Gerais.

BELO HORIZONTE

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

2007

Flávia Andrade Ribeiro

Avaliação da duração e impacto do primeiro esquema anti-retroviral altamente potente em pacientes portadores da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) em acompanhamento no Setor de Imunodeficiências do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias/ Hospital das Clínicas (DIP/HC) do Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz (CTR-DIP/UFGM-PBH) em Belo Horizonte, Minas Gerais.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Medicina.

Área de Concentração: Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical

Orientador: Prof. Dirceu Bartolomeu Greco

Co-orientadora: Prof^a Marise Fonseca Oliveira

Co-orientador: Prof. Unai Tupinambás

BELO HORIZONTE

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

2007

As Cidades Invisíveis – Ítalo Calvino

*“O inferno dos vivos não é algo que será;
se existe, é aquele que já está aqui,
o inferno no qual vivemos todos os dias,
que formamos estando juntos;
Existem duas maneiras de não sofrer.
A primeira é fácil para a maioria das pessoas:
Aceitar o inferno e tornar-se parte deste
até o ponto de deixar de percebê-lo.
A segunda é arriscada e exige
atenção e aprendizagem contínuas:
Tentar saber quem e o que, no meio do inferno,
não é inferno, e preservá-lo e abrir espaço.”*

Aos meus pais e irmãos
Razão de tudo

Ao Leonardo
Pelo amor maior que o amor

Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Dirceu Bartolomeu Greco, pela longa e harmoniosa convivência, pela contribuição inestimável de seu conhecimento e sabedoria não somente no trabalho realizado, como também na minha formação pessoal e profissional. Obrigado pela amizade e pelas oportunidades.

A minha co-orientadora Prof. Marise Fonseca Oliveira, pela amizade sincera, pelo apoio e dedicação oportunos e pela grande sabedoria e exemplo de humildade.

Ao meu co-orientador Prof. Unai Tubinambás pela amizade, cooperação e auxílio no desenvolvimento deste trabalho.

Aos alunos de iniciação científica Leonardo, Luiz Otávio e Lucas e aos ex-alunos e agora colegas Clarisse, Renata, Luiza, Henrique, Rafael e Fernanda, pelo imenso trabalho, dedicação e por me ensinarem tanto.

Ao Jéferson, pela amizade, dedicação verdadeira e auxílio incessantes, sem o qual este trabalho não seria possível. Quem um dia pensei estar ajudando quando na verdade estava sendo ajudada. Meu sincero obrigado.

À Cíntia, Jenifer e Jerre pela ajuda oportuna, dedicação sincera e paciência.

Aos colegas do Projeto Horizonte, pelo apoio e por compreender os momentos de ausência.

Aos funcionários e colegas do CTR-DIP Orestes Diniz pelo agradável convívio, pela amizade e ajuda durante o desenvolvimento deste trabalho.

Aos funcionários do SAME pela colaboração na busca e consulta aos prontuários médicos.

Aos meus amigos e familiares por entenderem minha ausência.

Aos meus irmãos, companheiros de profissão e de vida, pelo carinho e apoio.

Ao meu pai, melhor amigo, pelo alicerce, exemplo de vida, coragem e perseverança. Por me mostrar sempre o melhor caminho. À minha mãe, pela amizade e dedicação integral desde os meus primeiros passos. Por ter abdicado tantas vezes de seus sonhos para concretizar os meus. Obrigado a vocês pelo amor incondicional. Esta conquista também é de vocês.

Ao meu marido, Leonardo, por dividir as alegrias e tristezas, por compreender as minhas ausências e pela paciência. Obrigado pela amizade sincera, pela cumplicidade e pela ajuda indispensável. Obrigado pelo amor maior que o amor. Este trabalho representa antes uma conquista nossa e não o mérito de uma pessoa só.

Aos pacientes, início, meio e fim deste estudo

À todos aqueles que de algum modo contribuíram para a realização deste trabalho

Finalmente a Deus, por ter me permitido concluir mais esta etapa da minha vida, pela oportunidade de crescer pessoalmente e profissionalmente, pelo convívio com pessoas que contribuíram para minha formação e até mesmo com as pessoas que me mostraram quais caminhos não devo seguir. Pela força, principalmente quando não parecia mais existir e pela fé que deu sentido a tudo.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Perfil sócio-demográfico da população estudada.....	44
Tabela 2-	Exposição sexual à infecção pelo HIV.....	46
Tabela 3-	Classificação da contagem de linfócitos T CD4+ no início do Tratamento.....	47
Tabela 4-	Frequência dos regimes anti-retrovirais.....	48
Tabela 5-	Duração dos oito esquemas mais frequentes.....	52
Tabela 6-	Comparação par a par dos regimes mais frequentes.....	53
Tabela 7-	Duração dos esquemas entre as classes IP e ITRN.....	54
Tabela 8-	Comparação entre a frequência das combinações de ITRN entre as classes IP e ITRN.....	57
Tabela 9-	Risco relativo de interrupção do tratamento.....	60
Tabela 10-	Risco de interrupção do tratamento por carga viral antes da terapia.....	64
Tabela 11-	Relação entre o número de consultas mensais e o risco de Interrupção do tratamento.....	64
Tabela 12-	Tempo mediano de duração do tratamento por relato de uso da Medicação.....	65
Tabela 13-	Tempo mediano de duração do tratamento por dispensação da medicação.....	65
Tabela 14-	Ganho médio de CD4+ por classes de drogas.....	67
Tabela 15-	Frequência dos eventos que resultaram na interrupção ou falha do regime	69
Tabela 16-	Motivos de falha/interrupção do esquema nas classes IP e ITRN.....	70
Tabela 17-	Frequência das drogas suspeitas de causarem intolerância.....	70
Tabela 18-	Frequência dos efeitos adversos.....	71
Tabela 19-	Duração por tipo de droga.....	72
Tabela 20-	Comparação dos motivos de falha/interrupção do tratamento por tipo de droga.....	73
Tabela 21-	Relação entre duração do primeiro regime e óbito.....	73

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Fluxograma 1	Seleção de pacientes em uso de TARC como primeiro esquema anti-retroviral.....	43
Gráfico 1	Classificação CDC/93 no início do tratamento.....	47
Gráfico 2	Evolução do percentual dos regimes mais frequentes por ano de introdução da TARC.....	49
Gráfico 3	Evolução do percentual dos regimes que continham IP por ano de introdução da TARC.....	50
Gráfico 4	Duração do primeiro regime anti-retroviral combinado em dias.....	51
Gráfico 5	Duração dos oito regimes mais frequentes.....	52
Gráfico 6	Duração dos regimes anti-retrovirais por classes de drogas.....	54
Gráfico 7	Duração dos regimes anti-retrovirais por classes de drogas em pacientes com $CD4+ < 200$ células/mm ³	55
Gráfico 8	Duração dos regimes anti-retrovirais por classes de drogas em pacientes $CD4+ \geq 200$ células/mm ³	56
Gráfico 9	Duração dos regimes anti-retrovirais por classes de drogas com a combinação AZT + 3TC.....	57
Gráfico 10	Duração dos regimes anti-retrovirais por classes de drogas com a combinação 3TC + d4T.....	58
Gráfico 11	Duração dos regimes anti-retrovirais por classes de drogas com a combinação AZT + ddI.....	59
Gráfico 12	Duração dos regimes anti-retrovirais por classes de drogas com a combinação d4T + ddI.....	59
Gráfico 13	Duração média da primeira TARC: na média das covariáveis.....	61
Gráfico 14	Duração do tratamento por contagem de $CD4+$ no início da terapia.....	62
Gráfico 15	Duração do tratamento por grau de escolaridade.....	63
Gráfico 16	Duração do tratamento por ocupação.....	63
Gráfico 17	Duração do tratamento por relato de uso da medicação.....	66
Gráfico 18	Duração do tratamento por relato de dispensação da medicação.....	66
Gráfico 19	$CD4+$ inicial e final por classe de droga dos pacientes com terapia Eficaz.....	68
Gráfico 20	Duração do tratamento por tipo de droga: EFV e NVP.....	72

LISTA DE ABREVIATURAS

3TC - Lamivudina
ABC - Abacavir
ACTG - Aids Clinical Trials Group
Aids - Acquired Immunodeficiency Syndrome
APV - Amprenavir
ATV - Atazanavir
ATV/r – Atazanavir/ritonavir
AZT - Zidovudina
CD4+ - Linfócitos T-CD4+
CD8+ 0 Linfócitos T-CD8+
CDC – Center for Diseases Control
COEP - Comitê de Ética em Pesquisas envolvendo Seres Humanos
CTR-DIP – Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias.
CV - Carga viral
CV – Carga viral ou PCR quantitativo para o HIV
d4T - Estavudina
ddI - Didanosina
DIP – Doenças Infecciosas e Parasitárias
DLV - Delavirdina
DEP - Diretoria de Ensino e Pesquisa
EFV -Efavirenz
ENF - Enfuvirtida

FAPEMIG – Fundação de Amparo a Pesquisa de Minas Gerais

HC – Hospital das Clínicas
HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana
HOPS - HIV Outpatient Study Investigators
IDV - Indinavir
IDV/r Indinavir/ritonavir
IO - Infecções oportunistas
IP - Inibidores da protease
ITR - Inibidores da transcriptase reversa
ITRN- Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo e de nucleotídeo
ITRNN- Inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo
LPV/r - Lopinavir/ritonavir
MS - Ministério da Saúde
NEP - Núcleo de Ensino e Pesquisa
NFV - Nelfinavir
NVP - Nevirapina
OMS - Organização Mundial de Saúde
PBH – Prefeitura de Belo Horizonte

PN DST/SIDA - Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e SIDA

PVHA - Pessoas vivendo com HIV/SIDA

RTV - Ritonavir

SAME – Serviço de Arquivo Médico

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SIM - Sistema de Informação em Mortalidade

SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SISCEL - Sistema Informatizado de Controle de Exames Laboratoriais

SPSS - Statistical Package for Social Science

SQV- Saquinavir

SQV/r – Saquinavir/ritonavir

SUS -Sistema Único de Saúde

TARC - Terapia anti-retroviral combinada

TDF - Tenofovir

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

RESUMO

A terapia anti-retroviral combinada produz melhora substancial do prognóstico dos portadores da infecção pelo HIV/SIDA. Encontrar o melhor regime para o tratamento anti-retroviral inicial é uma das estratégias para aumentar o tempo e a qualidade de vida de PVHA. Foram avaliados 891 pacientes atendidos no CTR-DIP Orestes Diniz com primeiro esquema anti-retroviral combinado contendo no mínimo três drogas, iniciado entre 1996 e 2007, através da análise de coorte histórica de portadores da infecção pelo HIV/SIDA. Os pacientes foram acompanhados por 24 meses ou até a suspensão, abandono, substituição do esquema ou óbito. A população era predominantemente do sexo masculino, da cor/raça branca, jovens, solteiros e com baixo grau de escolaridade. Os regimes contendo IP, representaram 61,5% das prescrições. Notou-se diminuição progressiva do uso de IP no regime inicial ao longo do período, correspondendo às modificações nas recomendações vigentes no país. Ao final de seis meses 69% dos pacientes permaneceram em uso do primeiro esquema anti-retroviral combinado, 54% aos 12 meses, 48% aos 18 meses e 39% aos 24 meses. A combinação AZT-3TC e EFV foi o regime mais prescrito e com menor falha ($p < 0,05$). Os regimes contendo ITRNN apresentaram duração e eficácia superiores aos regimes contendo IP ($p < 0,001$). A alta frequência de regimes sabidamente menos tolerados ou menos eficazes no início do período avaliado, pode ter influenciado no pior desempenho dos regimes contendo IP. A contagem de linfócitos T-CD4+ < 200 células/mm³, a dispensação irregular e a ocupação do lar foram fatores de risco para falha e/ou interrupção do tratamento na análise multivariada. O pequeno número de pacientes que possuíam CV anterior ao início da TARC não permitiu a análise de sua correlação com a duração do tratamento. A intolerância/eventos adversos foram o principal motivo para a falha do esquema, seguido pelo abandono/não aderência e pela falha terapêutica virológica. Na comparação entre as classes de drogas, notou-se diferença significativa entre os motivos da interrupção da TARC inicial, com maior percentagem de intolerância/eventos adversos para os pacientes em uso de IP e de falha imunológica para os pacientes em uso de ITRNN. Os regimes contendo EFV apresentaram maior duração e eficácia que os regimes contendo NVP. Os pacientes cujo esquema anti-retroviral foi interrompido/ falhou nos primeiros 24 meses de tratamento apresentaram risco 3,9 vezes maior de falecer até 2006. Apesar do surgimento de novas drogas com maior potência e melhor tolerabilidade, a má aderência a medicação e a alta taxa de eventos adversos permanecem como principais barreiras para o sucesso prolongado do tratamento. Este estudo traz informações relevantes sobre a duração e eficácia do primeiro regime anti-retroviral combinado. Entretanto, novos estudos sobre o tema se fazem necessários, em especial, para avaliar os regimes contendo IP reforçados com RTV.

Palavras chaves: HIV, SIDA, primeiro regime anti-retroviral combinado, duração, eficácia.

ABSTRACT

The highly active antiretroviral therapy (HAART) improves substantially the prognosis of HIV infected patients. Finding a better regimen for the first antiretroviral treatment is one of the strategies used to improve time and quality of life of people living with HIV/AIDS. A total of 891 HIV infected patients assisted at the CTR-DIP Orestes Diniz and treated with first antiretroviral therapy with at least three drugs initiated between 1996 and 2007, were evaluated through a longitudinal historical cohort. The patients were followed for 24 months or until interruption, abandon, changing of the regimen or death. The patients were predominantly males, white, young, single and with a low level of education. The PI regimens represented 61.5% of the prescriptions. A progressive decrease in the regimens composed with PI in the first antiretroviral treatment was observed, in agreement with the modifications recommended by the country committee. At the end of 6 months 69% of the patients were still being treated with the first regimen, 54% at 12 months, 48% at 18 months and 39% at 24 months. The combination of AZT-3TC-EFV was the regimen most prescribed and lesser failure. The regimens composed with NNRTI showed high efficacy and durability compared to the regimens with PI. The high frequency of regimens, well known for their less tolerability and efficacy, might be responsible for the worse results of the regimens composed with PI. The CD4 lymphocyte count $< 200\text{cells/mm}^3$, the irregular dispensation of medication and working as housekeeper were risks factors for failure or interruption of the treatment in the multivariate analyses. The small number of patients with viral load before the beginning of the HAART impaired the correlation with the treatment duration. The intolerance/adverse effects were mainly responsible for failure of the regimen, followed by the abandon/non-adherence and by the virologic failure. When comparing drugs classes, the results showed a significant difference between the causes of interruption of the first HAART with the major percentage of intolerance/adverse effects of patients treated with PI regimens and therapeutic immunologic failure with patients treated with NNRTI. The regimens composed with EFV showed high durability and efficacy compared to the regimens contained NVP. The patients which antiretroviral regimen were interrupted or failed in the first 24 months, showed 3.9 times more chance to die until 2006. Although the advent of more potent and tolerable drugs, the lack of adherence to the drugs and the high level of adverse effects are still the most important barriers to the prolonged success of the treatment. This study brings relevant information about the durability and efficacy of HAART. However, new studies are encouraged, in special to evaluate ritonavir-boosted PI.

Key-words: HIV, AIDS, HAART, durability, efficacy.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE TABELAS.....	vii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	viii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	ix
RESUMO.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1. INTRODUÇÃO.....	01
1.1 Epidemiologia da infecção pelo HIV/Aids.....	01
1.1.1 Situação da epidemia de HIV/Aids no mundo.....	01
1.1.2 Situação da epidemia de HIV/Aids no Brasil.....	02
1.1.3 Situação da epidemia da infecção pelo HIV/Aids no Estado de Minas Gerais e na cidade de Belo Horizonte	05
1.2 Política brasileira para assistência aos portadores de HIV/Aids e seu impacto.....	05
1.3 Terapia anti-retroviral.....	09
1.3.1 Impacto e duração da terapia anti-retroviral combinada.....	10
1.3.2 Preditores clínicos e laboratoriais da progressão da infecção pelo HIV e da resposta a TARC.....	12
1.3.3 Início da terapia anti-retroviral.....	15
1.3.4 Regime anti-retroviral inicial.....	18
1.3.5 Toxicidade da terapia anti-retroviral.....	22
1.3.6 Aderência à terapia anti-retroviral.....	23
1.3.7 Impacto da TARC – morbidade e mortalidade.....	25
1.3.8 Recomendações brasileiras para uso da terapia combinada no primeiro regime anti-retroviral.....	27
1.3.9 Impacto e duração da terapia anti-retroviral no Brasil	30
1.4 Desafios.....	31
2. JUSTIFICATIVA.....	32
3. OBJETIVOS.....	33
3.1 Objetivo Principal.....	33
3.2 Objetivos Secundários.....	33
4. METODOLOGIA.....	34
4.1 População estudada.....	34
4.1.1 Critérios de inclusão.....	34
4.1.2 Critérios de exclusão.....	35
4.2 Fontes de informação.....	35
4.3 Coleta dos dados	36
4.4 Definições para análise.....	39
4.5 População avaliada.....	40
4.6 Medida de desfecho.....	40
4.7 Análise dos dados.....	40

4.8	Aprovação do estudo e Aspectos Éticos.....	41
4.9	Financiamento.....	42
5.	RESULTADOS	43
5.1	Processo de seleção dos pacientes.....	43
5.2	Características sócio-demográficas e epidemiológicas da população à admissão.....	44
5.2.1	Análise do perfil sócio-demográfico da população.....	44
5.2.2	Análise do perfil sócio-demográfico da população por classe de droga.....	45
5.2.3	Análise da forma de exposição ao HIV.....	45
5.3	Características clínico-imunológicas da população na introdução da TARC.....	46
5.3.1	Análise da condição clínico-imunológica da população na introdução da TARC.....	46
5.3.2	Análise da condição imunológica da população no início da TARC por classes de drogas.....	47
5.4	Análise descritiva dos principais regimes e classes de drogas prescritos.....	48
5.4.1	Análise da frequência dos diferentes esquemas anti-retrovirais.....	48
5.4.2	Evolução do percentual dos regimes mais frequentes por ano de introdução da TARC.....	48
5.4.3	Evolução do percentual dos regimes que continham IP por ano de introdução da TARC.....	49
5.5	Duração da TARC.....	50
5.5.1	Análise da duração do primeiro regime anti-retroviral combinado.....	50
5.5.2	Análise da duração dos diferentes esquemas anti-retrovirais	51
5.5.3	Análise da duração dos esquemas entre as classes IP e ITRNN.....	54
5.5.4	Análise da relação entre as combinações de ITRN e a duração do tratamento anti-retroviral das classes IP e ITRNN.....	56
5.6	Análise dos fatores, sócio demográficos, epidemiológicos, clínicos e laboratoriais no início do tratamento e sua correlação com a duração do primeiro regime anti-retroviral.....	60
5.6.1	Variáveis demográficas e laboratoriais de risco para falha do regime anti-retroviral em 24 meses.....	60
5.6.2	Análise da relação entre a carga viral pré-tratamento e a falha do primeiro regime anti-retroviral combinado.....	64
5.6.3	Análise da associação entre o número de consultas e a duração do primeiro regime anti-retroviral.....	64
5.6.4	Análise da associação entre o relato de uso irregular de anti-retrovirais e a dispensação irregular da medicação e a falha do primeiro regime anti-retroviral.....	65
5.7	Análise do ganho médio de linfócitos T-CD4+ e entre as classes IP e ITRNN.....	67
5.8	Motivos da interrupção/falha do primeiro esquema anti-retroviral.....	68
5.8.1	Análise dos motivos de interrupção/falha da TARC.....	68
5.8.2	Análise dos motivos de interrupção da TARC nas classes IP e ITRNN.....	69
5.8.3	Análise das drogas suspeitas de causarem intolerância que levou a interrupção do regime.....	70

5.8.4	Análise dos eventos adversos mais freqüentemente relatados.....	71
5.9	Duração e os motivos de interrupção/falha dos regimes que continham EFV e NVP.....	71
5.9.1	Comparação da duração dos esquemas que continham EFV e NVP.....	71
5.9.2	Comparação dos motivos de troca entre o EFV e NVP.....	72
5.10	Relação entre a duração e impacto do primeiro esquema anti-retroviral. combinado e a mortalidade secundária à infecção pelo HIV na população.....	73
6.	DISCUSSÃO.....	74
6.1	Dificuldades e limitações do estudo.....	85
6.2	Considerações finais	86
7.	CONCLUSÃO.....	87
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	88
APÊNDICE		
	APÊNDICE A.....	97
	APÊNDICE B.....	103
	APÊNDICE C.....	114
	APÊNDICE D.....	115
ANEXO		

1. Introdução

1.1 Epidemiologia da infecção pelo HIV/SIDA

1.1.1 Situação da epidemia de HIV/SIDA no mundo

Após pouco mais de duas décadas de seu surgimento, a epidemia da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana/ Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (HIV/SIDA) permanece um dos maiores problemas de saúde no mundo. Segundo estimativa da Organização Mundial de Saúde (OMS) de dezembro de 2006, existem 39,5 milhões (34,1 - 47,1 milhões) de pessoas vivendo com HIV/SIDA (PVHA) no mundo, sendo cerca de 37,2 milhões (32,1 - 44,5 milhões) de adultos e 2,3 milhões (1,7 - 3,5 milhões) de crianças com idade inferior a 15 anos. Calcula-se que a incidência da infecção pelo HIV neste mesmo ano tenha sido de 4,3 milhões, dos quais 3,8 milhões ocorreram em adultos, a maioria em idade produtiva. Esta estimativa engloba todos os infectados, aqueles que já desenvolveram a doença e os que não apresentaram sinais e sintomas da síndrome. A distribuição por continentes não se apresenta uniforme, com 24,7 milhões de PVHA na África subsaariana, representando 63% da prevalência mundial, sendo que 32% da população mundial infectada pelo HIV reside no sul da África. O continente asiático ocupa o 2º lugar com prevalência calculada de 8,5 milhões de PVHA, das quais 7,8 milhões vivem no sudeste e sul asiáticos. O continente americano ocupa o 3º lugar com 3,35 milhões de PVHA, com pouco mais de 50% desta população vivendo na América Latina, seguido pela Europa que possui 2,44 milhões de pessoas infectadas, com cerca de 2/3 vivendo no leste europeu. Por fim a Oceania apresenta um total de 81.000 PVHA (1).

Nota-se um crescimento no número de PVHA em todo o mundo, com destaque para o leste asiático, europeu e a Ásia Central, sendo que nas duas últimas regiões observou-se, em 2006, um aumento de 70% na incidência da infecção pelo HIV em relação a 2004. De maneira geral, observa-se contínua mudança no perfil sócio-demográfico, havendo um aumento da proporção de

pessoas com baixa renda e baixa escolaridade, mesmo nos países desenvolvidos (1). Quase todos os países relatam casos da doença e pode-se afirmar que as comunidades ainda não atingidas um dia a enfrentarão, pois a SIDA até agora não encontrou barreiras que detivessem sua disseminação.

A SIDA causou aproximadamente 2,9 milhões de óbitos em 2006, sendo 380.000 em crianças menores de 15 anos de idade. É a principal causa de morte na região subsaariana da África e a quarta causa de morte no mundo. Nota-se também distribuição desigual entre os continentes com 34% dos óbitos por SIDA ocorridos na região sul da África em 2006. Dada a natureza da epidemia e a baixa cobertura de tratamento anti-retroviral nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, a mortalidade tem aumentado nos últimos cinco anos (1).

1.1.2. Situação da epidemia de HIV/SIDA no Brasil

O Brasil ocupa o segundo lugar em notificações de casos de SIDA nas Américas. Desde o início de 1980 até 30 de junho de 2006 foram notificados ao Ministério da Saúde (MS) 433.067 casos de SIDA, sendo 290.917 em homens e 142.138 em mulheres. No ano de 2005 foram diagnosticados 33.142 novos casos, correspondendo à taxa de incidência de 19,4 casos por 100 mil habitantes, basicamente devido à persistência da tendência de crescimento entre as mulheres que, nesse mesmo ano atingiu a taxa de 15,2 casos por 100 mil mulheres. A razão entre os casos masculinos e femininos continua decrescente, ficando em 15 casos masculinos para cada 10 femininos (ou 1,5:1). Chama ainda a atenção, no sexo masculino, a redução das taxas de incidência nas faixas etárias de 13 a 34 anos e o crescimento nas faixas posteriores, principalmente entre 40 e 59 anos. Entre as mulheres, observa-se após 1998, a tendência à

estabilidade entre aquelas na faixa de 13 a 24 anos, com crescimento persistente em praticamente todas as outras faixas etárias (2). A tendência de maior número de mulheres na categoria de transmissão heterossexual, desde 1992, deve traduzir a maior vulnerabilidade feminina (3). Em ambos os gêneros verifica-se um aumento proporcional das notificações de pessoas da raça/cor parda (2). O grau de escolaridade vem diminuindo progressivamente nos últimos anos, provavelmente refletindo o acometimento de pessoas menos favorecidas economicamente, sob a hipótese de que a escolaridade é uma variável importante de estratificação social, expondo a iniquidade no acesso aos serviços de saúde para diagnóstico e tratamento precoces das populações mais vulneráveis sócio-economicamente (3, 4).

Entre as regiões brasileiras, a região Sudeste apresenta o maior número de casos notificados (296.910 casos), perfazendo 62,3% das notificações, seguido pelo Sul (17,9%), Nordeste (11%), Centro-Oeste (5,6%) e Norte (3,2%). Na região sul observa-se as maiores taxas de incidência, com diminuição progressiva nos últimos anos. Nota-se estabilização da epidemia na região sudeste, com crescimento nas regiões Norte e Nordeste. A taxa de incidência na região Centro-Oeste mantêm-se estável e assemelha-se a taxa brasileira (19,4/ 100.000 hab) (2).

Entre 1980 e 2005, foram registrados 183.074 óbitos no país. A mortalidade por SIDA mantêm-se estabilizada em cerca de 11 mil óbitos anuais desde 1998 e com taxa de seis óbitos por 100 mil habitantes, embora se observe, ainda, o crescimento nas regiões Norte e Nordeste. A região sul apresenta a maior taxa de mortalidade com tendência a estabilização nos últimos anos. Mantém-se a redução da taxa de mortalidade entres os homens e a estabilização entre as mulheres. Observa-se leve aumento proporcional da mortalidade por SIDA na raça/cor parda com diminuição proporcional na raça/cor branca, como o observado para os novos casos da doença (1).

No Brasil, a vigilância epidemiológica da SIDA vem sendo realizada tomando-se como referência sua notificação universal, incluída na relação de doenças e agravos de notificação compulsória. Em função da variabilidade de manifestações clínicas que ocorrem em consequência da infecção pelo HIV, o Ministério da Saúde estabeleceu critérios de definição de casos de SIDA em adultos e crianças, para fins de vigilância e notificação (5). Devido ao longo período de latência da infecção as notificações refletem apenas parte da epidemia. Por isso é recomendada pela OMS, desde 1993, a vigilância da infecção pelo HIV. Estes dados são obtidos através de “Projetos Sentinelas”, nos quais ocorre coleta sistemática de dados para estabelecer as tendências espaço-temporais da infecção pelo HIV, em subgrupos populacionais específicos (6). Em nosso meio, desde 1997, a “população sentinela” compreende pacientes atendidos em clínicas de doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), usuários de serviço de pronto socorro e parturientes atendidas em maternidades. Com base nos resultados obtidos no último grupo o Ministério da Saúde estimou que em 2004 havia 644.511 pessoas (IC=68%) entre 15 e 49 anos de idade infectadas pelo HIV, sendo 208.898 mulheres e 384.889 homens, sendo a taxa de incidência de 0,80 no sexo masculino e 0,42 no feminino, com taxa total de 0,61 (2,7).

A epidemia mundial da infecção pelo HIV/SIDA é bastante complexa e instável, sendo constituída de um conjunto de subepidemias de características diversas. Segundo uma das recentes classificações tipológicas propostas, o Brasil teria uma epidemia do tipo concentrada, significando que a prevalência da infecção pelo HIV é superior a 5% em uma ou mais subpopulações com alta susceptibilidade, mas com prevalência entre gestantes atendidas em clínicas de pré-natal menor do que 5%. Por ser um país de grandes dimensões territoriais e profundas desigualdades sociais o Brasil possui também diferentes subepidemias (8).

A epidemia no Brasil iniciou-se nas camadas da população de maior nível socioeconômico para depois disseminar progressivamente para as camadas de nível socioeconômico mais baixo.

A diferença entre a proporção de casos com escolaridade mais elevada ou mais baixa entre as regiões brasileiras deve-se basicamente, aos diferentes estágios da epidemia em cada região. As maiores proporções de casos com escolaridade mais baixa na região sudeste já no final da década de 80 confirmam tal afirmativa (9). De maneira geral, a epidemia da infecção pelo HIV vive atualmente um processo de heterossexualização, feminilização, interiorização e pauperização (8).

1.1.3 Situação da epidemia da infecção pelo HIV/SIDA no Estado de Minas Gerais e na cidade de Belo Horizonte.

O Estado de Minas Gerais desde 1980 até 30 de junho de 2006 havia notificado 31.488 (13,8%) casos de SIDA, ocupando o quarto lugar em número absoluto de notificações entre os Estados. Entretanto, dados até novembro de 2005 revelam incidência neste mesmo ano de 14,8 casos/100.000 hab., sendo inferior a média nacional. O Estado contabilizou até dezembro de 2005 um total de 11.781 óbitos por SIDA (2). Em 2006, a cidade de Belo Horizonte, quinta maior cidade do país em população, ocupava o terceiro lugar em número absoluto de casos notificados de SIDA (13.733/3,2%) entre os municípios brasileiros, contribuindo com 43,6% das notificações em Minas Gerais (2).

1.2 Política brasileira para assistência aos portadores de HIV/SIDA e seu impacto.

Além de ser um dos países com a maior prevalência da infecção, o Brasil se destaca no cenário mundial pela política pioneira do Ministério da Saúde para assistência as PVHA. Em 1988 o Sistema Único de Saúde (SUS) iniciou a distribuição gratuita das drogas para o tratamento das infecções oportunistas e a partir de 1991, começando pela zidovudina (AZT),

passou a disponibilizar os anti-retrovirais. Em 1996 o acesso universal e gratuito a terapia anti-retroviral no âmbito do SUS foi garantida por lei. Com a criação de uma rede nacional de laboratórios, foram disponibilizadas a contagem de linfócitos T-CD4+ (CD4+) em 1997, o PCR quantitativo para o HIV (ou carga viral) em 1998, e em 2002 o teste de genotipagem para resistência viral. Somada a várias outras iniciativas, entre elas, medidas de prevenção, monitoramento epidemiológico e desenvolvimento de parcerias com a sociedade civil, esta estratégia têm determinado impacto semelhante ao verificado nos países desenvolvidos no que diz respeito à redução das mortes causadas pela SIDA, da ocorrência de infecções oportunistas (IO), das internações hospitalares e da incidência da infecção (4, 10, 11,12).

A redução da ocorrência de infecções oportunistas é um dos resultados mais marcantes da terapia anti-retroviral combinada (TARC). Em 1998 estimou-se em 13 milhões de reais a economia com a redução da incidência de pneumonia por *P. jiroveci*, doença disseminada por *M. avium* e meningite criptocócica. Entre 1996 e 1998 houve redução do consumo de 60% de ganciclovir, droga usada no tratamento da retinite por citomegalovírus, gerando economia de 14 milhões de reais (3). Calcula-se que entre 1997 e 2003, foram evitados pelo menos 60.000 novos casos de SIDA e 633.200 hospitalizações levando a economia de US\$ 1.800.000.000 em gastos hospitalares e mais de dois bilhões de dólares considerando-se também a economia com cuidados ambulatoriais e gastos com medicamentos para IO (13). Houve redução de seis vezes da média de internações por paciente no país (de 1,65 em 1996 para 0,28 em 2001). Em 2004 foram evitadas cerca de 57mil internações gerando uma economia estimada em US\$ 40 milhões (11). Entre 1996 e 2002, houve redução de 50% da mortalidade, sendo 90 mil mortes evitadas (7). Em 1989 a sobrevida média após o diagnóstico era de cinco meses, 18 meses em 1995, saltando para 58 meses em 1996 (10,14).

O Ministério da Saúde tem conseguido obter preços mais baixos para os anti-retrovirais do que os praticados pela indústria farmacêutica em outros países. Isto é decorrência das compras em larga escala e da entrada de laboratórios estatais no mercado das drogas anti-retrovirais, fornecendo medicamentos a custo mais baixo. Além disso, a existência de um “Consenso Brasileiro para Terapia Anti-retroviral” tem permitido melhor planejamento para a compra de medicamentos e o uso racional dos mesmos pelos médicos da rede referenciada de assistência as PVHA (4,15). Além de proporcionar maior sobrevida, a TARC também aumenta a qualidade de vida, relacionada diretamente com a melhor condição física e emocional do paciente. Os pacientes que em sua maioria estão em idade economicamente ativa, por isso, podem permanecer produtivos, sem consumir recursos da Seguridade Social (16). Aos benefícios da terapia anti-retroviral para os adultos, soma-se a diminuição da morbi-mortalidade da infecção pelo HIV em crianças e a redução substancial da transmissão materno-fetal. Finalmente, o uso sistemático da terapia determina possível redução da transmissão sexual do HIV, em consequência da redução da carga viral no sêmen e nas secreções cérvico-vaginais, com um impacto não negligenciável sobre a dinâmica da epidemia (17). Em 1992 o Banco mundial acreditava que em 2000 o Brasil possuiria 1.200.000 portadores da infecção pelo HIV/SIDA. Nesta data o país calculava em 600.000 o número de pessoas infectadas, estimativa mantida a última avaliação, realizada em 2005 (4, 10,16).

O compromisso do país em garantir acesso aos anti-retrovirais de forma gratuita, através do SUS precisa ser avaliado quanto a sua efetividade, dinâmica e sustentabilidade (4). Calcula-se que em 2005 havia no SUS 170.000 pessoas em tratamento anti-retroviral, sendo disponibilizados 17 medicamentos em 36 apresentações (7).

A sustentabilidade atual do Programa Nacional de DST/AIDS vem sendo ameaçada. O surgimento de novas medicações, de melhor eficácia e com menor número de comprimidos,

representa enorme utilidade pública no controle da epidemia da infecção pelo HIV/SIDA. Além disso, com o surgimento de resistência aos anti-retrovirais, é muitas vezes inevitável o uso de novos medicamentos como única possibilidade para buscar o controle da infecção. Como o Brasil não detém tecnologia para a produção de tais medicamentos, que possuem muitas vezes preços abusivos, os gastos com a medicação anti-retroviral tem aumento nos últimos anos. O gasto com a compra de anti-retrovirais foi calculado em cerca de US\$ 416.000.000 em 2005, sendo que apenas 20% deste montante esteve comprometido com a aquisição dos anti-retrovirais que são produzidos no Brasil (7, 18). Observa-se, desde 2004 o desabastecimento esporádico dos anti-retrovirais no SUS (11).

Os avanços tecnológicos e científicos permitiram que a infecção pelo HIV/SIDA transformasse sua feição rapidamente fatal para evoção crônica e controlável através de medicamentos. Entretanto, ainda é grande o seu impacto principalmente na população economicamente ativa. Desde o início da epidemia uma em cada duas pessoas (46,2%) acometidas pela SIDA faleceu. Cerca de 50% dos óbitos relacionados à SIDA até 2003 foram de pacientes não expostos a TARC, a despeito de sua distribuição gratuita, refletindo o acesso tardio destes pacientes aos cuidados especializados. A disponibilização da TARC nos serviços públicos de atendimento no Brasil trouxe novo desafio para o tratamento de PVHA, uma vez que apenas esta medida não assegura a aderência ao TARC. Uma das conseqüências da não aderência a terapia é a emergência de vírus resistente aos anti-retrovirais, levando a sua ineficácia, o que pode explicar os óbitos relacionados à SIDA entre os que usam TARC (19). Entre 1980 e 2006, 64,8% dos casos da doença ocorreram na faixa etária entre 20 e 49 anos. A SIDA foi a quarta causa de óbito em 1996 neste grupo etário em ambos os sexos no Brasil. Calcula-se que 42.876 falecimentos ocorridos no Brasil entre 1998 e 2001 teriam produzido 37.474 crianças órfãs por SIDA, 50% delas de mães (20).

Estudos recentes mostram que o impacto do acesso universal ao tratamento ainda não é equânime no âmbito do SUS (15). A interiorização e a pauperização da epidemia da SIDA desafiam o país sobre a necessidade de garantir que os resultados obtidos nos principais centros urbanos sejam extensivos a todas as regiões e segmentos sociais (11). O comportamento da epidemia pode estar evidenciando as desigualdades sociais e as relações de gênero do Brasil, afetando progressivamente população menos favorecida do ponto de vista socioeconômico com implicações importantes para as ações de prevenção e assistência (9, 21).

1.3 Terapia anti-retroviral

A evolução natural da infecção pelo HIV caracteriza-se por intensa e contínua replicação viral em diversos compartimentos anatômicos e celulares, resultando principalmente, na destruição e disfunção de linfócitos T-CD4⁺ e de outras células do sistema imune. A perda progressiva dos linfócitos T-CD4⁺ leva à imunodeficiência, que em sua forma mais grave manifesta-se pelo surgimento de infecções oportunistas e neoplasias que caracterizam a SIDA. A supressão contínua e máxima da replicação viral é desejável para reduzir ou reverter o dano imunológico, sendo o principal objetivo da terapia anti-retroviral. A alta taxa de replicação viral é responsável pelo surgimento de mutações que geram resistência aos anti-retrovirais (22). Os medicamentos disponíveis para uso clínico não conseguem erradicar a infecção pelo HIV (15).

O conhecimento do ciclo viral permitiu o desenvolvimento de drogas anti-retrovirais, que são divididas em:

a) inibidores da transcriptase reversa (ITR): impedem a formação do DNA viral a partir do RNA viral. Dividem-se em inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo e de nucleotídeo

(ITRN) e inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo (ITRNN). Constituem medicamentos desta classe aprovados para uso no Brasil:

- ITRN: abacavir (ABC), didanosina (ddI), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), tenofovir (TDF), zidovudina (AZT)
- ITRNN: efavirenz (EFV), nevirapina (NVP)

b) inibidores da protease (IP): impedem a maturação da partícula viral. Constituem medicamentos desta classe aprovados para uso no Brasil: amprenavir (APV), atazanavir (ATV), indinavir (IDV), lopinavir/ritonavir (LPV/r), nelfinavir (NFV), ritonavir (RTV), saquinavir (SQV)

c) inibidores da fusão: impedem a fusão da membrana viral com a membrana celular, impedindo a entrada do vírus na célula hospedeira. Constitui medicamento desta classe aprovado para uso no Brasil: enfuvirtida (ENF) (22).

1.3.1 Impacto e duração da terapia anti-retroviral combinada.

O tratamento bem sucedido de pacientes infectados pelo HIV depende do entendimento da história natural da infecção e da intervenção com agentes anti-retrovirais, modalidades terapêuticas e profiláticas específicas que evitarão ou diminuirão o dano imunológico e reduzirão a probabilidade de que infecções oportunistas e neoplasias causem morbidade e mortalidade (23, 24, 25, 26).

Vários estudos têm demonstrado que a terapia anti-retroviral produz melhora substancial do prognóstico e da qualidade de vida dos portadores da infecção pelo HIV/SIDA. Palella e colaboradores e o grupo HOPS (HIV Outpatient Study Investigators) (1998), apresentaram os resultados do estudo observacional de 1.255 pacientes em uso de terapia anti-retroviral, com pelo menos uma contagem de linfócitos T-CD4+ inferior a 100 células/mm³, acompanhados entre

janeiro de 1994 e junho de 1997. Foi demonstrada redução na mortalidade independente da raça, idade, sexo e forma de transmissão do HIV. Notou-se ainda declínio na incidência de pneumonia por *P. jirovecii*, micobacteriose por *M. avium* e retinite por citomegalovirus, de 21,9 casos/100 pessoas-ano de acompanhamento em 1994 para 3.7 casos/100 pessoas-ano em 1997. Concluíram que a TARC promove supressão viral prolongada e aumento ou estabilização do número de linfócitos T-CD4+, sendo fator independente de melhora de mortalidade e da morbidade de PVHA (24). O acompanhamento desta coorte até junho de 2000, num total de 1.769 pacientes, mostrou a persistente queda nas taxas de mortalidade e morbidade. Foi observado que o sucesso do tratamento estava associado com a ausência de exposição prévia aos anti-retrovirais e a velocidade da queda da carga viral após início do tratamento. Evidenciou ainda, que o sucesso terapêutico é maior para o primeiro regime (49%) do que para o segundo (29,6%) ou para os demais regimes subsequentes (14,9%), de maneira significativa ($p < 0,0001$) (27). Moore e colaboradores (1999), mostraram que a TARC tem forte correlação com a diminuição do surgimento de IO e morte, mesmo considerando-se diferentes níveis de linfócitos T-CD4+ (23). Detels e colaboradores (2001), em estudo observacional de 2.015 pacientes, entre 1984 e 1998, compararam as diferentes estratégias de tratamento das PVHA: TARC, terapia dupla, monoterapia e ausência de anti-retrovirais. Demonstraram que o risco de desenvolver IO diminuiu, mesmo com a diminuição do uso da profilaxia, coincidindo com o aumento do uso da TARC (28). O impacto da terapia anti-retroviral inicial tem relação direta com a carga viral e o grau de imunodeficiência pré-tratamento, a presença de mutações que conferem resistência à medicação, a potência do esquema, o grau de aderência e tolerância do paciente às drogas; assim como características farmacocinéticas dos medicamentos (15, 29).

A replicação do HIV constitui-se em processo contínuo e dinâmico, sendo produzidas cerca de 10^9 a 10^{10} partículas virais por dia. A alta taxa de replicação viral é responsável pelo

surgimento de mutações que geram resistência aos anti-retrovirais. Por isso recomenda-se que o tratamento anti-retroviral contenha pelo menos três diferentes drogas ativas pertencentes a no mínimo duas classes diferentes. O vírus torna-se rapidamente resistente quando se usa monoterapia ou terapia dupla (15, 22, 30). As “Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes” do Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e SIDA do Ministério da Saúde (PN DST/SIDA – MS) vigentes (2006) contra-indicam o uso da monoterapia e da terapia dupla para tratamento de pessoas infectadas (15).

1.3.2 Preditores clínicos e laboratoriais da progressão da infecção pelo HIV e da resposta à TARC.

A história natural da infecção pelo HIV é variável entre os indivíduos, sendo a carga viral (CV) do HIV e a contagem de linfócitos T-CD4+ as variáveis mais importantes que determinam a taxa de progressão da mesma. A contagem de linfócitos T-CD4+ é indicador da competência imunológica do paciente e a carga viral prediz o prognóstico clínico. A contagem de linfócitos T-CD4+ tem relação estreita com as manifestações clínicas da SIDA (31, 32, 33). Mellors e colaboradores (1997), em estudo multicêntrico do tipo coorte, acompanharam 1.604 pacientes do sexo masculino infectados pelo HIV para avaliar, entre outras variáveis, o valor preditivo da carga viral na progressão da infecção para SIDA ou óbito. Observaram que a carga viral elevada estava fortemente associada com progressão mais rápida da doença. A progressão para SIDA e óbito em 6 anos em pacientes com carga viral menor que 500 cópias/mL foi de 5,4% e 2,9% e 80% e 69,5% nos pacientes com carga viral maior que 30.000 cópias/mL. A análise conjunta da carga viral e da contagem de linfócitos T-CD4+ foi mais acurada em determinar a evolução do que cada variável separadamente, além de fornecer informações úteis para direcionar as decisões

de tratamento (34). Murray e colaboradores (1999) através de metanálise de ensaios clínicos, avaliaram a utilidade da CV como marcador de eficácia do tratamento anti-retroviral. Observaram que grandes reduções da CV estão associadas ao risco cada vez menor de progressão clínica da infecção. Concluíram que a manutenção da supressão máxima da CV é preditor rigoroso da eficácia terapêutica (26). Olsen e colaboradores e o EuroSIDA Study Group (2005), através da avaliação de 6.814 pacientes, em um total de 22.766 pessoas/ano de acompanhamento, demonstraram que o linfócitos T-CD4+ e a CV, apesar de possuírem falhas como medidas substitutivas para avaliar a eficácia da TARC, estão entre os melhores marcadores disponíveis, sendo preditores bons e independentes da progressão clínica para a SIDA e a morte. Observaram também, que a taxa de eventos relacionados à SIDA e morte não variou significativamente para diferentes regimes de tratamento para pacientes com o mesmo linfócitos T-CD4+ e CV, indicando que podem ser interpretados igualmente, independente do regime em uso (35).

Egger e colaboradores e o Antiretroviral Collaborative Group (2002) estudaram a relação da contagem de linfócitos T-CD4+ e da CV ao início do tratamento com o tempo para o surgimento de um evento definidor de SIDA ou óbito, constituindo o primeiro estudo observacional que estimou a progressão para SIDA e morte em pacientes virgens de tratamento com diferentes riscos ao início da terapia. Compreendeu a análise de 13 coortes mundiais, num total de 12.574 pacientes, demonstrando aumento do risco dos eventos SIDA ou óbito inversamente proporcional ao número de linfócitos T-CD4+. A progressão para SIDA ou morte mais baixa encontrada após três anos de seguimento foi de 3,4%, em pacientes com menos de 50 anos, não infectados através do uso de droga endovenosa, que iniciaram terapia com linfócitos T-CD4+ acima de 350 células/mm³ e CV abaixo de 10.000 cópias/mL. Por outro lado, os pacientes com maior risco (50%) em três anos foram pacientes mais de 50 anos de idade, infectados através do uso de drogas endovenosas, com linfócitos T-CD4+ inferior a 50 células/mm³ e CV acima de

100.000 cópias/mL. As estimativas correspondentes foram de 0,8 a 43% para morte e 2,6 a 30% para SIDA. Concluíram que o linfócitos T-CD4⁺ inicial é o fator prognóstico mais forte. Pacientes que iniciaram o tratamento com linfócitos T-CD4⁺ inferior a 200 cel/mm³ tiveram risco muito maior de progressão clínica do que aqueles que iniciam o tratamento em níveis de linfócitos T-CD4⁺ maiores. O aumento do risco de progressão clínica ao início do tratamento foi associado somente se a CV estivesse acima de 100.000 cópias/mL. Outro fator associado com a progressão clínica foi o diagnóstico prévio de doença definidora de SIDA (CDC/93) (36, 37). O resultado deste estudo mostrou que o prognóstico da infecção pelo HIV em pacientes virgens de tratamento que iniciaram TARC pode ser estimado com precisão para grupos de pacientes com diferentes níveis de linfócitos T-CD4⁺, CV e outros fatores prognósticos. A comparação destes resultados com os obtidos na era pré-TARC ilustrou a acentuada melhora do prognóstico dos pacientes (37). Para todos os níveis de linfócitos T-CD4⁺ o risco de progressão clínica diminuiu com a TARC. Este achado foi confirmado por vários estudos (23, 35, 38, 39). Entretanto, em 2003, nova análise desta coorte foi realizada. Os seus objetivos constituíram-se em fornecer estimativas precisas da probabilidade de progressão clínica para os pacientes virgens de tratamento, desde o início da TARC, através da avaliação dos marcadores no início do tratamento e 6 meses após. Foram avaliados 9.323 pacientes que iniciaram TARC como seu primeiro esquema anti-retroviral, sobreviveram e foram acompanhados por pelo menos seis meses após o início do tratamento. As respostas imunológicas e virológicas iniciais foram os fatores mais importantes na predição da progressão para SIDA ou morte nos anos subsequentes ao início da terapia. Os fatores preditivos de pior prognóstico foram a idade acima de 50 anos, a transmissão através do uso de drogas endovenosas e a manifestação clínica de SIDA antes do tratamento. O diagnóstico clínico de SIDA (CDC/93) nos seis primeiros meses após o início da TARC foi o fator de risco especialmente forte para o óbito em pacientes que não apresentaram manifestação

clínica da doença até o início do tratamento. Em contraste com os resultados anteriores, o linfócitos T-CD4⁺ e a CV basais e suas mudanças nos primeiros seis meses de tratamento não tiveram valor prognóstico quando a medida destes fatores foi realizada após seis meses de tratamento. Demonstraram ainda, que a relação entre a CV após seis meses do início do tratamento e a progressão clínica é gradual, sugerindo que a contínua replicação viral acima dos níveis de indetectabilidade piora o prognóstico de forma dose-dependente. Concluíram que este achado permite a identificação precoce dos pacientes em alto risco para progressão da doença e que podem ser beneficiados pela modificação ou intensificação da terapia (40). O surgimento de novos tipos e classes de medicamentos, entretanto, requer a validação regular destes marcadores para avaliar a real eficácia das drogas usadas e para predizer a habilidade destes marcadores na avaliação da progressão clínica (35).

Silverberg, e colaboradores(2006) demonstraram em grande coorte multi-racial com igual acesso ao serviço de saúde, que não houve diferença na efetividade da terapia anti-retroviral entre diferentes raças e etnias (41). Patrizio e colaboradores (2001), através do acompanhamento de 277 pacientes com data da soroconversão conhecida mostraram que a duração da infecção pelo HIV não parece ser uma variável de peso na determinação da resposta virológica e imunológica (42).

Em geral, primeiro ocorre falha virológica, seguida de imunológica e, por último, clínica. O intervalo entre elas pode ser de meses ou anos, o que explica, em muitos casos, elevação da carga viral, sem queda concomitante da contagem de linfócitos T-CD4⁺ (15).

1.3.3 Início da terapia anti-retroviral

Existe controvérsia sobre qual seria o melhor momento para iniciarmos a TARC no que se refere à contagem de linfócitos T-CD4⁺ e a CV. Além disso, observamos mudanças contínuas nas recomendações vigentes, com o avanço dos conhecimentos sobre a história natural da infecção pelo HIV e sobre a resposta à terapia anti-retroviral (15). Apesar dos estudos demonstrarem supressão viral e benefícios imunológicos da TARC em todos os níveis de linfócitos T-CD4⁺, não estão definidos os benefícios a longo prazo na morbidade e mortalidade associada à SIDA (32). O potencial benefício da TARC pode ser contrabalançado com seqüelas indesejadas do início precoce da terapia como o desenvolvimento de anormalidades metabólicas, a emergência de vírus resistentes, a exaustão dos regimes restantes e o encarecimento proibitivo do tratamento (43). É fundamental a análise a longo prazo dos pacientes em uso da TARC visto que os pacientes com altas contagem de linfócitos T-CD4⁺ possuem pouca probabilidade de falecer ou desenvolver doença relacionada à SIDA em curto período de tempo em contraste com aqueles que iniciam a TARC com contagens mais baixas de linfócitos T-CD4⁺ (44). Outro desafio para este tipo de avaliação é o curto período no qual a TARC se encontra disponível para uso em grande escala.

Palella e colaboradores e o grupo HOPS, avaliaram 1.464 PVHA, entre janeiro de 1994 e março de 2002, para determinar o momento ideal para iniciar a TARC, em relação à contagem de linfócitos T-CD4⁺. A análise multivariada mostrou benefício clínico maior para os pacientes que iniciaram a TARC com linfócitos T-CD4⁺ entre 200 e 350 células/mm³ comparados àqueles que iniciaram o tratamento com linfócitos T-CD4⁺ inferior a 200 células/mm³. Houve uma tendência ao benefício, sem significância estatística, para o grupo que iniciou a TARC com o número de linfócitos T-CD4⁺ entre 351 e 500 células/mm³ comparado com o grupo com menos de 350 células/mm³. Entre os pacientes com carga viral do HIV disponíveis ao início da terapia, aqueles com a contagem de linfócitos T-CD4⁺ entre 200 e 350 células/mm³ demonstraram maior

probabilidade de alcançar carga viral abaixo de 50 cópias/mL do que aquelea com contagem de linfócitos T-CD4+ inferiores a 200 células/mm³ ($p=0,009$ e $p=0,03$ respectivamente). Demonstraram também tendência ao maior benefício clínico no grupo que iniciou a TARC com contagem de carga viral abaixo de 100.000 cópias/mL (44). Este achado foi confirmado por outros estudos (37, 45, 46, 47).

Sterling e colaboradores (2001) em estudo observacional comparando pacientes que iniciaram ou não a TARC, demonstraram, após seguimento médio de 22 meses, que a contagem de linfócitos T-CD4+ é melhor que a CV em predizer quais pacientes deverão ter maior benefício terapêutico. A taxa de progressão da doença em pacientes com linfócitos T-CD4+ abaixo de 200 células/mm³ em uso da TARC foi menor do que naqueles que não estavam em uso da TARC. Não houve diferença significativamente estatística na taxa de progressão associada ao uso de TARC em pacientes com contagens de linfócitos entre 201 e 350 células/mm³ e acima de 350 células/mm³. Este achado confirma outros estudos no qual o risco de morte está aumentado somente em pessoas que iniciaram a TARC com linfócitos T-CD4+ inferior a 200 células/mm³ (31, 47). Na ausência de tratamento a sobrevivência após a queda da contagem de linfócitos T-CD4+ para níveis iguais ou menores que 200 células/mm³ é em média de 38 a 40 meses (48). Em pessoas em uso de TARC não foi detectada associação entre o nível da CV anterior a TARC e a subsequente progressão à doença. A progressão para a doença clínica não ser predita pela CV, entretanto a probabilidade de supressão com a TARC é maior para níveis menores de CV (49). Os estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados demonstraram forte evidência de que o uso da TARC é benéfico em pacientes com o linfócitos T-CD4+ abaixo de 200 cel/mm³. Permanece sem resposta se o início da TARC é benéfico em pacientes assintomáticos com linfócitos T-CD4+ acima deste limite e CV viral baixa ou intermediária. A resposta a esta pergunta deve demorar. Um grande ensaio clínico randomizado comparando o

tempo de início da TARC tem viabilidade incerta e existe o risco de que seus resultados desatualizados no momento de sua publicação.

1.3.4 Regime anti-retroviral inicial

Apesar da crescente disponibilidade de novas drogas para uso na terapia de resgate, o primeiro regime anti-retroviral tem maior chance de alcançar supressão viral eficaz e duradoura (27, 46, 48, 50). O ideal para a manutenção do controle da replicação viral pelo maior tempo possível é que o primeiro regime anti-retroviral deve ser potente e durável e simultaneamente permitir sucesso no regime de resgate caso venha a falhar. Não existe consenso sobre qual classe de agentes deveria ser usado no primeiro esquema anti-retroviral. A eficácia clínica, virológica e imunológica dos IP está bem documentada. Além disso, devido à maior barreira genética para o surgimento de resistência, vários especialistas consideram que estes são os agentes preferenciais para a terapia inicial. Os pacientes em uso de IP, entretanto, podem apresentar baixas taxas de aderência ao tratamento, devido a intolerância e ao elevado número de comprimidos diários. Além disso, causam vários eventos adversos a longo prazo (ex: lipodistrofia, hiperlipidemia e resistência a insulina). Por outro lado, os ITRNN causam menos destes eventos a longo prazo e apresentam benefício imunológico e virológico similares aos descritos com o uso dos IP (43, 51). Entretanto a barreira genética para resistência contra os medicamentos desta classe de drogas é baixa. Além disso, são agentes úteis como adjuvantes da terapia de resgate, característica importante para preservar esta classe de droga (46).

Klein e colaboradores (2004), avaliaram 291 pacientes com TARC composta de IP e outros 149 que iniciaram com ITRNN. Observaram que o regime inicial contendo ITRNN parece ser superior aquele contendo IP para preservar opções futuras de tratamento. No primeiro esquema o

uso de ITRNN mostrou-se superior em relação aos IP na duração do regime, hospitalização, surgimento de doença definidora de SIDA e morte (46). Phillips e colaboradores (2001), concluíram após seguimento de 336 pacientes com resposta virológica precoce por 3.3 anos, concluíram que a eficácia anti-viral da TARC para pacientes virgens de tratamento, uma vez alcançada, pode ser mantida por vários anos se a terapêutica não for interrompida. O maior desafio é desenvolver regimes que possam ser usados com consistência e segurança por um longo período de tempo (39).

Foram iniciados entre 1998 e 1999 três grandes estudos clínicos randomizados para avaliar a eficácia e segurança das diferentes estratégias de tratamento inicial anti-retroviral.

O estudo ACTG (SIDA Clinical Trials Group) 384 comparou seis regimes diferentes em 980 portadores da infecção pelo HIV/SIDA, virgens de tratamento, estratificados pela contagem da carga viral plasmática do HIV. Os regimes usavam a combinação de AZT e 3TC ou ddI e d4T com EFV, NFV ou ambos simultaneamente. Após 28 meses de seguimento, o tempo até a primeira falha virológica foi maior no grupo que usou 3TC, AZT e EFV, independente da CV basal. Foi demonstrado também que a combinação de ddI e d4T não constitui escolha apropriada para início da terapia anti-retroviral, devido ao seu perfil de alta toxicidade (52).

No estudo INITIO (2006), 911 pacientes foram randomizados em 3 (1:1:1) grupos para comparar as estratégias iniciais de tratamento: ddI + d4T + NFV, seguido de AZT + 3TC +ABC + EFV se falha terapêutica; ddI + d4T + EFV, seguido de AZT + 3TC +ABC + NFV se falha terapêutica ou ddI + d4T + EFV + NFV seguido por regime escolhido pelo médico assistente após teste de resistência viral no caso de falência terapêutica. Os pacientes foram acompanhados para observação da proporção de pacientes com CV indetectável ao final de três anos de seguimento e a mudança na contagem de linfócitos T-CD4+ em relação aos níveis pré-tratamento. A proporção de pacientes com CV inferior 50 cópias/mL foi maior no grupo em uso

de EFV, quando comparado com NFV e com, EFV/NFV. Concluíram que iniciar a terapia com EFV é melhor do que com NFV ou EFV/NFV em termos de supressão viral e duração do regime inicial. O ganho de linfócitos T-CD4+ não apresentou diferença significativa entre os grupos. A duração do regime inicial contendo EFV/NFV foi significativamente menor devido a interrupção precoce e a modificação do regime devido a eventos adversos (53).

No estudo FIRST (2006), foram acompanhados 1.397 pacientes, randomizados em três (1:1:1) grupos para comparar as estratégias iniciais de tratamento: regimes combinados contendo IP, ITRNN e IP com ITRNN. Os pacientes iniciaram TARV entre fevereiro de 1999 e janeiro de 2002, sendo acompanhados para comparar os desfechos clínico, imunológico e virológico da terapia inicial das diferentes estratégias a fim de responder às questões: É melhor iniciar o tratamento com três classes de drogas do que com duas classes? Qual das duas classes IP ou ITRNN é melhor como terapia inicial? Como resultado foi demonstrado que o regime de três classes de medicamentos não ofereceu vantagens sobre os regimes contendo duas classes para os desfechos clínicos ou imunológicos, além de possuir mais efeitos tóxicos. O início do tratamento com duas classes de drogas, com IP ou ITRNN resultou em desfechos imunológicos e virológicos similares após cinco anos. Os desfechos clínico e imunológico são considerados mais apropriados para um estudo de longo prazo do que a CV, uma vez que o linfócitos T-CD4+ é melhor preditor de risco de doença nas pessoas em tratamento anti-retroviral. Por outro lado, diferenças na extensão da supressão da CV são consideradas como o melhor modo de determinar a eficácia de uma droga ou regime versus outro na maioria dos ensaios clínicos de curto prazo, em especial para a aprovação de novos medicamentos. Entretanto, como visto no estudo FIRST, mesmo significativas diferenças nas taxas de supressão viral entre os que iniciaram o tratamento com ITRNN comparado IP, não resultaram em diferenças no desfecho composto de SIDA e óbito, ou na mudança média da contagem de linfócitos T-CD4+. Concluíram que começar o tratamento

com IP ou ITRNN, mas não os dois simultaneamente, são boas estratégias para o manejo clínico a longo prazo dos pacientes virgens de tratamento para o HIV e com grande variação do linfócitos T-CD4⁺ basal e diferentes características demográficas (45).

Todos os três estudos mostraram aumentos similares na contagem de linfócitos T-CD4⁺ durante o seguimento nos grupos em estudo e maior supressão viral no grupo em uso de ITRNN (45, 53, 52).

No estudo 2NN (2004), 1.216 pacientes infectados pelo HIV e sem história de tratamento anti-retroviral prévio, foram randomizados para receber d4T, 3TC e EFV e/ou NVP. Após 48 semanas de seguimento a porcentagem de pacientes com CV plasmática do HIV inferior a 50 cópias/mL e o aumento médio no número de linfócitos T-CD4⁺ foi similar em todos os grupos. Além disso, nenhum benefício adicional foi demonstrado com o uso concomitante dos dois ITRNN. Comparado ao EFV a NVP é igualmente eficaz e tem impacto mais favorável no perfil lipídico dos pacientes. Entretanto a NVP está associada a risco maior de toxicidade hepática, não permitindo excluir que a toxicidade pode provocar uma diferença na eficácia entre as drogas superior a 10%. Aqueles que receberam simultaneamente ambos ITRNN experimentaram toxicidade consideravelmente maior sem haver aumento da eficácia em relação ao uso isolado de cada medicamento (54).

Bartlett e colaboradores (2006), através da metanálise de 53 ensaios clínicos, realizados entre 1994 e 2004, envolvendo 14.264 pacientes, forneceram dados relevantes sobre o primeiro esquema anti-retroviral em pacientes virgens de tratamento. Em geral, 55% dos pacientes atingiram CV plasmática do HIV inferior a 50 cópias/mL na 48ª semana de seguimento (55). Em estudo anterior, a metanálise de 23 ensaios clínicos havia demonstrado que somente 47% dos pacientes atingiram CV plasmática do HIV inferior a 50 cópias/mL (56). Na metanálise atual, porcentagens significativamente maiores de pacientes com CV plasmática do HIV inferior a 50

cópias/mL na 48ª semana foram observadas nos regimes contendo IP/r (inibidores da protease reforçados com ritonavir) (64%) e nos regimes contendo ITRNN (63%) do que nos regimes contendo IP sem reforço (44%) e terapia tríplice com ITRN (51%) ($p < 0,05$). Na 48ª semana de acompanhamento, observou-se aumento médio de 179 linfócitos T-CD4+, sendo maior no grupo contendo IP/r (200 células/mm³) em comparação aos ITRNN (179 células/mm³, $p < 0,003$), IP (173 células/mm³, $p = 0,002$) e ITRN (161 células/mm³, $p < 0,001$). O número de comprimidos/cápsulas variou de 3 a 22 por dia, não apresentando na análise de regressão multivariada associação consistente com os resultados clínico-laboratoriais observados (55).

O uso de regimes com três ITRN sem IP ou ITRNN, tem sua indicação diminuída e até mesmo contra-indicada após demonstrada eficácia inferior desta combinação (57).

1.3.5 Toxicidade da terapia anti-retroviral

O objetivo maior da TARC é aumentar a qualidade de vida da pessoa infectada pelo HIV. Entretanto, os eventos adversos associados a medicação interferem na qualidade de vida da PVHA (23) e representam obstáculo para a aderência necessária para o sucesso do tratamento (43, 58). LUCAS e colaboradores em estudo retrospectivo de 273 pacientes com terapia inicial contendo IP, demonstraram taxa de incidência três vezes maior de eventos adversos em estudos clínicos observacionais em relação aos ensaios clínicos (59). Fellay e colaboradores, em estudo seccional realizado entre agosto e setembro de 1999, de 1160 pacientes em uso de TARC observaram eventos adversos clínicos e laboratoriais em 47 e 27% dos pacientes respectivamente. Foram considerados graves em 9 e 16% dos pacientes, respectivamente (60). A toxicidade da medicação é apontada em vários estudos como uma das principais, senão a principal razão para a interrupção ou troca da medicação (7,61, 62, 63). Os eventos adversos mais comuns e sua relação

com a medicação ou classe de droga anti-retroviral estão bem descritos na literatura. Em geral a intolerância gastrointestinal representa a maioria dos eventos adversos com o uso da medicação anti-retroviral (22, 43).

1.3.6 Aderência à terapia anti-retroviral

A não aderência ao tratamento é uma das causas mais comuns de falência terapêutica (64, 65, 66, 67). Vários fatores podem prejudicar a aderência a TARV, entre eles: regimes complexos, abuso de drogas, doença psiquiátrica, eventos adversos da medicação, mudanças na rotina diária, necessidade de restrição alimentar e disponibilidade para comparecer às consultas clínicas agendadas (68). É necessário alto grau de aderência ao tratamento para atingir e manter a supressão viral tanto a curto como em longo prazo (69).

As taxas de não aderência variam de 7 a 43% dependendo do tipo de metodologia usada, da população estudada e da duração do tratamento (64). Paterson e colaboradores (1999) demonstraram forte correlação entre a resposta virológica e aderência. Evidenciaram a necessidade de aderência superior a 95% das doses para alcançar supressão viral em 80% dos casos. Entre os pacientes que apresentaram aderência inferior a 95% o índice de falha virológica foi superior a 50% (67). Kleeberger e colaboradores (2004) observaram que a ausência de consulta recente do paciente, idade jovem, depressão e baixo nível de escolaridade representam variáveis independentes determinantes de baixa aderência ao tratamento após avaliação por 2 anos consecutivos. Concluíram que o episódio atual de não aderência prediz episódios futuros (68).

Pinheiro e colaboradores (2002), através de estudo transversal realizado no sudeste do Brasil, com questionário auto-aplicado, observaram em 195 pacientes estudados que 56,9%

reportaram aderência ao tratamento nos últimos dois dias maior que 95%. Em análise multivariada, a convicção no sucesso do tratamento e o número de comprimidos/dia apresentaram associação independente com a aderência, sendo o primeiro fator mais fortemente associado. Entre os fatores sócio-demográficos a escolaridade superior a oito anos de estudo foi fator preditivo positivo para maior aderência (70). Nemes e colaboradores (2004) em pesquisa com 1972 pacientes de 60 serviços de saúde localizados nas diferentes regiões do Brasil, estimou a aderência ao esquema anti-retroviral em 75,05% (CI=95%). Neste estudo foi demonstrado que o nível de escolaridade, o número de consultas perdidas e a presença de IP no regime anti-retroviral são fatores preditivos de não aderência ao tratamento (71). Em alguns estudos, o número de comprimidos mostrou associação linear com a não aderência (16, 59, 71).

Lignani e colaboradores (2001) em estudo realizado no CTR-DIP Orestes Diniz, observaram que 74% dos 120 pacientes avaliados eram aderentes ao tratamento. As principais causas de não aderência foram os eventos adversos da medicação. Em análise multivariada a escolaridade inferior a 4 anos, idade superior a 40 anos e o maior tempo de uso dos anti-retrovirais foram fatores preditivos de não aderência (72). Bonolo e colaboradores (2005), em estudo prospectivo de 306 pacientes recebendo o primeiro esquema anti-retroviral no CTR-DIP Orestes Diniz e no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, observaram incidência cumulativa de não aderência de 36,9%, com taxa de incidência de 0,21/100 pessoas/dia. A aderência foi definida como o número de doses prescritas ingeridas durante os três dias anteriores à avaliação, considerando não aderente o paciente que tomou menos de 95% das doses prescritas. Mais de três eventos adversos foram reportados em 57,7% dos pacientes. A análise multivariada indicou que desemprego, uso de álcool no mês anterior a entrevista, regime com mais de 12 comprimidos/dia e o longo tempo entre o diagnóstico e o início da TARV, foram as únicas

variáveis associadas com risco aumentado de não aderência. Observaram ainda, que o tempo médio para a ocorrência do primeiro episódio de não aderência foi de 41 dias (64).

De maneira geral, os estudos mostram que os indivíduos com CV viral indetectável tomaram 93% das doses prescritas comparados aqueles com CV detectável que tomaram apenas 70% das doses prescritas. O impacto da aderência na mudança da contagem de linfócitos T-CD4+ tende a ser mais tardio e menos aparente do que o impacto na supressão viral. Aderência incompleta ao tratamento aumenta a morbidade relacionada a SIDA, o risco de hospitalização e a morte (69).

1.3.7 Impacto da TARC – morbidade e mortalidade

A informação acurada e atualizada sobre o prognóstico da infecção pelo HIV após início da TARC é importante para pacientes, médicos e outros profissionais de saúde envolvidos no tratamento das PVHA.

O prognóstico deve melhorar ao longo do tempo devido a maior experiência dos médicos e outros profissionais de saúde que cuidam de PVHA, a possibilidade do diagnóstico precoce, o manejo apropriado das toxicidades associadas e a disponibilidade de novas drogas mais potentes e menos tóxicas que as anteriores (43). A disponibilização cada vez maior de preparações combinadas (co- formulações) tem reduzido o número de comprimidos, o que deve facilitar a aderência do paciente ao tratamento (73). Ao contrário, a emergência de vírus resistentes circulando na população infectada e as mudanças nas características das pessoas em TARC podem estar associada a piores desfechos clínicos (74).

O Antiretroviral Therapy Cohort (2006) em estudo envolvendo 12 coortes prospectivos e mais de 20.000 pacientes na Europa e América do Norte, incluindo imigrantes da África

subsaariana, acompanhados até 2004, mostrou que a reposta virológica após o início da TARC vem melhorando desde 1996. Entretanto não houve diminuição correspondente nas taxas de óbito e doenças associadas à SIDA após um ano de seguimento. Ao contrário, existem algumas evidências recentes do crescimento das taxas de SIDA. Esta tendência foi acompanhada pela mudança nas características das pessoas que iniciaram TARC. Nos primeiros anos, a maioria dos pacientes eram homens que faziam sexo com homens, enquanto a partir de 2002-2003 eram os que se infectaram por via heterossexual. Neste período a proporção de mulheres entre os pacientes dobrou. A discrepância entre a nítida melhora observada para a resposta virológica e a aparente piora das taxas de progressão clínica pode estar relacionada com a mudança das características dos pacientes, com um número crescente de pacientes de regiões menos favorecidas socioeconomicamente, e por isso expostos a maior número de doenças, como tuberculose e com acesso inadequado aos serviços de saúde, apresentando um linfócitos T-CD4+ mais baixo no momento do diagnóstico. São observadas tendências similares entre os pacientes europeus e norte americanos (75).

Sterne e colaboradores (2005) após seguimento de 7.145 pacientes em uso de TARC em comparação com 1.276 pacientes em uso de terapia dupla e 2.161 pacientes sem tratamento clínicos, participantes da Coorte Suíça, demonstraram que a TARC reduz a taxa de progressão para SIDA ou morte em 86% em pacientes virgens de tratamento e em 51% em comparação com pacientes em uso de terapia dupla. A comparação entre a TARC e a ausência de terapêutica revela benefício do tratamento no decorrer do tempo. Este achado é esperado considerando-se que nos pacientes sem tratamento há um declínio progressivo na contagem de linfócitos T-CD4+ e aumento no risco de surgimento de doenças oportunistas. Entretanto a mudança na efetividade da TARC ao longo do tempo foi menor que a esperada, sendo sugerido que os benefícios da maior experiência dos médicos e da disponibilidade de medicamentos mais potentes podem ter

sido minimizados por fatores como o aumento da prevalência de cepas resistentes aos anti-retrovirais (76).

Palella e colaboradores (2006) após seguimento de 6.945 pacientes do HOPS, acompanhados entre 1996 e dezembro de 2005, por 39,2 meses em média, observaram que as taxas de mortalidade caíram de 7 mortes/100 pessoas-ano de observação em 1996 para 1,3 mortes/100 pessoas-ano de observação em 2004 ($p = 0,008$). As mortes que incluíam causas relacionadas à SIDA declinaram de 3,79/100 pessoas-ano de observação em 1996 para 0,32/100 pessoas-ano de observação em 2004 ($p = 0,008$) (74).

Lampe e colaboradores (2005), avaliaram o risco de falha virológica do 1º esquema anti-retroviral em 4.143 pacientes de cinco coortes observacionais da Europa e Canadá, que iniciaram a terapia entre 1996 e 2002. A falha virológica foi definida como CV plasmática do HIV superior a 500 cópias /mL seis a 12 meses após o início do TARC. Este estudo observou que ao longo dos anos houve diminuição do risco de falha virológica e aumento da média de linfócitos T-CD4+, atribuídos à melhora dos regimes ARV disponíveis e da efetividade do seu uso. Entretanto observou-se que a maior parte das falhas virológicas deveram-se a interrupção do tratamento ou a perda do seguimento do paciente, sugerindo que persiste a necessidade da busca de regimes de posologia simples, baixa toxicidade e uma melhoria nas estratégias de suporte e atendimento aos portadores da infecção pelo HIV/SIDA (64).

1.3.8 Recomendações brasileiras para uso da terapia combinada no primeiro regime anti-retroviral

O Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids do Ministério da Saúde (PN-DST/SIDA) criou, em 1994, o Comitê Assessor para Terapia Anti-retroviral de Adultos e

Adolescentes, com o objetivo de discutir os avanços na área e assistir o Programa na revisão das estratégias para o tratamento da infecção pelo HIV em adultos e adolescentes. Em 1996, o então Grupo de Consenso sobre Terapia Anti-retroviral, através do Consenso Brasileiro de Terapia Anti-retroviral, incorporou com cautela e pela primeira vez os medicamentos da classe dos IP como opção para terapia inicial dos pacientes com contagem de linfócitos T-CD4+ abaixo de 100 células/mm³. Os primeiros IP disponibilizados para uso no Brasil foram o SQV e o RTV (77). Em 1997, em novo documento, a terapia combinada inicial constituída de dois ITRN e IP foi recomendada como opção para pacientes assintomáticos com linfócitos T-CD4+ abaixo de 200 células/mm³ e CV igual ou superior a 5.000 cópias/mL, assintomáticos com linfócitos T-CD4+ abaixo de 100 células/mm³ e sintomáticos com linfócitos T-CD4+ abaixo de 200 células/mm³, independente da CV. O IDV foi acrescentado como novo IP e foi demonstrada a menor potência do SQV devido a sua menor biodisponibilidade (78). Em 1998 foi disponibilizada a NVP, marcando a introdução da classe dos ITRNN na terapia anti-retroviral, e em 1999 o EFV. Em novo consenso, publicado em 1999, a terapia inicial combinada composta de 2 ITRN e 1 ITRNN foi sugerida como opção para pacientes assintomáticos com linfócitos T-CD4+ igual ou acima de 500 células/mm³ e CV igual o acima de 100.000 cópias/mL e para todos os pacientes com linfócitos T-CD4+ abaixo de 500 células/mm³, independente da carga viral, observando que o tratamento poderia ser composto de dois ITRN (terapia dupla) para pacientes com linfócitos T-CD4+ igual ou acima de 200 células/mm³. A terapia combinada contendo IP foi reservada para pacientes assintomáticos com linfócitos T-CD4+ abaixo de 350 células/mm³, independente da CV, e para pacientes com linfócitos T-CD4+ inferior a 200 células/mm³. O uso de regimes contendo IP foi preferido devido a maior experiência com esta classe de drogas. Nos pacientes sintomáticos a terapia combinada foi recomendada para todos os pacientes, sendo a escolha do melhor esquema guiada pela contagem de linfócitos T-CD4+ e da CV. Foi sugerido o uso de IP

para pacientes com doenças sugestivas de imunodeficiência avançada ou linfócitos T-CD4+ abaixo de 200 células/ mm³. Foi proscrito o uso de SQV como único IP devido a sua baixa biodisponibilidade. Na opção pelo uso dos ITRNN, a NVP e o EFV foram considerados medicamentos preferenciais a DLV pela facilidade de administração e pelo melhor perfil de toxicidade. Nesta ocasião 11 medicamentos se encontravam disponíveis, divididos em três classes terapêuticas: ITRN (ddI, d4T, 3TC, ddC, AZT, ABC), ITRNN (DLV, EFV, NVP) e IP (IDV, NFV, SQV, RTV) (79). Em 2000, a terapia combinada foi mantida como opção para o tratamento inicial de pacientes com linfócitos T-CD4+ abaixo de 500 células/ mm³ e recomendada para todos os pacientes com linfócitos T-CD4+ abaixo de 350 células/ mm³ ou sintomáticos, independente da CV. Nesta recomendação foi ressaltado que não havia dados que permitissem escolher entre esquemas triplos com dois ITRN + ITRNN ou dois ITRN+ IP. O uso do RTV ficou restrito apenas como adjuvante farmacológico. O ddC e a DLV foram excluídas como opções de terapia inicial (80). Em 2001, o tratamento anti-retroviral combinado foi indicado para todos pacientes sintomáticos ou para pacientes assintomáticos que apresentam contagem de células T-CD4+ abaixo de 200 células/mm³. Para o paciente assintomático com contagem de células T-CD4+ entre 200 e 350/mm³, o início da TARC foi considerada opção conforme a evolução dos parâmetros clínicos, imunológicos e virológicos. A terapia dupla foi proscrita como esquema inicial (81). As indicações para o início da TARC foram mantidas no documento publicado em 2002, sendo recomendado uso preferencial do EFV para pacientes sintomáticos e/ou com contagem de linfócitos T-CD4+ inferior a 200 células/mm³, com indicação de terapia inicial com ITRNN. O uso de IP passou a ter sua indicação mais restrita, sendo recomendado na terapia inicial apenas para pacientes sintomáticos ou assintomáticos com imunodeficiência grave (contagem de linfócitos T-CD4+ inferior a 200 células/mm³). Em 2002, de maneira semelhante ao documento de 2000, foi afirmada ausência de dados comparativos favorecendo o uso de IP ou

de ITRNN. Não foi mais recomendado o uso preferencial de IP para pacientes com doença avançada, ao contrário das versões anteriores do consenso (82). Em 2004, o Comitê Assessor optou por sugerir esquema com ITRNN como primeira opção e esquemas com IP como alternativa para o início de terapia anti-retroviral em pacientes virgens de tratamento, independentemente da contagem de linfócitos T-CD4+. Apesar da eficácia semelhante das duas classes de drogas, a classe dos ITRNN foi preferida devido à posologia mais simples e a menor frequência de eventos adversos, particularmente metabólicos, como dislipidemias e resistência à insulina (83). No consenso em vigor (2006), permanecem as indicações anteriores para início do tratamento, tendo como alteração a sugestão do uso preferencial de reforço farmacológico com RTV, na opção pela classe dos IP.

1.3.9 Impacto e duração da terapia anti-retroviral no Brasil

Poucos trabalhos avaliaram a duração e o impacto da TARC no Brasil. Medeiros e colaboradores (2002) avaliaram a duração da terapia anti-retroviral em coorte retrospectiva de 120 pacientes, com início da terapia anti-retroviral entre 1996 e 2000. Nesta população, 29% dos pacientes fez uso de terapia dupla. A duração do tratamento foi em média de 12 meses. Apenas 25% dos pacientes permaneceram em uso do primeiro regime anti-retroviral após um ano. Foi observado que a TARC esteve associada com maior probabilidade de atingir supressão máxima (84). Casseb e colaboradores (2003), em estudo com 233 pacientes, entre 1993 e 2003, em São Paulo, observaram que o risco de morte foi significativamente maior nos pacientes com linfócitos T-CD4+ abaixo de 200 cel/mm³. Mostraram que mesmo quando não há aparente benefício virológico da TARC, parece haver aumento da sobrevivência dos pacientes (14). Tuboi e colaboradores (2005) após avaliação de 454 pacientes, com início da TARV entre 1996 e 2004,

em Porto Alegre, demonstraram melhor resposta a TARC ao longo dos anos, atribuída a disponibilização de regimes mais potente e de posologia mais fácil. Observaram ainda, em análise multivariada, que a não aderência e pouca escolaridade estavam associadas com falha virológica (85).

1.4 Desafios

Apesar da euforia inicial causada pelo surgimento da terapia anti-retroviral altamente potente em 1996, até o momento, não é possível obter a cura da infecção. Além disso a grande velocidade de multiplicação viral e sua diversidade genética dificultam o desenvolvimento de uma vacina eficaz e duradoura, e vem propiciando resistência à medicação. Como resultado da resistência cruzada entre drogas pertencentes à mesma classe, existe número limitado de combinações terapêuticas. O uso prolongado da medicação anti-retroviral tem revelado novos eventos adversos, alguns potencialmente graves (43). A toxicidade das drogas também possui similaridades dentro da mesma classe terapêutica, reduzindo também as opções terapêuticas de regimes de segunda linha. Na prática clínica menos da metade dos pacientes mantém supressão viral um ano após o início da TARC. Embora a taxas de morte relacionada à SIDA e de infecção oportunista tenham permanecido baixas, atenção crescente vem sendo dada para o tratamento e suas conseqüências como a hipertrigliceridemia, lipoatrofia, doença cardiovascular, entre outras. A percentagem de morte exclusivamente relacionada a doenças não definidoras de SIDA aumentou de 13,1% em 1996 para 42,5% em 2004 ($p < 0,001$ para tendência), sendo as mais freqüentes as doenças cardiovasculares, hepáticas, pulmonares e neoplasias não relacionadas à SIDA(74,38).

2. Justificativa

A eficácia da TARC é tema debatido em todo mundo. Encontrar o melhor regime para o tratamento anti-retroviral inicial é uma das estratégias para aumentar o tempo e a qualidade de vida de PVHA. Várias questões sobre o tema necessitam de respostas mais consistentes. Mesmo com o reconhecimento mundial da política de controle da SIDA ainda são poucos os trabalhos sobre o impacto e a duração do primeiro esquema anti-retroviral combinado no Brasil.

Além disso, o resultado deste estudo poderá permitir melhor conhecimento da população assistida, das principais drogas utilizadas no primeiro esquema anti-retroviral, de sua efetividade, eficácia, impacto e duração e da frequência de eventos adversos, visando a melhoria da assistência prestada a esta população.

3. Objetivos

3.1 Objetivo principal

Avaliar a duração e o impacto do primeiro esquema de terapia anti-retroviral combinada em pacientes portadores da infecção pelo HIV/SIDA, em acompanhamento no CTR-DIP Orestes Diniz, por 24 meses ou até a interrupção do tratamento.

3.2 Objetivos secundários

- Descrever as características sócio-demográficas, epidemiológicas, clínicas e laboratoriais da população estudada;
- Descrever os principais regimes prescritos e sua evolução temporal
- Avaliar os fatores sócio-demográficos, epidemiológicos, clínicos e laboratoriais no início do tratamento e a sua relação com a duração e impacto da terapia anti-retroviral;
- Identificar os motivos da interrupção ou substituição do primeiro esquema anti-retroviral combinado por tipo e classe de droga.
- Avaliar a duração e os motivos de interrupção/falha dos regimes que continham EFV e NVP
- Avaliar a relação entre a duração e impacto do primeiro esquema anti-retroviral combinado e a mortalidade secundária a infecção pelo HIV na população estudada.

4. Metodologia

Foi realizada uma análise de coorte histórica de pacientes infectados pelo HIV, com primeiro esquema anti-retroviral combinado contendo no mínimo três drogas, acompanhados por 24 meses ou até a suspensão, abandono ou substituição do esquema ou óbito do paciente.

4.1 População estudada

Pacientes infectados pelo HIV acompanhados no CTR-DIP Orestes Diniz, que iniciaram TARC entre 1996 e 2005. O Setor de Imunodeficiências do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias/ Hospital das Clínicas (DIP/HC) do Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz (CTR-DIP/UFMG-PBH) é a unidade de saúde da Universidade Federal de Minas Gerais em parceria com a Prefeitura de Belo Horizonte, onde é acompanhado o maior número de pacientes com a infecção pelo HIV/SIDA no Estado de Minas Gerais. Estima-se que cerca de 4.500 pacientes com a infecção HIV/SIDA estão em acompanhamento nesta unidade, dos quais aproximadamente 3.000 em tratamento anti-retroviral.

Assim sendo, o CTR-DIP por ser uma unidade comprometida com o ensino e a pesquisa, cujos pacientes são avaliados por prontuário padronizado e tem exames realizados em laboratório próprio, foi local indicado para realização desta pesquisa

4.1.1 Critérios de inclusão:

- Pacientes com infecção confirmada pelo HIV, com 18 anos ou mais de idade no início do tratamento;
- Pacientes com primeiro esquema anti-retroviral iniciado no CTR-DIP constituído de regime combinado (TARC) com no mínimo três drogas pertencentes a duas classes de

anti-retrovirais, acompanhados por 24 meses ou até a suspensão, abandono ou substituição do esquema ou óbito.

4.1.2 Critérios de exclusão:

Pacientes com idade inferior a 18 anos ao início do tratamento ou com as seguintes características:

- Exposição prévia a anti-retrovirais;
- Uso de monoterapia ou terapia dupla como primeiro regime anti-retroviral;
- Cadastrados para recebimento da medicação anti-retroviral no CTR-DIP que são acompanhados em outro local, que foram transferidos de ou para outro local em uso do primeiro regime anti-retroviral por período inferior a 24 meses pela impossibilidade de acesso aos dados necessários para o estudo;
- Gestantes, independente do uso profilático e/ou terapêutico da TARV, pelas especificidades do uso de anti-retrovirais na gestação.

4.2 Fontes de informação

Os dados foram obtidos através de banco de dados das fichas de Triagem do paciente no serviço, do prontuário médico, dos bancos de dados de carga viral e da contagem de linfócitos TCD4+/CD8+ do Laboratório de Imunologia Molecular do Setor de Biologia e Imunodeficiências do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias/ Hospital das Clínicas (DIP/HC) e das fichas de liberação de anti-retrovirais da farmácia do CTR-DIP. Os dados do SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), SISCEL (Sistema Informatizado de

Controle de Exames Laboratoriais) e SIM (Sistema de Informação em Mortalidade) foram utilizados para complementar das informações contidas nos formulários.

4.3 Coleta dos dados

Foram criados formulários específicos para a coleta e codificação dos dados do prontuário médico (APÊNDICE A). Foi feito pré-teste dos instrumentos de coleta a fim de se detectar possíveis falhas ou deficiências dos mesmos e, logo em seguida, feitas adaptações necessárias. Um manual de instruções próprio para preenchimento destes instrumentos também foi criado (APÊNDICE B). Os dados foram coletados por uma equipe formada pela pesquisadora principal e nove acadêmicos do curso de Medicina da FM/UFMG. A equipe foi treinada para a coleta dos dados e todos os dados foram revisados pela pesquisadora. Reuniões semanais foram realizadas para discussão de dúvidas ocorridas durante a coleta. Sempre que necessário a informação foi novamente coletada.

As informações sócio-demográficas e da forma provável de exposição ao HIV desta população disponíveis à admissão no serviço foram obtidas através de banco de dados da ficha de Triagem. As informações contidas na ficha de Triagem foram obtidas através de entrevista com o paciente, realizada por um profissional do serviço, no momento de sua admissão no mesmo. As variáveis sócio-demográficas de interesse, incluem:

- Data de nascimento.
- Procedência, sendo dividida nas categorias que incluem: cidade de Belo Horizonte, cidades da região metropolitana de Belo Horizonte, demais cidades do Estado de Minas Gerais, outros estados que não Minas Gerais e outros países que não o Brasil;

- Cor, categorizada como: branca, parda ou negra, definida segundo avaliação do profissional que acolheu o paciente;
- Estado civil, categorizado como: solteiro, separado e casado (incluindo amasiados) ou viúvo.
- Escolaridade categorizada como: analfabeto, ensino fundamental, ensino médio e superior.
- Ocupação caracterizada como: do lar, estudante, desempregado, aposentado/afastado/pensionista e ocupação geradora de renda (independente se empregado ou autônomo).

A forma de exposição ao HIV foi caracterizada como sexual e não sexual. Em relação à forma de exposição ao HIV não relacionada à atividade sexual, foram investigadas:

- História de transfusão de sangue ou hemoderivados após 1980, com relato da data da transfusão quando cabível;
- Contato com material contaminado comprovadamente ou possivelmente contaminado com o HIV;
- História de uso de droga injetável (atual ou pregressa);
- Possível transmissão materno-fetal.

Cada variável acima é dicotômica, sendo possível o achado de mais de uma categoria de exposição para cada paciente acompanhado.

A atividade sexual foi caracterizada como heterossexual, homossexual ou bissexual, sendo as categorias excludentes.

Os dados do prontuário no início do tratamento e após 6, 12, 18 e 24 meses após foram coletados em formulário específico dividido em duas partes:

- Primeira parte: constituída da primeira avaliação, ocorrida no momento do início da TARV.

Foram coletadas informações sobre: data da primeira consulta do paciente no serviço, data do

início da TARC correspondendo à data da dispensação da medicação pela farmácia, classificação do CDC/93 (105) ao início no tratamento e esquema anti-retroviral prescrito.

▪ Segunda parte: constituída das segunda, terceira, quarta e quinta avaliações correspondendo respectivamente aos períodos até seis, 12, 18 e 24 meses após o início da TARC. Em cada avaliação foram coletados dados referentes ao:

– Número de consultas: consultas eletivas realizadas pelo médico assistente no CTR-DIP e consultas para avaliação de intercorrências secundárias a infecção pelo HIV/SIDA ou a TARC. Foram excluídas as consultas realizadas em outras especialidades médicas.

– Ocorrência de infecção oportunista (CDC/93) e/ou condições clínicas associadas à imunodepressão. Somente foram considerados os eventos que surgiram naquele período (evento novo). Os eventos iniciados previamente a introdução da TARC ou em período anterior ao estudado, mesmo que ainda presentes não foram considerados.

– TARC: foram documentadas a interrupção ou troca do esquema, data da ocorrência e motivo. O motivo foi caracterizado como abandono/não aderência, interação medicamentosa, adequação do esquema, falha terapêutica (viroológica, imunológica ou clínica), óbito ou intolerância/eventos adversos. Somente uma categoria foi considerada como motivo da troca ou interrupção. A falha terapêutica foi documentada como sendo virológica ou imunológica somente na presença de exames laboratoriais corroborando o fato. Na ausência de exames a falha foi considerada clínica. Cabe ressaltar, ainda, que a falha terapêutica somente foi considerada motivo da interrupção para pacientes aderentes ao tratamento. Na constatação de falha terapêutica secundária ao abandono/não-aderência ao tratamento, o motivo foi atribuído ao último. A ocorrência de infecção oportunista não foi considerada como critério de falha terapêutica clínica nos pacientes com contagem de linfócitos T-CD4+ inferior a 200 células/ mm³ uma vez que a ocorrência da

mesma pode ser decorrente apenas do quadro de imunossupressão ainda não revertido ou estar relacionada à reconstituição imunológica parcial logo após a introdução da TARC. No caso de troca por intolerância/eventos adversos foi(ram) identificada(s) a(s) droga(s) suspeita(s) e o(s) evento(s) adverso(s). Outras variáveis incluíram tanto o relato de uso irregular da medicação no prontuário quanto a dispensação irregular dos medicamentos, sendo a última avaliada nas fichas de dispensação da farmácia do CTR-DIP, definida como a dipensação menor que 95% das doses no período.

- Os dados dos exames de hemograma, contagem de linfócitos T-CD4+/CD8 em números absolutos e percentuais e sua relação e níveis de CV, realizados imediatamente antes do início do tratamento e durante o período de seguimento foram obtidos do banco de dados específico, como descrito anteriormente.

4.4 Definições para análise

- Terapia anti-retroviral combinada: regime anti-retroviral composto de no mínimo três tipos de drogas e duas classes de drogas, nas seguintes combinações: 2 ITRN associados a 1 ITRNN e/ou a pelo menos 1 IP.
- Interrupção de um esquema anti-retroviral: interrupção ou substituição de pelo menos uma droga que compõe o esquema anti-retroviral, ou falha terapêutica do esquema (clínica e/ou imunológica e/ou virológica). Na análise a interrupção foi considerada falha.
- Falha terapêutica clínica: surgimento de infecção oportunista definidora de SIDA (CDC/93), em pacientes com o nadir de linfócitos T-CD4+ acima de 200 células/mm³. Nos pacientes com linfócitos T-CD4+ acima de 200 cel/mm³ a ocorrência de infecção oportunista não foi considerada como critério de falha terapêutica clínica .

- Falha terapêutica imunológica: redução maior que 25% do número absoluto ou no percentual dos linfócitos T-CD4+ em pelo menos dois exames consecutivos.
- Falha terapêutica virológica: carga viral acima de 400 cópias/mL após 6 meses do início da TARC (falha virológica primária) ou o retorno de detecção do RNA viral em pelo menos dois exames consecutivos em pacientes que atingiram supressão viral completa (falha virológica secundária).
- Eficácia: o esquema anti-retroviral foi considerado eficaz quando não foi interrompido no período de seguimento de 24 meses e não houve falha terapêutica clínica, imunológica ou virológica.
- Duração do anti-retroviral combinado: tempo entre a data de início até a data da interrupção. Para os indivíduos que não interromperam a sua medicação no período de seguimento o tempo incluído foi de 24 meses ou 730 dias.

4.5 População avaliada

Foram incluídos no estudo 891 pacientes em uso de terapia combinada como primeiro esquema anti-retroviral em acompanhamento no CTR-DIP Orestes Diniz.

4.6 Medida de desfecho

Os pacientes foram avaliados até 24 meses do início da terapia anti-retroviral até o óbito, interrupção do primeiro esquema anti-retroviral, ou abandono do acompanhamento.

4.7 Análise dos dados

Os dados obtidos foram digitados no Programa Epi-info 3.3.2 e analisados no Programa SPSS 13.0 (2004). Os dados foram analisados inicialmente de forma descritiva. Para comparação entre grupos foi utilizado nível de confiança de 5%. Na análise da duração da TARC e dos diferentes esquemas anti-retrovirais foi feita curva de sobrevivência. O teste de Wilcoxon (Gehan) foi utilizado para comparação pareada entre os regimes mais freqüentes e para comparação da duração do tratamento entre as classes de drogas. O teste qui-quadrado foi empregado para avaliar: a associação entre nível de linfócitos T-CD4+ no início do tratamento e a classe do medicamento da terceira droga do esquema, os motivos de interrupção/falha por classe de drogas e o tipo de droga (EFV x NVP) e entre a ocupação, sexo e estado civil e as classes de drogas. Para avaliar a associação entre as classes de drogas e a escolaridade aplicou-se o teste *t* para amostras independentes e para a renda e faixa etária foi usado o teste Mann-Whitney. Na avaliação do risco relativo de falha do tratamento foi aplicado o modelo de riscos proporcionais de Cox.

4.8 Aprovação do estudo e Aspectos Éticos

Em 2000, foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da UFMG (parecer 122/00), o estudo abrangente denominado “Estudo da história natural e morbimortalidade dos portadores da infecção pelo HIV/SIDA do CTR- DIP/UFMG-PBH” com objetivo avaliar a história natural da infecção pelo HIV nos pacientes atendidos no CTR-DIP, este projeto sendo parte deste estudo.

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Núcleo de Ensino e Pesquisa do CTR-DIP Orestes Diniz (NEP/ CTR-DIP) (Parecer n 007/04) pelo colegiado do Programa de Pós-

Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, pelo Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG e pelo Comitê de Ética em Pesquisas envolvendo Seres Humanos da UFMG (COEP/ UFMG) (Parecer n 569/07) (ANEXO A) Foi também avaliado pela Diretoria de Ensino e Pesquisa do Hospital das Clínicas da UFMG (DEP/HC-UFMG)

A população foi analisada como um grupo, não sendo possível a identificação dos pacientes e nem dos profissionais que prestaram assistência aos mesmos, sendo portanto, assegurados o sigilo e a confidencialidade, não havendo risco individual. Soma-se a isto, o fato de ser um estudo retrospectivo, que avaliará o paciente em sua assistência no serviço, sem interferência na mesma.

O COEP/UFMG e os demais comitês concordaram com a dispensação da aplicação dos procedimentos para o consentimento livre e esclarecido.

4.9 Financiamento

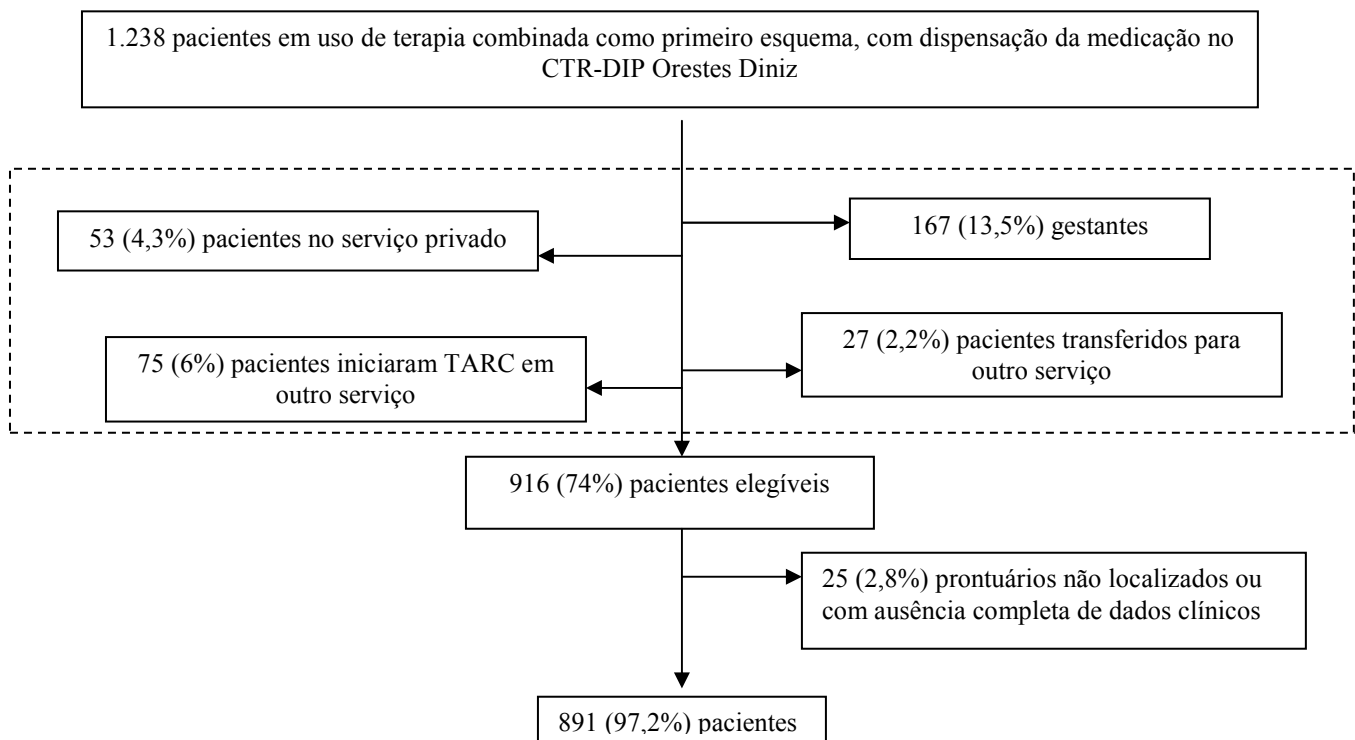
Não houve financiamento externo. O “Estudo da história natural e morbimortalidade dos portadores da infecção pelo HIV/SIDA do CTR- DIP/UFMG-PBH” - parecer nº 122/00 teve parte da coleta de dados financiada pelo Ministério da Saúde e atualmente é financiado pela FAPEMIG.

5. Resultados

5.1 Processo de seleção dos pacientes

A análise das fichas de dispensação de anti-retrovirais da farmácia do CTR-DIP Orestes Diniz, entre novembro de 1996 e junho de 2005, revelou que 1.238 pacientes com idade maior ou igual a 18 anos iniciaram a TARC como primeiro esquema. O fluxograma 1 resume o processo de seleção, exclusão e perdas da amostra estudada. Entre os 916 pacientes que preenchiam os critérios de inclusão, houve perda de 25 (2,8%) devido a não localização do prontuário pelo Serviço de Arquivo Médico (SAME) do HC/UFGM ou por ausência completa de informações sobre o primeiro regime anti-retroviral no prontuário médico. Assim, a amostra disponível para este estudo foi compreendida 891 por pacientes.

Fluxograma 1 – Seleção dos pacientes em uso de TARC como primeiro esquema anti-retroviral



5.2 Características sócio-demográficas e epidemiológicas da população à admissão.

5.2.1 Análise do perfil sócio-demográfico da população.

Foram analisados dados demográficos de 891 pacientes, como ilustrado na tabela 1. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (69,6%), procedente de Belo Horizonte (63,9%) ou da região metropolitana (24,8%). Quatrocentos e cinquenta e cinco (51,1 %) possuíam idade entre 18 e 35 anos, 353 (39,6%) entre 36 e 50 anos e 65 (7,4%) acima de 51 anos. A média de idade foi 36,3 anos. Em relação à cor/raça, 418 (46,9%) eram brancos, 288 (32,3%) pardos/moreno/mulato e 74 (8,3%) negros. Em relação à escolaridade, nota-se que a maioria possuía ensino fundamental (59,5%), seguido do ensino médio (23,2%). Era analfabeta 4,5% (40 pacientes) da população estudada. Dos 873 pacientes com informação sobre estado civil, 455 (51,1%) eram solteiros e 270 (30,4%) casados/amasiados. Em relação à ocupação, 565 (63,4) exerciam atividade geradora de renda, enquanto 164 (18,4%) estavam sem emprego e 45 (5,1%) eram aposentados. .

Tabela 1 - Perfil sócio-demográfico da população estudada

	Variáveis	Frequência	Percentual
Sexo	Feminino	271	30,4
	Masculino	620	69,6
	Total	891	100,0
Faixa etária	De 18 a 35 anos	455	51,1
	De 36 a 50 anos	353	39,6
	Acima de 50anos	65	7,2
	Ignorados	19	2,1
	Total	891	100,0

Cor	Branco	418	46,9
	Moreno, mulato, pardo	288	32,3
	Negro	74	8,3
	Ignorados	111	12,5
	Total	891	100
Escolaridade	Analfabeto	40	4,5
	1.º grau	530	59,5
	2.º grau	207	23,2
	Superior	88	9,9
	Ignorados	26	2,9
	Total	891	100
Estado civil	Solteiro	455	51,1
	Casado/Amasiado	207	30,4
	Separado	94	10,5
	Viúvo	54	6,1
	Ignorados	18	2,0
	Total	891	100,0
Ocupação	Do lar	71	8,0
	Estudante	13	1,5
	Aposentado	45	5,1
	Desempregado	164	18,4
	Ocupação geradora de renda	565	63,4
	Ignorados	33	3,7
	Total	891	100,0

Obs: idade média de 36,31 anos (*desvio padrão*=9,03).

5.2.2 Análise do perfil sócio-demográfico da população por classes de drogas

A população estudada foi dividida em dois grupos principais de regimes anti-retrovirais, segundo a terceira droga do regime: classe dos IP (2 ITRN + ≥ 1 IP) e classe dos ITRNN (2 ITRN + 1 ITRNN). A maioria dos pacientes (548/ 62,5%) usou o regime da classe dos IP. Os grupos foram semelhantes em relação ao perfil sócio-demográfico ($p=0,01$). (APÊNDICE C)

5.2.3 Análise da forma de exposição ao HIV

A exposição ao HIV foi dividida em exposição sexual e não sexual. Setecentos e vinte e

sete (81,6%) pacientes declararam a atividade sexual como única forma de exposição ao HIV. Todas as mulheres e a maioria dos homens (53,3%) declararam relações heterossexuais. Trinta e seis pacientes relataram uso de drogas endovenosas, 89 história pregressa de hemotransfusão após 1980 e 36 contato com material contaminado, sendo que somente 9 declararam que o paciente fonte era sabidamente portador da infecção pelo HIV. Todos os pacientes que relataram exposição não sexual apresentaram também exposição sexual como forma provável de infecção.

Tabela 2 - Exposição sexual à infecção pelo HIV

Atividade sexual	Frequência	Percentual
Homossexual	176	19,8
Heterossexual	601	67,5
Bissexual	85	9,5
SI	29	3,2
Total	891	100,0

5.3 Características clínico-imunológicas da população na introdução da TARC.

5.3.1 Análise da condição clínico-imunológica da população na introdução da TARC

Em relação à classificação do CDC/93 foi observado que no início da TARC 65,3% (582) dos pacientes possuíam contagem de linfócitos T-CD4+ abaixo de 200 células/mm³ (categorias A3, B3 e C3 do CDC/93) e 31% (266) havia apresentado doença definidora de SIDA (categorias C1, C2 e C3 do CDC/93), como ilustrado no gráfico 1. Para esta análise foi considerada a contagem de linfócitos T-CD4+ realizada até 90 dias do início do tratamento.

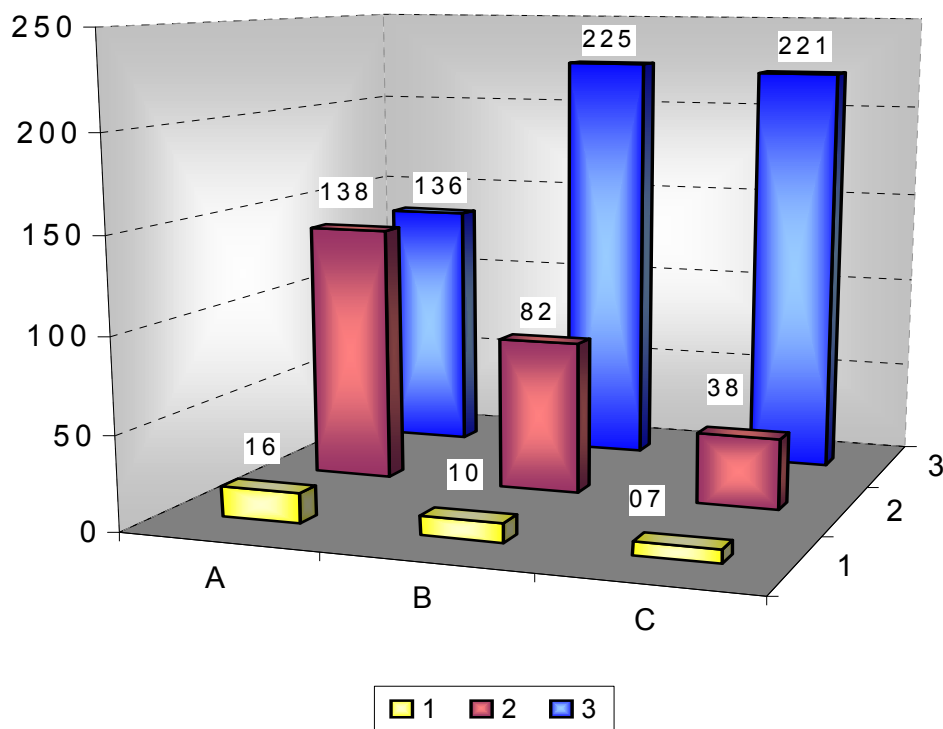


Gráfico 1- Classificação CDC/93 no início do tratamento.

5.3.2 Análise da condição imunológica da população no início da TARC por classes de drogas.

Em relação à contagem de linfócitos T-CD4+ no início da terapia, nota-se que os pacientes em uso de IP possuíam valores significativamente menores do que os em uso de ITRNN.

Tabela 3 - Classificação da contagem de linfócitos T-CD4+ no início do tratamento

CD4	CLASSE DA DROGA		Total	p
	ITRNN	IP		
CD4 ≥ 200	172 (53,4%)	114 (21,2%)	286 (33,3%)	<0,001
CD4 < 200	154 (46,6%)	424 (78,8%)	578(66,6%)	
BASE	322 (100%)	537 (100%)	859(100%)	

Teste de independência do qui-quadrado

5.4 Análise descritiva dos principais regimes e classes de drogas prescritos

5.4.1 Análise da frequência dos diferentes esquemas anti-retrovirais

Foram prescritas 37 diferentes combinações como primeiro regime anti-retroviral combinado (APÊNDICE D), sendo que 75% das prescrições compreenderam oito combinações mais freqüentes, conforme ilustrado na tabela 4. A combinação AZT + 3TC + EFV foi a mais prescrita, correspondendo a 21,3% dos regimes, seguido pelo AZT + ddI + RTV (12,6%) e pelo AZT + 3TC + NFV (11,4%).

Tabela 4 - Frequência dos regimes anti-retrovirais

ESQUEMAS	Frequência	Percentual	Percentual Acumulado
AZT - 3TC -EFV	190	21,3	21,3
AZT- ddI -RTV	112	12,6	33,9
AZT - 3TC- NFV	102	11,4	45,3
AZT - ddI - NFV	69	7,7	53
AZT - 3TC - IDV	67	7,5	60,5
AZT - 3TC- NVP	56	6,3	66,8
AZT - 3TC -IDV/r	42	4,7	71,5
AZT - ddI - EFV	30	3,4	74,9

5.4.2 Evolução do percentual dos regimes mais freqüentes por ano de introdução da TARC

Entre os regimes mais prescritos notou-se, entre 1999 e 2001, queda acentuada dos regimes que continham RTV como único IP, coincidindo como o aumento dos demais regimes, em especial o regime composto de AZT/3TC e EFV. Nota-se também aumento do uso do NFV entre os regimes que continham IP.

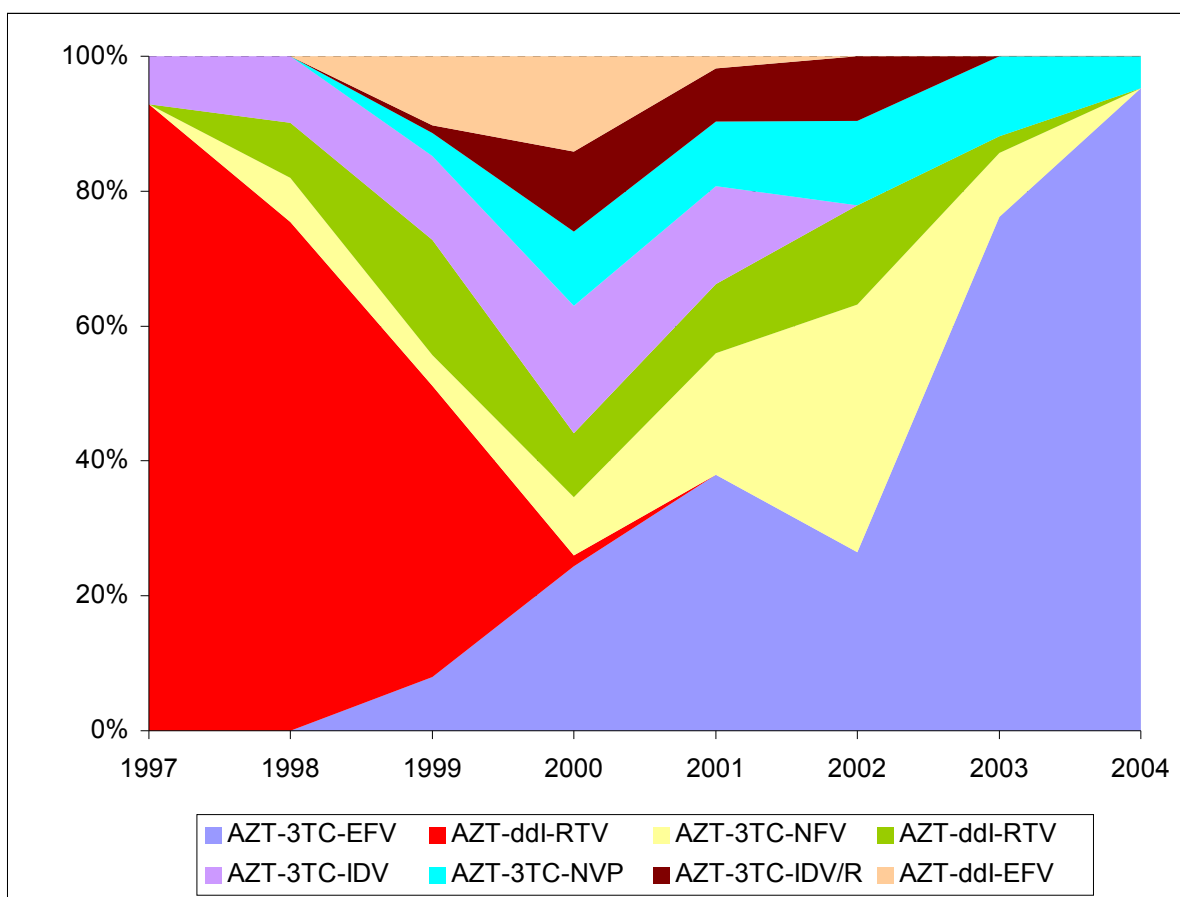


Gráfico 2– Evolução do percentual dos regimes mais frequentes por ano de introdução da TARAC

5.4.3 Evolução do percentual dos regimes que continham IP por ano de introdução da TARAC

Foi observado que a proporção do uso de regimes que continham IP como primeiro regime anti-retroviral diminuiu durante o período avaliado, como ilustrado no gráfico 3.

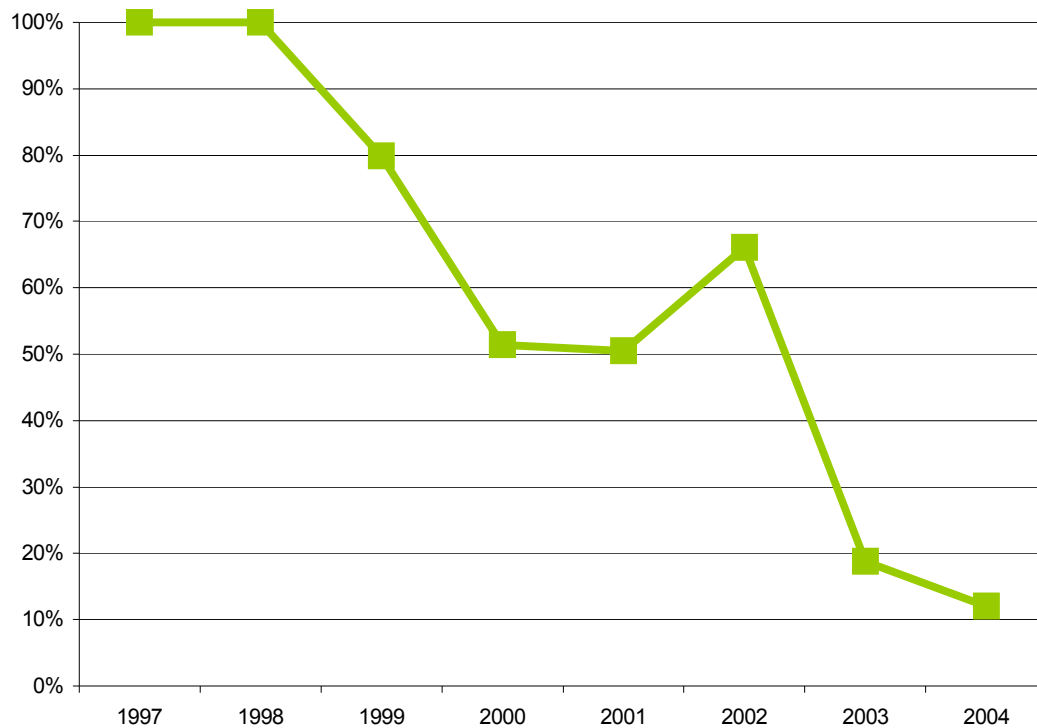


Gráfico 3 – Evolução do percentual dos regimes que continham IP por ano de introdução da TARC.

5.5 Duração da TARC

5.5.1 Análise da duração do primeiro regime anti-retroviral combinado

Utilizando a curva de sobrevida, obteve-se que ao final de 6 meses 69% dos pacientes permaneceram em uso do primeiro esquema anti-retroviral combinado, 54% aos 12 meses, 48% aos 18 meses e 39% aos 24 meses. Na metade dos pacientes a duração do regime anti-retroviral inicial foi menor ou igual a 441 dias (14 meses e 21 dias).

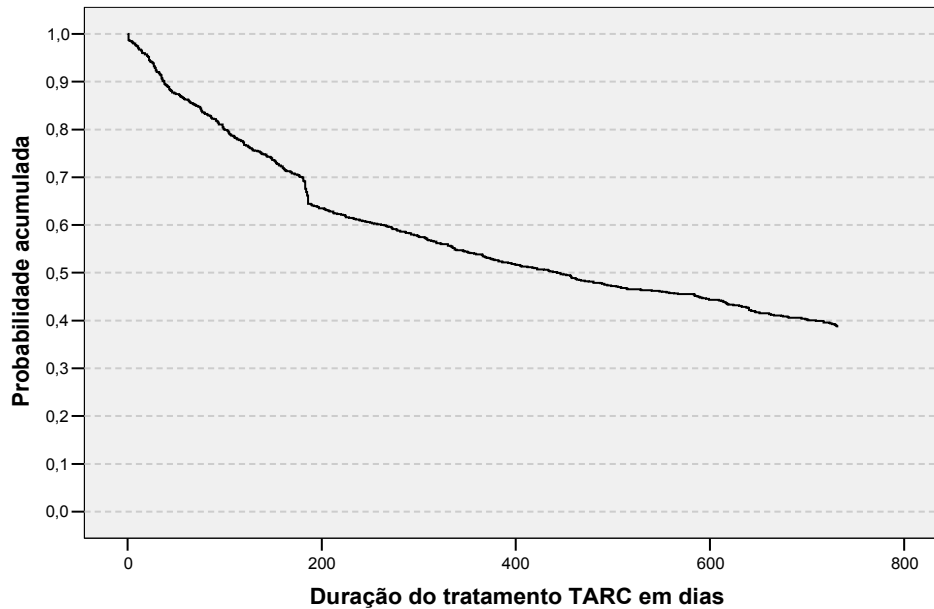


Gráfico 4 – Duração do primeiro regime anti-retroviral combinado em dias

5.5.2 Análise da duração dos diferentes esquemas anti-retrovirais

Para análise da duração dos oito esquemas anti-retrovirais mais frequentes foi feita curva de sobrevivência para cada um dos esquemas (Graf. 5). A duração dos oito regimes anti-retrovirais mais frequentes para cada intervalo de 6 meses está ilustrado na tabela 5.

Tabela 5 – Duração dos oito esquemas mais frequentes

INTERVALO	AZT-3TC-EFV	AZT-ddI-EFV	AZT-3TC-NFV	AZT-3TC-IDV	AZT-3TC-NVP	AZT-ddI-NFV	AZT-3TC-IDV/R	AZT-ddI-RTV
Início	190 (100%)	30 (100%)	102 (100%)	67 (100%)	56 (100%)	69 (100%)	42 (100%)	112 (100%)
Até 6 meses	154 (81%)	22 (73%)	74 (72%)	44 (65%)	39 (70%)	51 (74%)	21 (50%)	62 (55%)
Mais de 6 e menos 12 meses	134 (70%)	19 (63%)	61 (60%)	36 (54%)	31 (55%)	29 (42%)	14 (33%)	40 (36%)
Mais de 12 e menos 18 meses	131 (69%)	14 (47%)	56 (55%)	32 (48%)	26 (46%)	22 (32%)	11 (26%)	25 (22%)
Mais de 18 e menos 24 meses	123 (65%)	13 (43%)	40 (39%)	25 (37%)	21 (37%)	20 (29%)	08 (19%)	20 (18%)
MEDIANA	730	493	598	509	471	298	180	185

Notou-se que a combinação AZT + 3TC + EFV possuiu duração significativamente maior que as demais ($p < 0,001$).

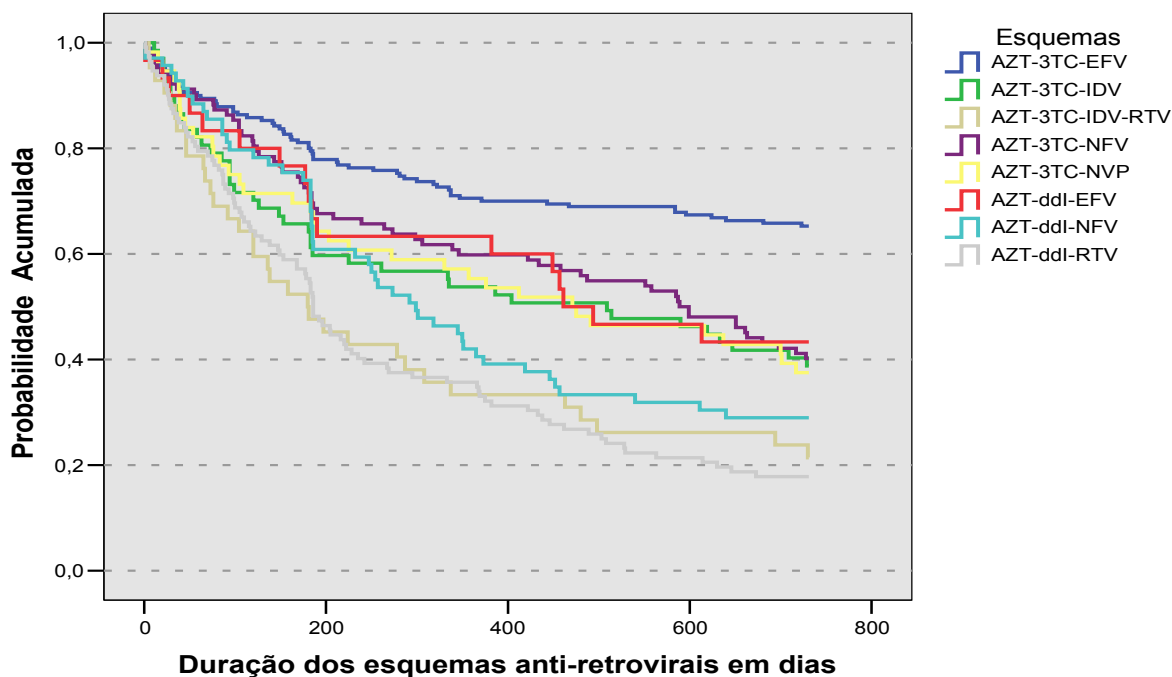


Gráfico 5 – Duração dos oito regimes anti-retrovirais mais frequentes em pacientes virgens de tratamento

Na comparação par a par dos 8 regimes mais frequentes, notou-se que a combinação AZT + 3TC + EFV mostrou falha significativamente menor em comparação com os demais ($p < 0,05$).

Tabela 6 – Comparação par a par dos regimes mais frequentes

Esquema anti-retroviral	Esquema anti-retroviral	p
AZT-3TC-EFV	AZT-3TC-IDV	,000
	AZT-3TC-IDV-RTV	,000
	AZT-3TC-NFV	,001
	AZT-3TC-NVP	,001
	AZT-ddI-EFV	,045
	AZT-ddI-NFV	,000
	AZT-ddI-RTV	,000
AZT-3TC-IDV	AZT-3TC-IDV-RTV	,074
	AZT-3TC-NFV	,385
	AZT-3TC-NVP	,906
	AZT-ddI-EFV	,586
	AZT-ddI-NFV	,667
	AZT-ddI-RTV	,020
	AZT-3TC-NFV	,004
AZT-3TC-IDV-RTV	AZT-3TC-NVP	,056
	AZT-ddI-EFV	,043
	AZT-ddI-NFV	,087
	AZT-ddI-RTV	,925
	AZT-3TC-NFV	,485
	AZT-ddI-EFV	,962
	AZT-ddI-NFV	,099
AZT-3TC-NFV	AZT-ddI-RTV	,000
	AZT-ddI-EFV	,667
	AZT-ddI-NFV	,479
	AZT-ddI-RTV	,014
	AZT-ddI-NFV	,274
	AZT-ddI-RTV	,014
	AZT-ddI-NFV	,033

Teste global Wilcoxon (Gehan) $\chi^2=64,246$, $p < 0,001$.

5.5.3 Análise da duração dos esquemas entre as classes IP e ITRNN

Na comparação entre as principais classes terapêuticas, notou-se falha menor para os esquemas que continham ITRNN, em todos os intervalos, como demonstrado na tabela 7 e no gráfico 6.

Tabela 7 – Duração dos esquemas entre as classes IP e ITRNN.

Intervalo	ITRNN	IP	p
Início	329(100%)	548(100%)	< 0,001
Até 6 meses	257(78%)	356(64%)	
Mais de 6 e menos 12 meses	215(65%)	256(46%)	
Mais de 12 e menos 18 meses	197(59%)	207(37%)	
Mais de 18 e menos 24 meses	174(52%)	157(28%)	
MEDIANA	720	327	
Teste global Wilcoxon (Gehan) $\chi^2=38,017$, $p<0,001$.			

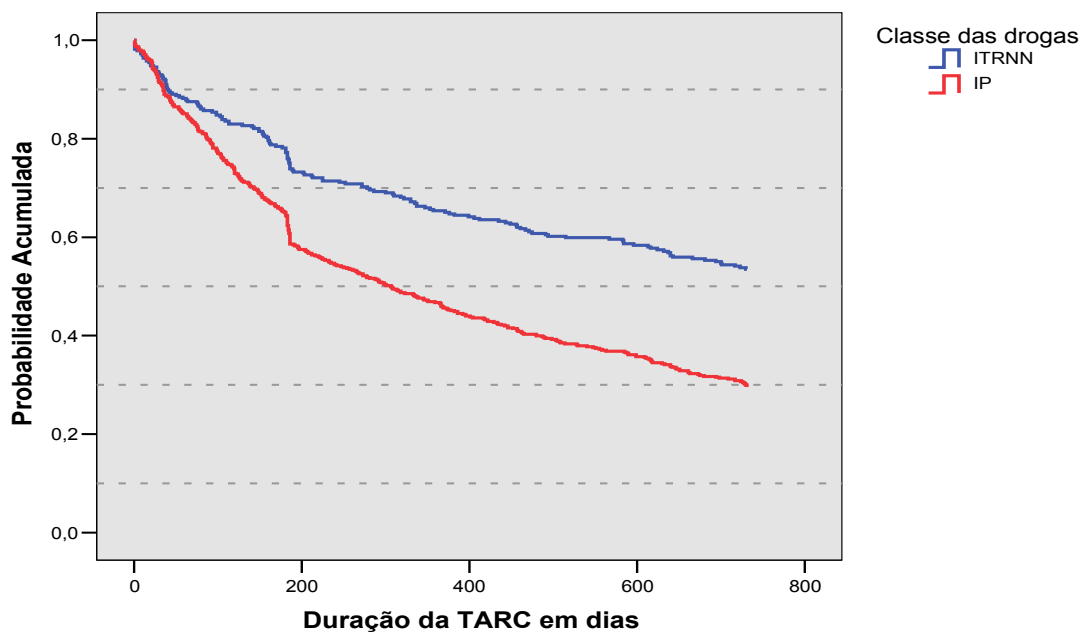


Gráfico 6 – Duração dos regimes anti-retrovirais por classes de drogas

Como foi demonstrado que os pacientes em uso de regimes que continham IP possuíam contagem de linfócitos T-CD4+ menor no início do tratamento, foi feita a curva de sobrevivência dos regimes que continham ITRNN ou IP ajustada pela contagem de linfócitos T-CD4+. O gráfico 7 mostra a duração da terapia nos pacientes com linfócitos T-CD4+ abaixo de 200 células/mm³ e o gráfico 8 nos pacientes com linfócitos T-CD4+ iguais ou superiores 200 células/mm³.

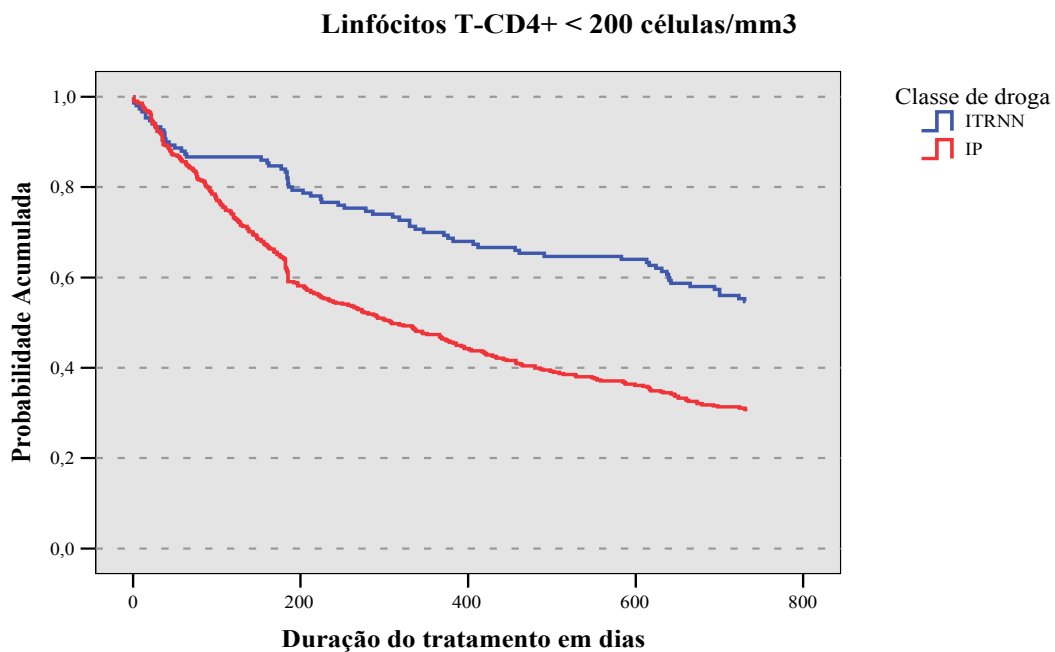


Gráfico 7 - Duração dos regimes anti-retrovirais por classe de droga em pacientes com linfócitos T-CD4+ abaixo de 200 células/mm³.

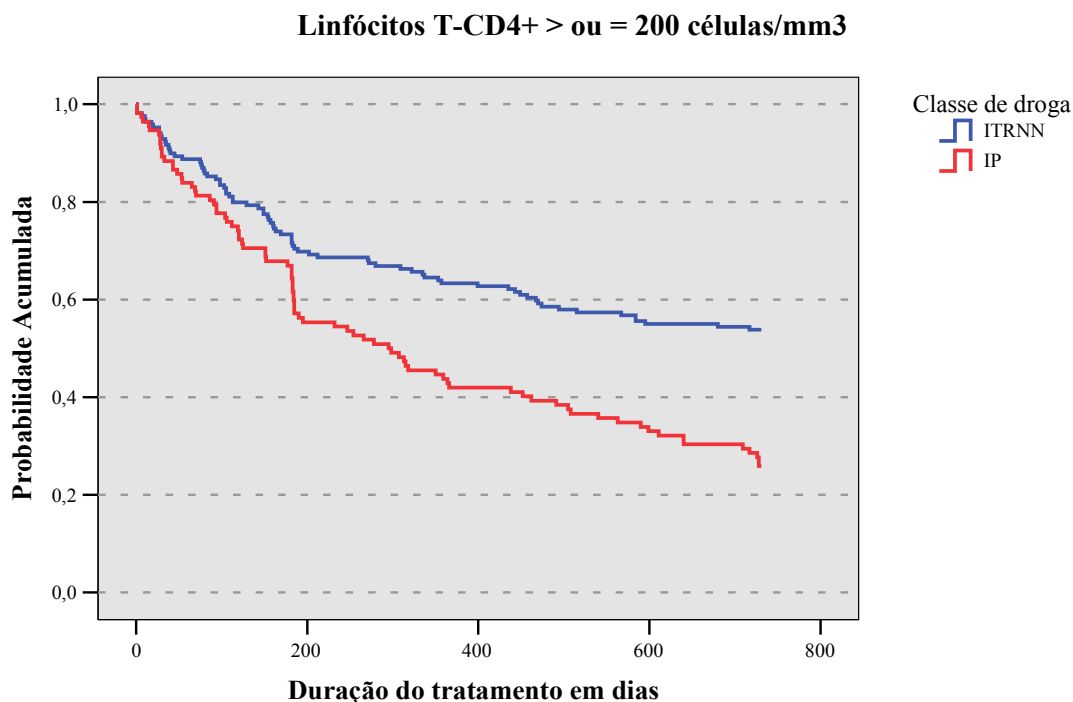


Gráfico 8 – Duração dos regimes anti-retrovirais por classe de droga em pacientes com linfócitos T-CD4+ igual ou maior 200 células/mm³.

Foi observada diferença significativa ($p < 0,001$) na comparação da duração entre os esquemas que continham ITRNN em relação aos que continham IP quando ajustados para a contagem de linfócitos T-CD4+ ao início do tratamento.

5.5.4 Análise da relação entre as combinações de ITRN e a duração do tratamento anti-retroviral das classes IP e ITRNN.

As combinações de ITRN mais frequentes foram: AZT + 3TC = 514 (58,6%), AZT + ddI = 266 (30,3%), d4T + ddI = 43 (4,9%), 3TC + d4T = 42 (4,8%). Para avaliar se existiu relação entre a combinação de ITRN e a duração do tratamento entre as diferentes classes (IP e ITRNN), foi analisada sua duração segundo as quatro combinações mais frequentes, como ilustrado nos gráficos abaixo. Nota-se que o esquema de base que continha AZT-ddI foi significativamente

mais freqüente nos pacientes em uso de regimes que continham IP, enquanto o uso da combinação AZT-3TC foi mais freqüente nos pacientes em uso de regimes que continham ITRNN (tab 8)

Tabela 8 – Comparação entre a freqüência das combinações de ITRN entre as classes IP e ITRNN

Combinações de ITRN	Classe da 3 ^a droga		TOTAL	p
	ITRNN	IP		
AZT-3TC	245 (74,5%)	269 (49,1%)	514 (58,6%)	0,00
AZT-ddI	50 (15,2%)	216 (39,4%)	266 (30,3%)	0,00
d4T-ddI	20 (6,1%)	23 (4,2%)	43 (4,9%)	0,14
3TC-d4T	13 (4,0%)	29 (5,3%)	42 (4,8%)	0,29
AZT-ddC	0	10 (1,8%)	10 (1,1%)	0,00
3TC-ddI	0	01 (0,2%)	01 (0,1%)	0,36
BASE	329	548	877	

A significância é baseada no teste exato da distribuição qui-quadrado.

Observou-se diferença significativa ($p < 0,001$) na comparação da duração entre os esquemas que continham ITRNN em relação aos esquemas que continham IP quando ajustados para a combinação AZT + 3TC. (Gráfico 9)

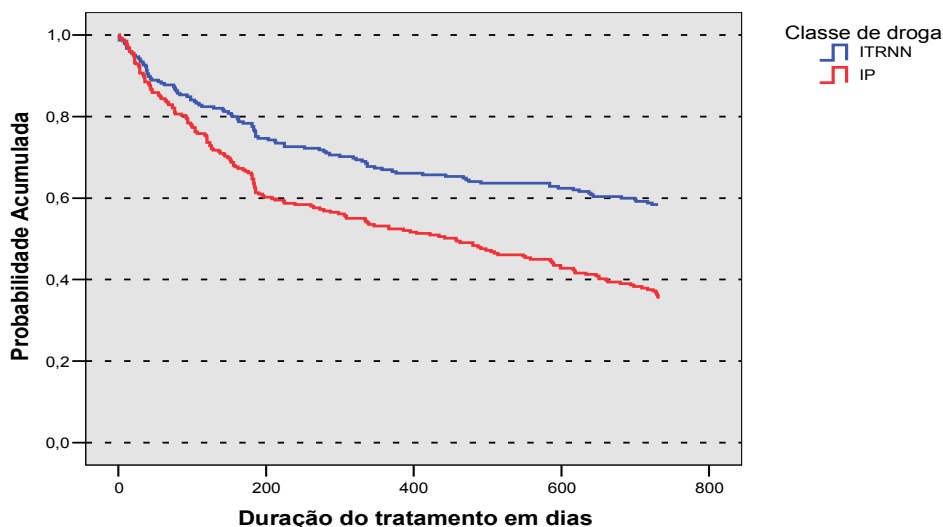


Gráfico 9 – Duração dos regimes anti-retrovirais por classe de droga com a combinação AZT + 3TC Teste global Wilcoxon (Gehan) $\chi^2=19,703$, $p < 0,001$

Não foi observada diferença significativa na comparação da duração entre as classes (IP e ITRNN) quando ajustados para a combinação 3TC + d4T (Gráfico 10)

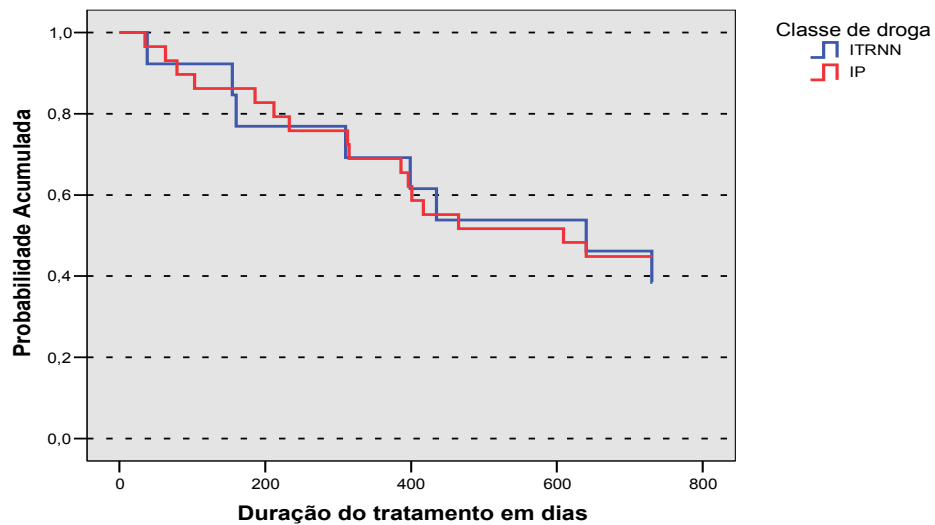


Gráfico 10 – Duração dos regimes anti-retrovirais por classe de droga com a combinação 3TC + d4T. Teste global Wilcoxon (Gehan) $\chi^2=0,013$, $p=0,91$

Foi observada diferença significativa ($p<0,05$) na comparação da duração entre os esquemas que continham ITRNN em relação aos esquemas que continham IP quando ajustados para a combinação AZT + ddI. (Gráfico 11).

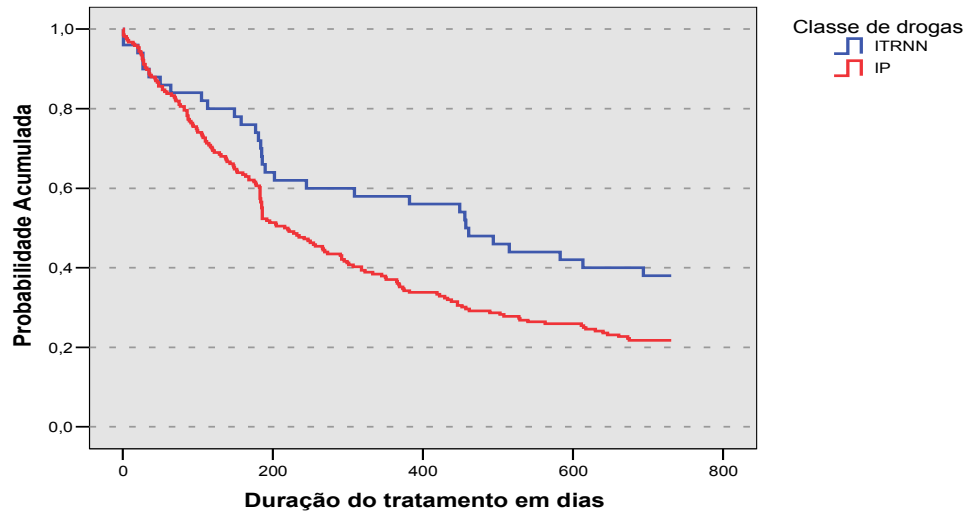


Gráfico 11– Duração dos regimes anti-retrovirais por classe de droga com a combinação AZT+ddl. Teste global Wilcoxon (Gehan) $\chi^2=5,292$, $p=0,021$

Não foi observada diferença significativa na comparação da duração entre os esquemas que continham ITRNN em relação aos esquemas que continham IP quando ajustados para a combinação d4T + ddl. (Gráfico 12)

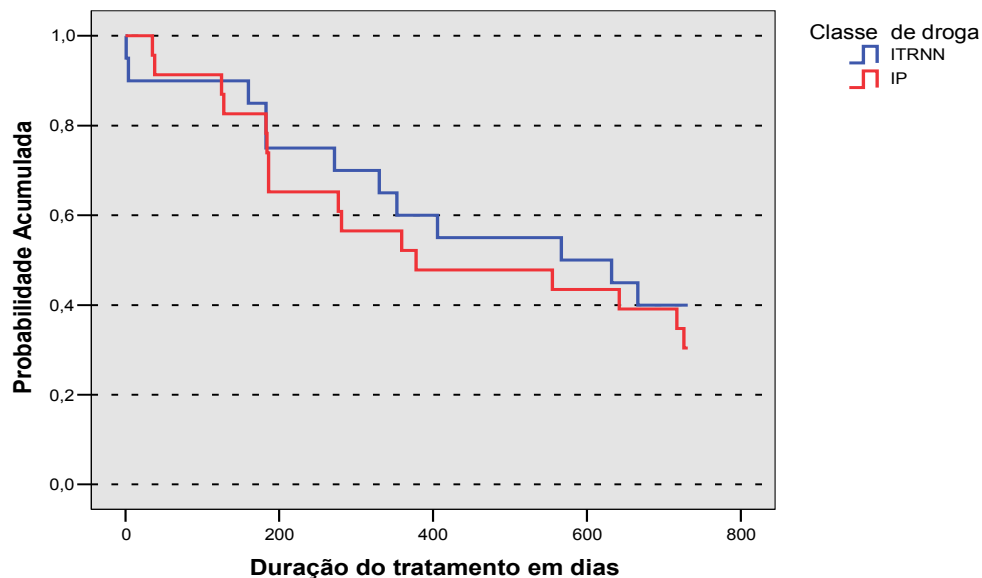


Gráfico 12– Duração dos regimes anti-retrovirais por classe de droga com a combinação d4T+ddl. Teste global Wilcoxon (Gehan) $\chi^2=0,244$, $p=0,63$

A análise deste resultado revela que para uma mesma combinação de ITRN, encontrou-se diferença significativa entre as classes ITRNN e IP, em favor da primeira.

5.6 Análise dos fatores, sócio-demográficos, epidemiológicos, clínicos e laboratoriais no início do tratamento e sua correlação com a duração do primeiro regime anti-retroviral.

5.6.1 Variáveis demográficas e laboratoriais de risco para falha do regime anti-retroviral em 24 meses.

Para avaliar o risco relativo de falha do tratamento foi aplicado o modelo de riscos proporcionais de Cox. O valor da significância da categoria de base corresponde à significância do risco da variável como um todo. Já a significância das demais categorias indica o risco em relação à categoria de base. Após a exclusão de casos com valores ausentes nas variáveis demográficas obteve-se o total de 718 casos disponíveis para esta análise, conforme ilustrado na tabela 9.

Tabela 9 - Risco relativo de interrupção do tratamento

	CATEGORIAS	N	p	EXP(B)
CD4 +	Maior ou igual a 200	245	,045	,814
	Menor que 200	473		
Sexo	Feminino	209	,080	1,228
	Masculino	509		
Escolaridad e	Analfabeto	21	,478	,788
	1.º Grau	446	,588	1,098
	2.º Grau	181	,081	,717
	Superior	70	,004	
Estado civil	Solteiro	384	,047	1,950
	Casado	228	,089	1,772
	Separado	82	,061	1,934
	Viúvo	24	,220	

Ocupação	Do lar	51	,000	2,102
	Aposentado	13	,651	,837
	Desempregado	144	,120	,820
	Ocupação geradora de	510	,000	
Faixa etária	Até 35 anos	390	,246	1,384
	De 36 a 50 anos	300	,280	1,348
	Acima de 50 anos	28	,510	

$\chi^2=69,73$; $p<0,001$ Fonte: dados da pesquisa. Notas: N é o tamanho da amostra válida.

p. é significância do teste EXP(B) é o risco proporcional para a categoria em relação a última categoria da referida variável.

Notou-se que pacientes com linfócitos T-CD4+, notou-se que pacientes com linfócitos T-CD4+ ≥ 200 células/mm³ possuem risco 19 % menor de falhar o primeiro regime anti-retroviral combinado ($\text{EXP(B)}_{\text{CD4 abaixo de 200}} - 1 = -0,81$) do que aqueles com linfócitos T-CD4+ abaixo de 200 células/mm³. Tal relação pode ser vista comparando os gráficos 13 e 14.

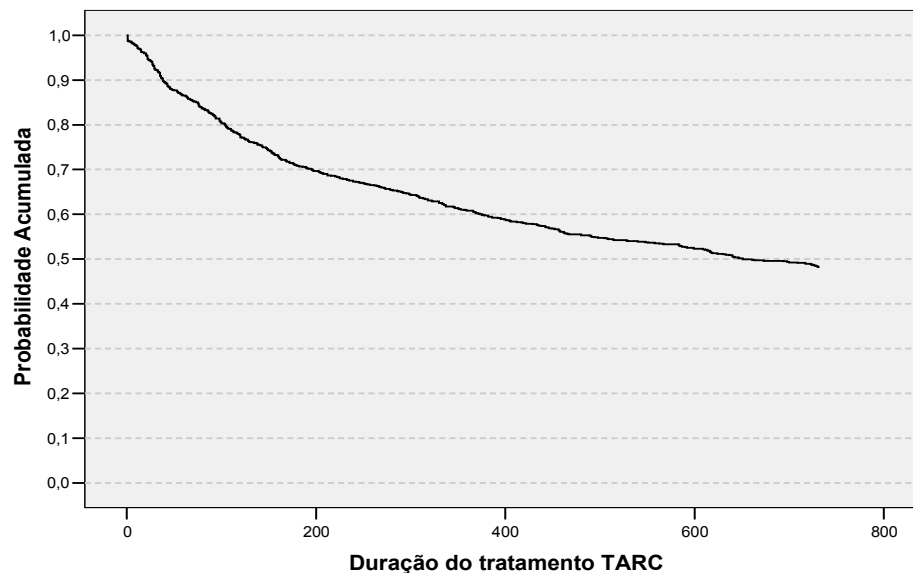


Gráfico 13 - Duração média do primeiro tratamento TARV: na média das covariáveis.

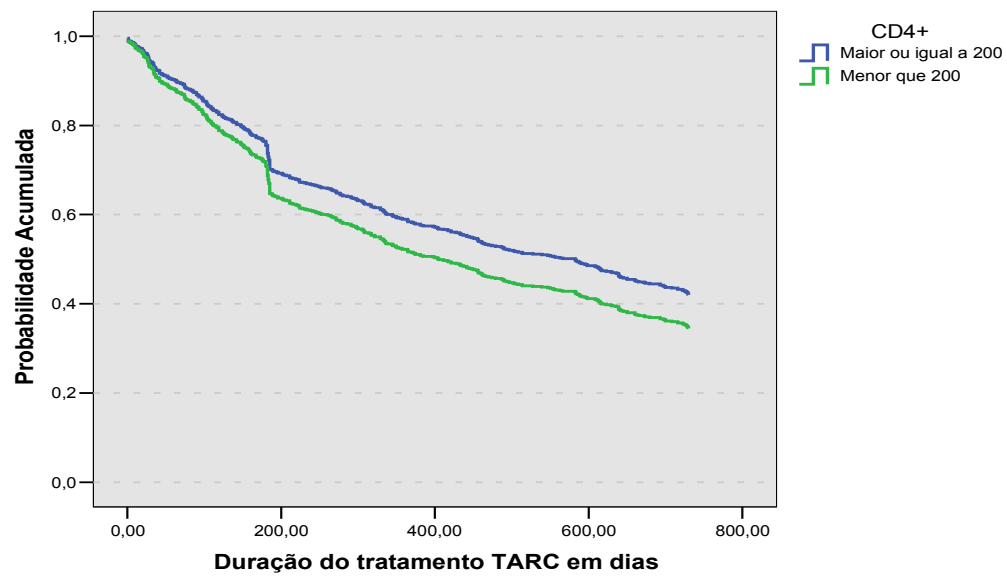


Gráfico 14 - Duração do tratamento por contagem **de linfócitos T-CD4+** no início da terapia

Não houve diferença no risco para interromper o tratamento em relação ao estado civil, ao sexo e a faixa etária.

Em relação ao grau de escolaridade observou-se um efeito global significativo da variável. Entretanto, tomando-se por base o grau superior não foi observada diferença significativa na comparação entre as categorias. Pode-se afirmar que não existem fortes evidências neste estudo de que a escolaridade tenha sido um fator relevante na duração do tratamento ao longo dos 24 meses de seguimento desta população.

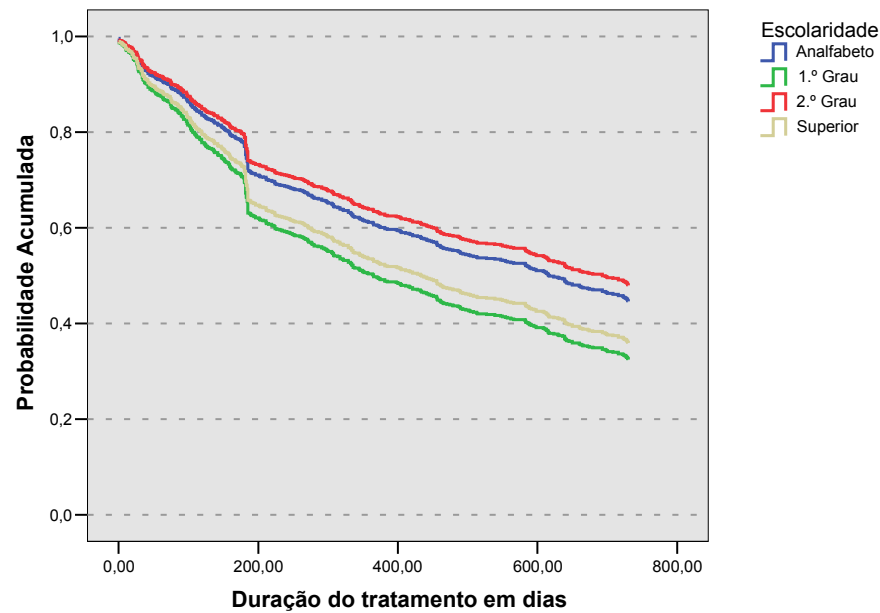


Gráfico 15 – Duração do tratamento por grau de escolaridade

Em relação à ocupação, tomando-se como base a categoria ocupação geradora de renda, a paciente do lar possui risco 110% maior de falhar o tratamento. Não houve significância na comparação com as demais categorias.

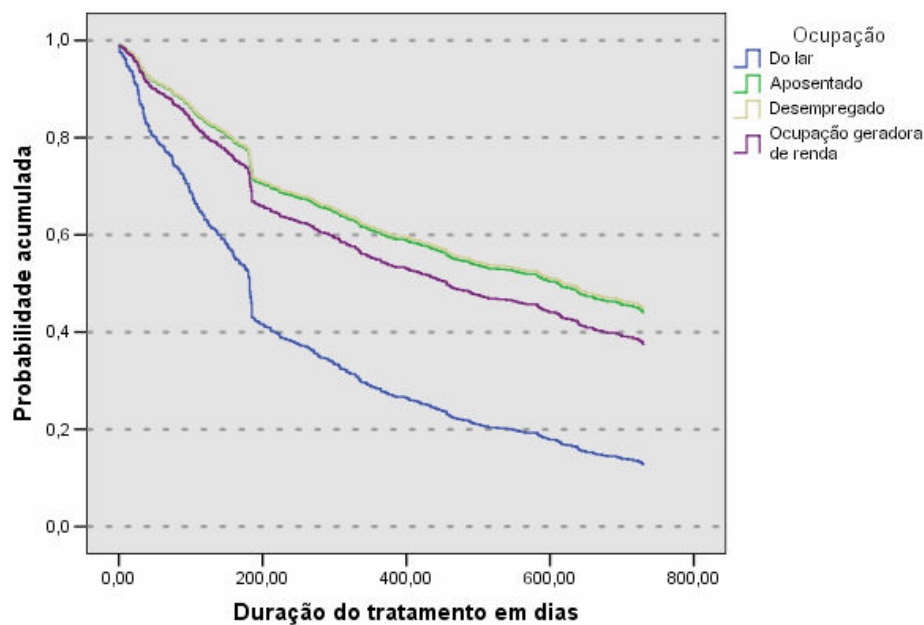


Gráfico 16 – Duração do tratamento por ocupação

O acréscimo da variável “dispensação irregular” ao modelo de riscos proporcionais de Cox não alterou os resultados anteriormente descritos, com a ressalva de que para esta análise foram perdidos dados de 117 pacientes em relação à análise anterior.

5.6.2 Análise da relação entre a carga viral pré-tratamento e a falha do primeiro regime anti-retroviral combinado.

Apenas 318 (35,7%) pacientes realizaram o exame de carga viral anteriormente ao início do tratamento. A carga viral pré- tratamento foi dividida em três categorias: até 9.999, de 10.000 a 99.999 e maior que 100.000 cópias/mL. Não houve diferença na falha do tratamento em relação à carga viral pré tratamento.

Tabela 10 – Risco de interrupção do tratamento por carga viral antes da terapia

CATEGORIAS	N	p	EXP(B)
Até 9.999 cópias/mL	36	,615	1,126
De 10000 e 99.999 cópias/mL	111	,190	,803
Acima de 100000 cópias/mL	171	,292	
Base= 318			

5.6.3 Análise da associação entre o número de consultas e a duração do primeiro regime anti-retroviral.

Tabela 11– Relação entre o número de consultas mensais e o risco de interrupção do tratamento

VARIÁVEIS	DF	p	EXP(B)
Consultas mês	1	,000	2,583
Base= 797 pacientes.			

Observa-se que o número de consultas mês foi fator de risco para falha do tratamento. Os pacientes compareceram em média a 0,72 consultas mês, ou seja, uma consulta a cada 43 dias. O risco proporcional para cada consulta acima da média é de 158%, ou seja, quem consultou em média 1,72 vezes ao mês (1 consulta a cada 17 dias (31/1,74)) tem um risco 158% maior de falhar o tratamento.

5.6.4 Análise da associação entre o relato de uso irregular de anti-retrovirais e a dispensação irregular da medicação e a falha do primeiro regime anti-retroviral.

A dispensação e o relato de uso irregular da medicação foram avaliados como medida indireta da não aderência do paciente à terapia. anti-retroviral. Foi considerado dispensação irregular da medicação quando, no intervalo avaliado, o paciente buscou quantidade insuficiente de medicação para o mínimo de 95% das doses previstas para aquele período.

Tabela 12 – Tempo mediano de duração do tratamento por relato de uso da medicação

VARIÁVEL DE CONTROLE		N	TEMPO MEDIANO	p
Uso irregular	SIM	627	264	p<0,001
	NÃO	203	730	

Base=830

Tabela 13 – Tempo mediano de duração do tratamento por dispensação da medicação

VARIÁVEL DE CONTROLE		N	TEMPO MEDIANO	p
Dispensação irregular	SIM	425	284	p<0,001
	NÃO	352	730	

Base= 777

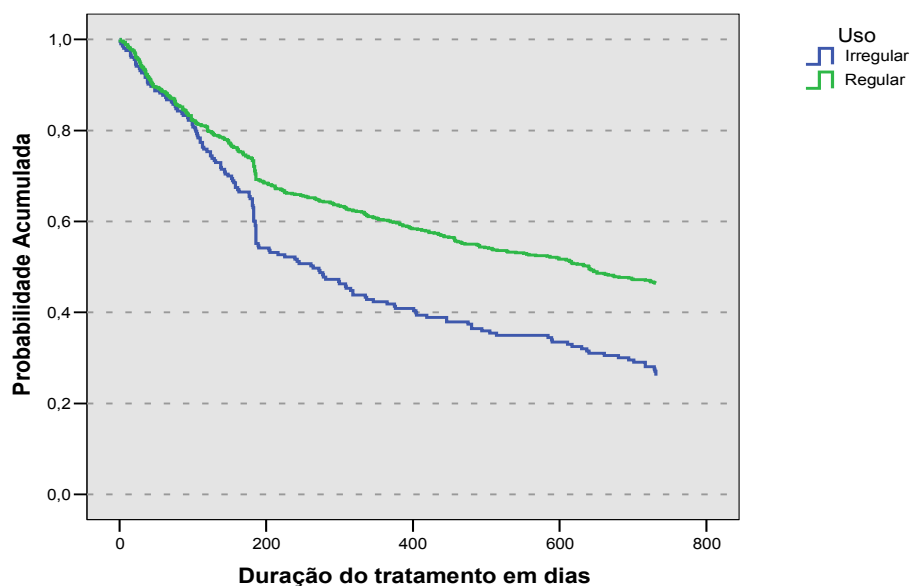


Gráfico 17 - Duração do tratamento por relato de uso da medicação
 Teste global Wilcoxon (Gehan) $\chi^2=18,930$, $p<0,001$

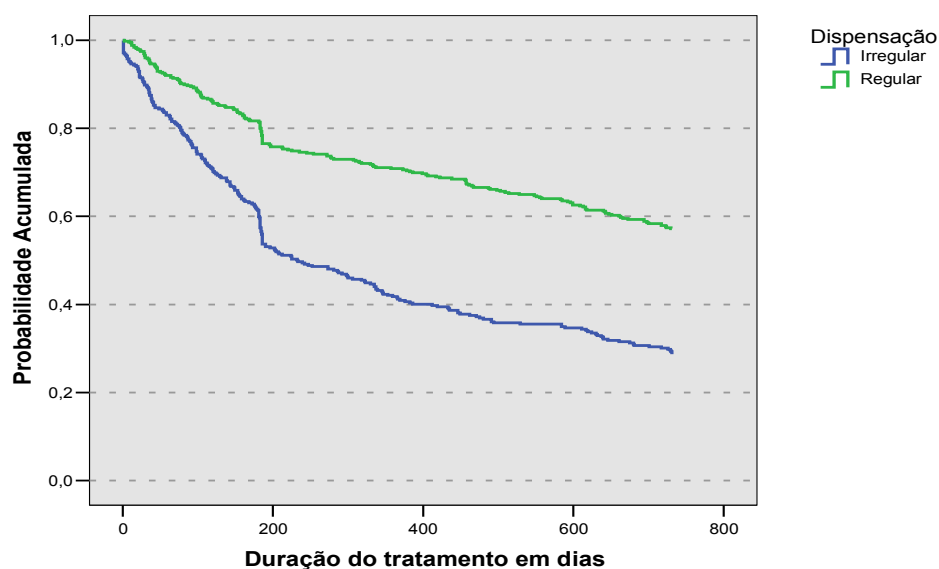


Gráfico 18 - Duração do tratamento por relato de dispensação da medicação
 Teste global Wilcoxon (Gehan) $\chi^2=70,332$, $p<0,001$

Ao observar os dois gráficos nota-se que existe diferença significativa entre a duração do tratamento, o relato de uso irregular e de dispensação irregular da medicação.

5.7 Análise do ganho médio de linfócitos T-CD4+ entre as classes IP e ITRNN

Em 348 (39%) pacientes a TARC não falhou durante os primeiros 24 meses. O ganho médio de linfócitos T-CD4+ destes pacientes foi de 263 células/mm³. Nos pacientes em uso de regimes que continham IP a contagem média de linfócitos T-CD4+ ao início do tratamento e após 24 meses foi significativamente menor. Nos pacientes com terapia eficaz após dois anos de seguimento observa-se um ganho médio de linfócitos T-CD4+ de 250 células/mm³ para os regimes que continham ITRNN e 278 células/mm³ para os regimes que continham IP, não havendo diferença significativa entre estes grupos.

Tabela 14 – Ganho médio de linfócitos T-CD4+ por classe de droga

VARIÁVEL	CLASSE DE DROGA			P
	ITRNN	IP	TOTAL	
CD4+ inicial médio	232	130	184	<0,001
CD4+ final médio	482	409	448	0,001
Ganho médio de CD4+	250	278	263	0,17

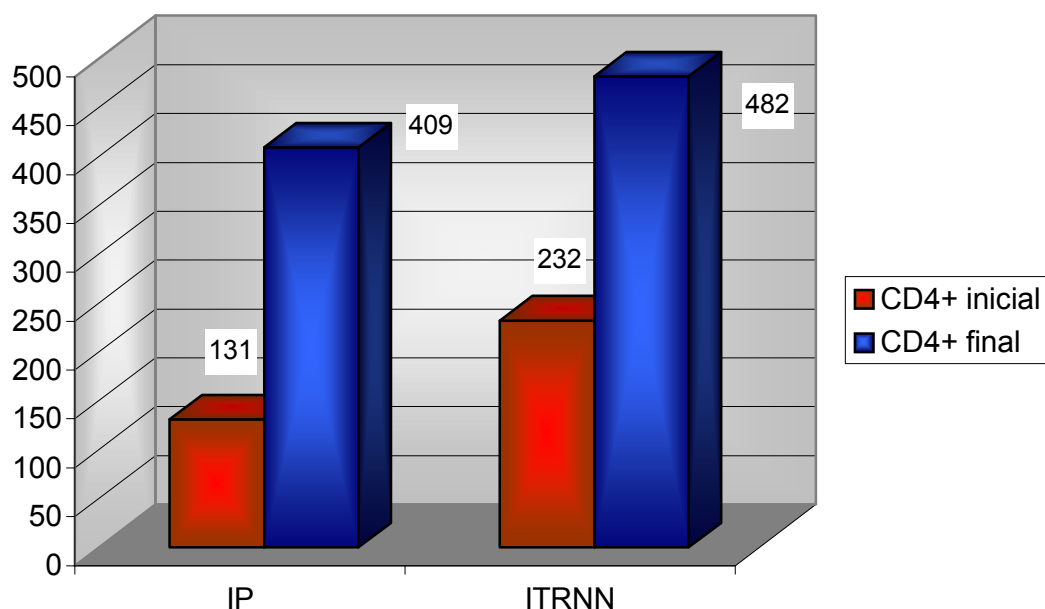


Gráfico 19 – linfócitos T-CD4+ inicial e final por classe de droga dos pacientes com terapia eficaz

5.8 Motivos da interrupção/falha do primeiro esquema anti-retroviral

5.8.1 Análise dos motivos de interrupção/falha da TARC

Em 543 pacientes houve falha do primeiro regime anti-retroviral no período estudado. Os motivos da falha e/ou interrupção dos regimes anti-retrovirais de primeira escolha estão ilustrados na tabela 15. Notou-se que a intolerância/eventos adversos foram o principal motivo para a falha do esquema (43,6), seguido pelo abandono/não aderência (21,4%) e pela falha terapêutica virológica (21,2%). Em 12 pacientes o regime anti-retroviral foi substituído para adequação do esquema, o que não foi considerado como falha na análise.

Tabela 15 – Frequência dos eventos que resultaram na interrupção ou falha do regime

Motivos de interrupção	Frequência	Percentual
Intolerância/eventos adversos	237	43,6
Abandono/não aderência	97	21,4
Falha terapêutica virológica	96	21,2
Falha terapêutica imunológica	21	3,9
Falha terapêutica clínica	11	2
Óbito	6	1,1
Outros	2	0,4
Ignorados	61	11,2
Total	543	

5.8.2 Análise dos motivos de interrupção da TARC nas classes IP e ITRNN.

Em relação às classes de drogas avaliadas, notou-se diferença significativa entre os motivos da interrupção do esquema, principalmente em relação à falha terapêutica imunológica, com maior percentagem para os pacientes em uso de ITRNN e em relação aos eventos adversos, com maior percentagem para os pacientes em uso de regimes que continham IP, como ilustrado na tabela 16. Em 11 pacientes no grupo dos IP e 1 paciente no grupo dos ITRNN o regime anti-retroviral foi interrompido para adequação do esquema.

Tabela 16 - Motivos de falha/ interrupção do esquema nas classes IP e ITRNN

Motivos de interrupção	ITRNN	IP	Total	SIG
Abandono/não adesão	33 (24%)	62 (18%)	95 (21%)	0,069
Falha Teraupética virológica	30 (22%)	66 (20%)	96 (21,2%)	0,252
Falha Teraupética imunológica	11 (08%)	08(02%)	19 (4,2%)	0,005
Falha Teraupética clínica	06 (04%)	05 (01%)	11 (2,4%)	0,056
Óbito	0	05 (01%)	5 (1%)	0,192
Intolerância/eventos adversos	54 (39%)	181(54%)	235 (49,5%)	0,012
Outros	02 (01%)	(0)	0% (0,4)	
BASE	137	338	475	

A significância é baseada no teste exato da distribuição qui-quadrado

5.8.3 Análise das drogas suspeitas de causarem intolerância que levou a interrupção do primeiro regime anti-retroviral.

Foi observado que 237 regimes foram interrompidos devido à intolerância/eventos adversos. A droga menos tolerada foi o RTV, responsável por 28% das mudanças de regime terapêutico, seguido pelo AZT (19%) e pelo ddI (18%). A interrupção do regime anti-retroviral inicial pode ter sido provocada por mais de uma droga.

Tabela 17 – Frequência das drogas suspeitas de causarem intolerância que levou a interrupção do primeiro regime anti-retroviral

DROGA ANTI-RETROVIRAL	FREQÜÊNCIA	PERCENTUAL
RTV	67	28%
AZT	45	19%
ddI	42	18%
IDV	30	13%
NFV	28	12%
EFV	26	11%
NVP	8	3%
d4T	5	2%
SQV	2	1%
LPV	1	0%
SEM INFORMAÇÃO	6	3%
TOTAL	237	100%

5.8.4 Análise dos eventos adversos mais frequentemente relatados

Entre os eventos adversos que levaram a interrupção do primeiro regime anti-retroviral a intolerância gastrointestinal foi responsável em 61% dos casos, seguida pela anemia (20%) e pelas alterações neuropsiquiátricas (9%).

Tabela 18 – Frequência dos eventos adversos

EVENTO ADVERSO	FREQUÊNCIA	PERCENTUAL
Intolerância gastrointestinal	121	61%
Anemia	40	20%
Alterações neuropsiquiátricas	17	9%
Farmacodermia	15	8%
Hepatite	10	5%
Reação de hipersensibilidade	9	5%
Neuropatia periférica	7	4%
Pancreatite aguda	6	3%
Nefrolitíase	6	3%
Dislipidemia	4	2%
Lipoatrofia	4	2%
Hiperlactemia	3	2%
Acúmulo de gordura central	3	2%
Acidose láctica	3	2%
Sem informação	37	19%
TOTAL	237	100%

5.9 Duração e os motivos de interrupção/falha dos regimes que continham EFV e NVP

5.9.1 Comparação da duração dos esquemas que continham EFV e NVP

Devido a maior duração encontrada nos regimes que continham ITRNN em relação aos regimes que continham IP, analisamos a eficácia das drogas que compõem a classe dos ITRNN: efavirenz (EFV) e nevirapina (NVP).

Tabela 19 – Duração do tratamento por tipo de droga

INTERVALO	EFV	NVP
Início	250 (100%)	79 (100%)
Até 6 meses	200 (80%)	53 (67%)
Mais de 6 e menos 12 meses	185 (74%)	47 (59%)
Mais de 12 e menos 18 meses	175 (70%)	43 (54%)
Mais de 18 e menos 24 meses	168 (67%)	35 (44%)
MEDIANA EM DIAS	730	455

Teste global Wilcoxon (Gehan) $\chi^2=12,382$, $p<0,001$.

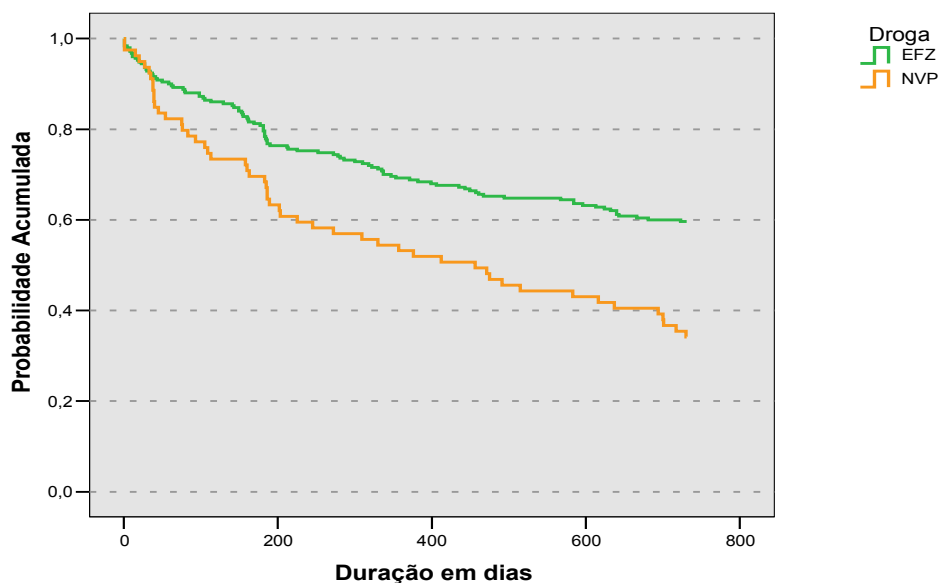


Gráfico 20- Duração do tratamento por tipo de droga: EFV e NVP.

Teste global Wilcoxon (Gehan) $\chi^2=10,52$, $p<0,001$.

Notou-se diferença significativa na duração do esquema entre as duas drogas avaliadas ($p<0,001$).

5.9.2 Comparação dos motivos de troca entre o EFV e NVP.

Apesar da diferença significativa da duração do primeiro regime entre o EFV e a NVP, não

foi observada diferença significativa na comparação dos motivos que levaram a falha/interrupção do tratamento.

Tabela 20 -Comparação dos motivos da falha/interrupção do tratamento por tipo de droga

MOTIVOS	DROGA		TOTAL	SIG
	EFV	NVP		
Abandono/não adesão	22 (23%)	11 (26%)	33 (24%)	0,392
Falha Teraupética virológica	19 (0,2%)	11 (26%)	30 (24%)	0,247
Falha Teraupética imunológica	05 (05%)	06 (14%)	11 (8%)	0,070
Falha Teraupética clínica	05 (05%)	01 (02%)	06 (4%)	0,416
Intolerância/eventos adversos	41 (43%)	13 (31%)	54 (39%)	0,153
Outros	02 (02%)	(0)	02 (2%)	
BASE	95	42	137	

A significância é baseada no teste exato da distribuição qui-quadrado.

5.10 Relação entre a duração e impacto do primeiro esquema anti-retroviral combinado e a mortalidade secundária a infecção pelo HIV na população estudada.

Até o final do ano de 2006, 69 pacientes haviam falecido, 728 permaneciam vivos e não havia informação sobre 94 pacientes, como ilustrado na tabela 21. Foi demonstrado risco 3,9 vezes maior de morrer para os pacientes que interromperam o tratamento nos primeiros dois anos de seguimento ($p < 0,001$).

Tabela 21- Relação entre duração do primeiro regime e óbito até o ano de 2006

Duração	N	Não- óbito	Óbito	p
< 24 meses	411	396 (96%)	15 (4%)	<0,001
≥ 24 meses	386	332 (87%)	54(13%)	
TOTAL	797	728 (91%)	69 (9%)	

Existe uma relação de dependência entre as variáveis $\chi^2=19,966$;
Risco de óbito no caso de abandono (EXP[B])= 3,90.

6. Discussão

Com a evolução do conhecimento sobre a infecção pelo HIV/SIDA, a terapia combinada tornou-se mandatória, mostrando-se eficaz em evitar ou diminuir o dano imunológico e reduzir a probabilidade de que infecções oportunistas e neoplasias causem morbidade e mortalidade (19, 23, 24, 28, 68, 86). O primeiro regime anti-retroviral deve ser potente e durável e ao mesmo tempo permitir sucesso no regime de resgate caso venha a falhar (23,46). Vários estudos têm avaliado a duração e eficácia do primeiro regime anti-retroviral (40, 55, 56, 63, 87). Encontrar o melhor regime para o tratamento anti-retroviral inicial é uma das estratégias para aumentar o tempo e a qualidade de vida de PVHA (58). O presente estudo propõe contribuir com a investigação da eficácia e duração do primeiro regime anti-retroviral combinado em coorte de pacientes atendidos no CTR-DIP. Neste estudo houve seguimento da população por período máximo de 24 meses após o início da terapia, para permitir melhor avaliação do primeiro regime. Além disso, a terapia foi avaliada em pacientes virgens de tratamento para minimizar os efeitos de confusão associados à exposição prévia aos anti-retrovirais (56).

As características sócio-demográficas da população avaliada são condizentes com as características brasileiras no que diz respeito aos pacientes portadores de SIDA (2). Notou-se o predomínio de pessoas do sexo masculino, da cor/raça branca, jovens, solteiros e com baixo grau de escolaridade. A proporção entre homens e mulheres (2,3:1) foi superior a encontrada no Brasil (1,5:1), o que pode ser explicado pela incidência crescente da infecção entre as mulheres nos últimos anos, visto que a maioria da população estudada iniciou o tratamento entre 1997 e 2003 (2). Para fim de análise a escolaridade foi considerada como indicador do nível socioeconômico dos indivíduos, por mostrar-se parâmetro mais estável ao longo da vida (3, 9, 88). Além disso, somente 3% dos pacientes não informaram o grau de escolaridade. As características sócio-demográficas foram semelhantes entre os pacientes em uso de IP ou ITRNN.

Em relação à forma de exposição a infecção pelo HIV os resultados se assemelham aos obtidos na população brasileira, com predomínio do risco sexual de infecção e aumento da categoria de transmissão heterossexual, refletindo novamente a incidência crescente da infecção entre as mulheres. Notou-se, entretanto, maior proporção de homens que se declararam heterossexuais (53,3%) em relação ao descrito no Brasil (28,3%) (2). Esta diferença pode ser atribuída à dificuldade, por parte de alguns homens, em revelar a sua real atividade sexual. Notou-se menor número de pacientes com relato de uso de drogas endovenosas (4%). De fato, os dados brasileiros indicam que o uso de drogas endovenosas foi a forma de exposição em 14,4% das PVHA, sendo a maioria dos casos pertencentes a região Sul do país, tendo a região Sudeste um menor índice de contaminação por esta via(2). O relato de hemotransfusão foi dez vezes maior que o descrito no Brasil (2). Todas as pessoas que relataram passado de hemotransfusão possuíam, entretanto, risco sexual de contrair a infecção, sendo impossível atribuir à hemotransfusão a provável forma de contaminação. Não houve diferença significativa entre a forma de exposição à infecção pelo HIV, na comparação entre os pacientes em uso de regimes contendo IP versus ITRNN.

A terapia combinada usada como primeiro regime anti-retroviral foi avaliada durante período de 11 anos, considerando-se o tempo final de avaliação dos pacientes (dois anos após o início da terapia). No período avaliado 61,5% dos pacientes fizeram uso de esquemas contendo IP, sendo seu uso preferencial até 2002, com aumento progressivo do uso de regimes contendo ITRNN desde então. Entre 1997 e 1999 a combinação AZT-ddI-RTV foi o esquema preferencial. Apesar da recomendação para uso preferencial de IDV, o uso de regimes contendo RTV se justifica pelo atraso na disponibilização do IDV no SUS, ocorrido neste período. Em 2000 notou-se queda acentuada do seu uso, não sendo mais prescrito na terapia inicial a partir do segundo

semestre de 2001. Entre a classe dos IP o medicamento mais prescrito foi o NFV, correspondendo a 33,6% das prescrições de IP e 20,9% das prescrições da população estudada. A partir de 2000 nota-se aumento constante do uso de ITRNN como primeiro esquema, preferencialmente o EFV, sendo a combinação AZT-3TC-EFV (21,3%) o regime mais prescrito neste estudo. Foi observado que no momento da introdução do primeiro regime anti-retroviral, 65,3% (582) dos pacientes se encontravam com a contagem de linfócitos T-CD4+ abaixo de 200 células/mm³ e 31% (266) havia apresentado doença definidora de SIDA. Na comparação entre as classes de drogas foi observada no início do tratamento diferença significativa em relação à contagem de linfócitos T-CD4+. Foi demonstrada maior proporção do uso de IP em pacientes com linfócitos T-CD4+ abaixo de 200 células/mm³, o que possivelmente é reflexo da recomendação da terapia tríplice (com uso preferencial de IP) em pacientes com doença avançada, vigente no início do período estudado (15, 77-83). As mudanças da terapia anti-retroviral observadas ao longo do tempo corresponderam às modificações nas recomendações para o tratamento em adultos e adolescentes infectados pelo HIV no Brasil, apresentadas sob a forma de consensos, como descrito anteriormente (15, 77-83).

Ao final de 6 meses 69% dos pacientes permaneceram em uso do primeiro esquema anti-retroviral combinado, 54% aos 12 meses, 48% aos 18 meses e 39% aos 24 meses. A contagem de linfócitos T-CD4+ abaixo de 200 células/mm³ e a ocupação do lar foram fatores de risco na análise multivariada para falha e/ou interrupção do tratamento. Não foi observada diferença na duração do tratamento em relação ao sexo, estado civil e faixa etária. A escolaridade possui efeito global significativo, sem diferença no risco de interrupção entre as categorias, o que pode ser consequência do pequeno número de pessoas com os graus de escolaridade analfabeto e superior. Não existiram fortes evidências de que a escolaridade tenha sido um fator relevante na duração

do tratamento neste estudo. Em relação à ocupação, a paciente do lar possuiu risco 110% maior de falhar o tratamento em relação aos pacientes com ocupação geradora de renda. A ocupação do lar correspondeu a pequeno número de pacientes (n=51) o que pode ter influenciado o resultado. Isto inviabilizou novas análises a fim de caracterizar melhor esta subpopulação e buscar explicação para este resultado.

Este estudo não teve como objetivo avaliar influência da aderência na duração da TARC. A não aderência, entretanto, foi mensurada de forma indireta, através da sua análise no prontuário médico e da avaliação da dispensação dos anti-retrovirais na farmácia do CTR-DIP. Notou-se correlação significativa, em análise univariada, entre estas variáveis e a menor duração do primeiro esquema anti-retroviral. Apesar das duas medidas terem demonstrado alta associação com a falha da TARC, notou-se que a dispensação irregular é um marcador mais fiel de falha do regime inicial, em especial nos primeiros meses de tratamento. Esta diferença supõe que alguns pacientes omitem ou negam o uso irregular da medicação para o seu médico assistente. Uma limitação desta análise é o fato de não ser possível assegurar que o paciente que busca a medicação regularmente na farmácia faz seu uso regular, como foi demonstrado em estudo anterior realizado no CTR-DIP (64). A dispensação irregular da medicação permaneceu como fator de risco para falha do tratamento na análise multivariada, quando esta variável foi acrescentada ao modelo de riscos proporcionais de Cox. Não houve mudança em relação aos resultados anteriormente descritos, com a ressalva de que para esta análise foram perdidos dados de 117 pacientes. Na análise dos motivos abandono/não aderência que levaram a falha do regime não houve diferença entre as classes de drogas IP e ITRNN.

A contagem da carga viral anterior ao início da terapia, em análise univariada, não foi fator de risco para a interrupção do tratamento. Dorrucci e colaboradores observaram que a carga viral elevada ao início do tratamento foi fator de risco para a interrupção do tratamento (87). O' Brien

e colaboradores observaram, em coorte retrospectiva de pacientes em uso de TARC, que a CV acima de 4 log foi fator de risco para interrupção do tratamento por evento adverso (89). Esta análise, no presente estudo, foi prejudicada pelo pequeno número de pacientes que realizaram este exame, dificultando a generalização dos resultados e a comparação com outros estudos.

Entre os oito esquemas mais freqüentes a combinação AZT + 3TC + EFV apresentou duração maior, que foi confirmada na comparação par a par. Na comparação entre as principais classes terapêuticas, notou-se falha menor para a classe dos ITRNN, em todos os intervalos de tempo. Sabe-se que vários fatores podem influenciar este resultado. Os grupos foram semelhantes em relação às características sócio-demográficas, porém os pacientes no início do tratamento em uso de regimes que continham IP possuíam contagem de linfócitos T-CD4+ menor do que os que usavam ITRNN (73% x 27%, $p < 0,001$). Esta condição está associada ao maior risco para falha do tratamento independente da terapia em uso (27, 44, 50). Para verificar se o resultado obtido poderia ser atribuído a diferença na contagem inicial de linfócitos T-CD4+ entre as classes. Foi analisada a duração do tratamento para a mesma categoria de linfócitos T-CD4+. Os regimes que continham IP possuíam menor duração do tratamento independente da contagem de linfócitos T-CD4+ inicial. O'Brien e colaboradores observaram, em coorte retrospectiva de pacientes em uso de TARC, que linfócitos T-CD4+ inferiores a 200 células/mm³ ao início do tratamento foi fator de risco para a interrupção do tratamento por evento adverso (89).

As combinações de ITRN que compõem o regime são freqüentemente responsáveis pela falência do esquema anti-retroviral e vários eventos adversos foram documentados com o uso de ITRN (15). As combinações de ITRN mais freqüentes na população estudada foram: AZT+3TC (58,6%), AZT + ddI (30,3%) , d4T + ddI (4,9%) e 3TC + d4T (4,8%). O esquema de base que continha AZT-ddI foi significativamente mais freqüente nos pacientes em uso de regimes que continham IP, enquanto o uso da combinação AZT-3TC foi mais freqüente nos pacientes em uso

de regimes que continham ITRNN. Esta correlação era esperada, visto que acompanha a evolução das recomendações para tratamento no Brasil e o avanço do conhecimento sobre os principais eventos adversos desta classe de drogas (43). Para avaliar se existiu correlação entre a combinação de ITRN e a duração do tratamento entre as classes IP e ITRNN, a duração dos regimes foi analisada segundo as quatro combinações de ITRN mais frequentes. Foi observada diferença na duração do regime inicial na comparação entre IP e ITRNN, quando ajustada para as combinações 3TC +AZT e AZT +ddI. Pode-se afirmar que a diferença na duração do tratamento entre as classes IP e ITRNN ocorre independente da combinação de ITRN do regime (15, 77-83).

Em 543 pacientes houve falha da TARC no período avaliado. A intolerância/eventos adversos foram o principal motivo para a falha do esquema, seguido pelo abandono/não aderência e pela falha terapêutica virológica. Notou-se diferença significativa entre os motivos da interrupção da TARC, na comparação entre as classes de drogas (IP e ITRNN), com maior porcentagem de intolerância/eventos adversos para os pacientes em uso de IP e de falha imunológica para os pacientes em uso de ITRNN. Conforme esperado, em relação à falha terapêutica notou-se proporção maior de falha virológica, seguida pela imunológica e pela clínica, como descrito vários estudos (24, 27, 37,48). O intervalo entre elas pode ser de meses ou anos, o que explica, em muitos casos, elevação da carga viral, sem queda concomitante da contagem de linfócitos T-CD4+ (15).

Foi observado que a droga menos tolerada foi o RTV, sendo responsável por 28% das mudanças de regime devido a intolerância, seguido pelo AZT (19%) e pelo ddI (18%). A intolerância gastrointestinal ao RTV, expressa por náuseas, vômitos, diarreia, flatulência, alteração do paladar e anorexia está bem documentada (43). Na população estudada 151 pacientes fizeram uso de RTV como único inibidor de protease. O uso do RTV atualmente só é

recomendado em pequenas doses como adjuvante farmacológico, visto que o seu uso isolado apresenta menor eficácia e maior frequência de eventos adversos (43,89). A mielossupressão causada pelo AZT, levando principalmente a anemia e a neutropenia, está bem descrita na literatura (38). O AZT, entretanto, permanece como droga de escolha para o regime inicial, devido a larga experiência com o seu uso e sua comprovada potência anti-retroviral (15). O ddI e o d4T além da intolerância gastrointestinal e da esteatose hepática, podem provocar eventos adversos graves como pancreatite, acidose láctica e neuropatia periférica e também estão associados à atrofia do tecido subcutâneo nas extremidades do corpo. A combinação ddI e d4T potencializa estes eventos e deve ser evitada (43). Atualmente ambos são proscritos para uso no regime inicial, salvo em raras exceções (90,91). Vários eventos adversos são comuns a toda a classe de anti-retrovirais, limitando as opções futuras de regimes anti-retrovirais (37, 43, 88).

Alguns estudos observacionais corroboram os resultados encontrados. O' Brien e colaboradores, em coorte retrospectiva de 345 pacientes, observaram após seguimento médio de 8,1 meses, que 61% dos pacientes interromperam a TARC inicial, com probabilidade cumulativa de 51% de interromper o tratamento após um ano de seguimento. Os regimes estudados foram AZT + 3TC + NFV (39%), d4T + 3TC + NFV (22%), AZT + 3TC + EFV (18%), d4T + 3TC + EFV (18%), AZT + 3TC + IDV (5%), d4T + 3TC + IDV (4%). Os eventos adversos foram a principal causa de interrupção do tratamento (24%), sendo o mais comum a intolerância gastrointestinal. A falha terapêutica foi o motivo da interrupção do tratamento em 12% dos pacientes (89). Os regimes acima relacionados corresponderam a 43,5% das prescrições neste estudo, no qual foi observado duração média semelhante após um ano de seguimento (54%). Ao final de dois anos obteve-se 43,5% de falha do esquema devido a eventos adversos/intolerância, sendo o evento mais observado a intolerância gastrointestinal. A falha terapêutica foi neste

estudo o motivo de interrupção em 21,2% dos pacientes, proporção superior a descrita acima, provavelmente devido ao maior tempo de seguimento (24 meses). Medeiros e colaboradores, avaliaram a duração e eficácia do primeiro regime anti-retroviral em 120 pacientes, 29% deles em terapia dupla, que iniciaram o tratamento entre 1996 e 2000 (84). Foi observada duração média do primeiro regime anti-retroviral de 14,1 meses, sendo a intolerância a principal causa de interrupção do tratamento (25%). Dos 35 pacientes que apresentaram falha ou interrupção do regime com três drogas, 21 interromperam o tratamento devido a abandono ou intolerância enquanto nos pacientes em terapia dupla a falha terapêutica foi responsável pela interrupção no tratamento em 16 dos 23 pacientes que falharam ou interromperam o tratamento (84). Este estudo difere do estudo acima por avaliar a duração do tratamento em número maior de pacientes por tempo maior de seguimento. Além disso, só foram avaliados pacientes em uso de terapia combinada altamente potente. Em ambos os estudos o principal motivo de interrupção do regime foi a intolerância aos anti-retrovirais. Brito e colaboradores, através de estudo observacional de 498 pacientes em uso de terapia anti-retroviral, no Estado do Rio Grande do Norte, observaram que 36% dos pacientes interromperam o regime anti-retroviral nos primeiros seis meses de tratamento. Não foi encontrada associação com as variáveis sexo, categoria de exposição semelhante ao encontrado neste estudo. Entretanto, o autor não observou correlação entre a contagem de linfócitos T-CD4+ o tipo de esquema anti-retroviral com a interrupção do esquema. Houve associação significativa com o uso de drogas endovenosas, tratamento psiquiátrico, baixo grau de escolaridade e idade de 25 a 34 anos (92). Dorrucci e colaboradores avaliaram o uso de terapia combinada como primeiro esquema, iniciada entre 1997 e 2000, para comparar a probabilidade de interromper o tratamento entre os pacientes em uso de IP e de ITRNN. O tempo médio de seguimento dos pacientes foi de 9,7 meses. A maioria dos pacientes fez uso de regimes que continham IP (85,4%). A duração média do seguimento foi de 11 e 5,6

meses para os pacientes em uso de IP e de ITRNN, respectivamente. No período deste estudo 857 pacientes interromperam o primeiro regime anti-retroviral, sendo 777 (45,5%) em uso de IP e 80 (27,3%) de ITRNN. A toxicidade foi a causa da interrupção em 42,7% dos pacientes, seguido pela falha terapêutica (28,5%) e a não aderência (23%). Estes resultados se assemelharam aos obtidos neste estudo. A probabilidade cumulativa de interromper o tratamento após um ano, entretanto, foi inferior (37,5%) e não houve diferença significativa entre o tempo para interrupção entre as classes de drogas considerando todos os motivos. Em relação a falha terapêutica houve uma tendência de menor falha para o grupo dos ITRNN, sem significância estatística, ao contrário do observado neste estudo (87).

Alguns ensaios clínicos foram realizados recentemente para comparar a duração e eficácia do primeiro regime anti-retroviral. Staszewski e colaboradores, compararam o esquema AZT/3TC + EFV com AZT/3TC + IDV em pacientes infectados pelo HIV-1 virgens de tratamento. Foi observada maior tolerabilidade e melhor resposta viral nos pacientes em uso de regime contendo EFV, após seguimento médio de 48 semanas (93). Entretanto encontrou maior aumento na contagem de linfócitos T-CD4+ nos pacientes em uso de EFV, ao contrário do encontrado neste estudo. Três grandes estudos clínicos randomizados foram iniciados entre 1998 e 1999, para avaliar a eficácia e segurança das diferentes estratégias de tratamento inicial anti-retroviral, como descrito anteriormente. Todos os três estudos mostraram aumentos similares na contagem de linfócitos T-CD4+ durante o seguimento nos grupos em estudo e maior supressão viral no grupo em uso de ITRNN (10,46,118). Bartlett e colaboradores, através da metanálise de 53 ensaios clínicos, realizados entre 1994 e julho de 2004, envolvendo 14.264 pacientes, observaram porcentagem significativamente maior de CV plasmática do HIV inferior a 50

cópias/mL na 48ª semana nos regimes contendo IP/r (inibidores da protease reforçados com ritonavir) e nos regimes contendo ITRNN do que nos regimes contendo IP sem reforço (55).

Em 348 (39%) pacientes não houve falha do regime anti-retroviral inicial nos primeiros 24 meses de terapia. Os pacientes em uso de regimes contendo IP iniciaram o tratamento com linfócitos T-CD4+ médio menor. Não houve, entretanto, diferença estatística no ganho médio de linfócitos T-CD4+ entre os pacientes que recebiam IP ou ITRNN. Frield e colaboradores, após a avaliação de 272 pacientes virgens de tratamento, entre 1999 e 2000, observaram que os pacientes em uso de regime inicial contendo IP possuíam linfócitos T-CD4+ inicial menor e maior proporção de doença definidora de SIDA do que os pacientes em uso de regime contendo EFV. Houve maior ganho de linfócitos T-CD4+ entre os pacientes em uso de IP, sem diferença estatística (63). Lucas e colaboradores, compararam a eficácia de regimes contendo IP sem reforço, SQV/r ou EFV, usados como regime inicial, entre 1996 e 2000. O grupo em uso de regimes contendo EFV mostrou maior proporção de pacientes com CV indetectável e com supressão viral duradoura (CV indetectável por pelo menos seis meses consecutivos). O aumento médio de linfócitos T-CD4+ foi similar nos três grupos avaliados (94), como descrito neste estudo. Bartlett e colaboradores, através da metanálise de 53 ensaios clínicos, observaram aumento médio de 179 linfócitos T-CD4+, sendo maior no grupo contendo IP/r (200 células/mm³) em comparação aos ITRNN e IP não reforçado, na 48ª semana de acompanhamento (55). Entre os pacientes avaliados neste estudo, apenas sete pacientes fizeram uso de LPV/r, 32 de SQV/r e 46 de IDV/r, não permitindo comparação da duração e eficácia dos IP/r. São esperados melhores resultados em ensaios clínicos em relação aos estudos observacionais (59).

O paciente que consultou em média 1,72 vezes (uma consulta acima da média da população estudada) ao mês, ou uma consulta a cada 17 dias (31/1,74), apresentou risco 158 % maior de

falhar o tratamento. Kleeberger e colaboradores demonstraram que a ausência de visita recente do paciente (refletindo a baixa aderência ao serviço) é variável independente determinante de baixa aderência ao tratamento em avaliação por dois anos consecutivos (68). O resultado oposto, encontrado na população estudada, pode ser explicado pela demanda por maior número de consultas para o paciente com intercorrências. Os eventos adversos da terapia anti-retroviral e as infecções oportunistas demandam visitas frequentes ao serviço, enquanto são motivos de interrupção do tratamento anti-retroviral. No estudo atual houve maior número de falha no tratamento devido a intolerância/ eventos adversos do que a não aderência ao tratamento.

Devido a maior duração e ao menor índice de falha encontrados nos regimes que continham ITRNN, foram analisamos a eficácia das drogas desta classe: efavirenz (EFV) e nevirapina (NVP). Notou-se diferença significativa na duração do esquema entre as duas drogas avaliadas. O resultado encontrado difere da literatura. O estudo 2NN foi o maior estudo realizado até agora para comparação entre EFV e NVP (54). Consistiu em ensaio clínico randomizado aberto, multicêntrico, para comparar, entre outros objetivos a segurança e a eficácia do tratamento com d4T/3TC associados a NVP ou EFV. Foi analisada a equivalência para os grupos, com hipótese nula de pelo menos 10% ou mais de falhas terapêuticas com NVP comparativamente ao EFV (IC 95% entre 10% e 0). Obteve-se 43,7% de falha para NVP e 37,8% para EFV, não podendo ser demonstrada a equivalência dentro dos limites de 10%. Em relação aos motivos de interrupção, houve diferença significativa na comparação da interrupção do regime entre as drogas avaliadas, não sendo atribuída a um motivo em especial.

Até o final do ano 2006, 69 pacientes haviam falecido, 728 permaneciam vivos e não havia informação sobre 94 pacientes, sendo demonstrado risco 3,9 vezes maior de morrer para os pacientes que interromperam o tratamento nos primeiros dois anos de seguimento ($p < 0,001$). Casseb e colaboradores (2003), em estudo com 233 pacientes, entre 1993 e 2003, em São Paulo,

observaram que o risco de morte foi significativamente maior nos pacientes com linfócitos T-CD4+ abaixo de 200 células/mm³, mostrando que mesmo quando não há benefício aparente da TARC em termos de sucesso virológico, a sua manutenção parece aumentar a sobrevivência dos pacientes (14). No presente estudo muitos pacientes interromperam o acompanhamento no ambulatório sem que nos prontuários estivesse especificado algum motivo, como mudança para outra cidade ou óbito, limitando as análises referentes a mortalidade como causa de interrupção/falha do tratamento.

6.1 Dificuldades e limitações do estudo

Apesar de contarmos com uma equipe numerosa, a coleta dos dados foi lenta pelo difícil acesso aos prontuários médicos, em especial dos pacientes cuja última consulta no serviço ocorreu há mais de cinco anos. Todo o estudo foi feito usando-se informações contidas em formulários e nos prontuários dos pacientes como fonte de dados. Sabe-se que dados secundários tendem a ter menor confiabilidade que os dados primários. Além disso, um grande problema encontrado foi a falta de anotação nos prontuários de algumas informações. Os dados não encontrados foram considerados como resposta ausente, limitando a análise de algumas variáveis importantes, como descrito acima. Além disso, deve ser lembrado que vários fatores influenciam na duração do primeiro regime anti-retroviral e alguns não foram avaliados neste estudo, como por exemplo o grau de aderência ao tratamento. Sabe-se, entretanto, que a não aderência ao tratamento é refletida pelo aumento da CV, que pode ter sido capturada de alguma forma no estudo (40). Coortes observacionais tem grande número de limitações e seus resultados devem ser interpretados com cautela.

6.2 Considerações finais

Devido ao longo período estudado e ao desenho do estudo, vários regimes avaliados possuem, sabidamente, menor tolerabilidade ou menor potência, como a combinação ddI e d4T e o uso isolado do SQV e do RTV. A alta frequência de regimes sabidamente menos tolerados ou menos eficazes no início do período avaliado pode ter influenciado no pior desempenho dos regimes contendo IP. A literatura atual demonstra a superioridade de regimes contendo ITRNN em relação aos regimes contendo IP sem reforço farmacológico, sendo o resultado do atual estudo esperado. Regimes contendo IP reforçados com o RTV, entretanto, têm mostrado eficácia similar aos regimes contendo ITRNN, com menor chance de falha virológica, mas com menor tolerabilidade (8, 55, 84). Os regimes contendo reforço farmacológico do RTV corresponderam a 9,6% dos regimes avaliados, com 99,3% correspondendo às combinações de SQV/r e IDV/r. O estudo atual teve como objetivo acompanhar o paciente por 24 meses após o início da terapia anti-retroviral, incluindo pequeno número de pacientes em uso de LPV/r e ATV/r, devido a sua disponibilização recente para o tratamento inicial. Estes medicamentos são considerados atualmente drogas alternativas preferenciais para o primeiro esquema anti-retroviral. Por outro lado traz informações importantes em relação aos ITRNN, com destaque para o EFV, que permanece como droga de escolha para compor o regime inicial nas recomendações vigentes no Brasil. O longo tempo de observação e o grande número de pacientes avaliados, aliado à semelhança observada entre a população estudada e a população brasileira permitem que os resultados forneçam informações úteis na escolha do regime inicial para os pacientes em tratamento no país. Estudos observacionais como este, por investigar pacientes com diversas características sócio-demográficas, complementam os resultados obtidos em ensaios clínicos (63).

7. Conclusão

Este estudo apresenta informações relevantes sobre o primeiro esquema anti-retroviral altamente potente no Brasil. Apesar do acesso gratuito a medicação anti-retroviral altamente potente, observou-se que em 61% dos pacientes houve falha ou interrupção do regime nos primeiros 24 meses de tratamento. Os regimes contendo ITRNN, em especial o EFV, apresentaram duração e eficácia superiores aos regimes contendo IP. A contagem de linfócitos T- CD4^+ abaixo de 200 células/mm³, a dispensação irregular e a ocupação do lar foram na análise multivariada, fatores de risco para falha e/ou interrupção do tratamento. O pequeno número de pacientes que possuíam CV anterior ao início da TARC prejudicou a análise de sua correlação com a duração do tratamento. Os regimes contendo EFV apresentaram maior duração e eficácia que os regimes contendo NVP. Os pacientes cujo esquema anti-retroviral foi interrompido ou falhou nos primeiros 24 meses de tratamento apresentaram risco 3,9 vezes maior de falecer até 2006. O melhor conhecimento da fisiopatologia da infecção e da dinâmica viral possibilitaram o surgimento de medicamentos mais potentes e com posologia mais simples. Entretanto a má aderência à medicação e a alta taxa de eventos adversos permanecem como principais barreiras para o sucesso prolongado do tratamento. Novos estudos sobre o tema se fazem necessários, em especial, para avaliar os regimes contendo IP reforçados com RTV.

8. Referências Bibliográficas

1. Global Summary of HIV/AIDS Epidemic – December 2006. [base de dados na Internet] Unaid/ World Health Organization. Genebra: 2007 [acesso em 23 de maio de 2007] Disponível em: www.unaids.org
2. Dados de AIDS, Sistema Nacional de Notificação (SINAN) – Boletim epidemiológico – Ano II - nº 1 - 01ª - 26ª de 2006 - semanas epidemiológicas janeiro a junho de 2006 [base de dados na Internet] Brasília, DF : Programa Nacional de DST e AIDS- Ministério da Saúde. 2006 [acesso em 23 de março de 2007] Disponível em: www.aids.gov.br
3. Junior ALR, Castilho EA. A epidemia de AIDS no Brasil, 1991-2000: descrição espaço temporal. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.jul-ago2004; 34(4): 312-17.
4. Galvão J. Access to antiretroviral drugs in Brazil. Lancet.2002 december 7; 360:1862-65.
5. Critérios de definição de casos de aids em adultos e crianças[base de dados na Internet] Brasília, DF: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS, 2006. [publicado em 01/07/04; acesso em 11 de março de 2007] Disponível em: www.aids.gov.br
6. Brito AC, Swarcwald CL, Carvalho MF. Estimativa do Número de Indivíduos de 15 a 49 anos infectados pelo HIV, Brasil, 2000. [base de dados na Internet] Brasília, DF: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS, 2006. [acesso em 11 de março de 2007] Disponível em: www.aids.gov.br
7. Revista Resposta + 2006. Experiências do Programa Brasileiro de Aids. [base de dados na Internet] Brasília, DF: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS, 2006. [acesso em 11 de março de 2007] Disponível em: www.aids.gov.br
8. Brito AC, Castilho ES, Swarcwald C AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2000; 34(2):207-217.
9. Fonseca MGP, Swarcwald CL, Bastos IF. Análise sociodemográfica da epidemia de Aids no Brasil,1989-1997. Rev Saúde Pública. 2002; 36(6):678-85.
10. Marins JPR, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES, Barbosa AA, et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. AIDS. 2003; 17: 1675-82

11. Portela MC, Lotrowska M. Assistência aos pacientes com HIV/Aids no Brasil. *Rev de Saúde Pública*. 2006; 40 (supl):70-9.
12. Ivers LC, Kendrick D, Doucette K. Efficacy of antiretroviral therapy programs in resource-poor settings: a meta- analysis of the published literature. *CID*. 2005; .41: 217-24.
13. Teixeira PR, Vitória MA, Barcarolo J. Antiretroviral treatment in resource-poor settings: the Brazilian experience. *AIDS*. 2004;18(3): S5-S7.
14. Casseb J, Fonseca M, Augusto L, Veiga APR, Almeida A, Bueno A, et al. AIDS Incidence and Mortality in a Hospital-Based Cohort of HIV-1-Seropositive Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy in São Paulo, Brazil. *AIDS Patient Care STDS*. 2003; 17 (9): 447-52.
15. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em adultos e Adolescentes infectados pelo HIV. [base de dados na Internet] Brasília, DF:Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS, 2006. [acesso em 10 de outubro de 2006] Disponível em: www.aids.gov.br
16. Vitória MA, Levi GC. Fighting against AIDS: the Brazilian experience. *AIDS*. 2004; 16: 2373-83.
17. Aalen OO, Farewell VT, De Angelis D, Day NE, Gill ON. New therapy explains the fall in AIDS incidence with a substantial rise in number of persons on treatment expected. *AIDS*. 1999; 13: 103-8.
18. Saraiva S. The sustainability of universal access to antiretroviral medicines in Brazil. Document elaborated for divulgation during the 157 th Ordinary Meeting of the National Health Council. [base de dados na Internet] Brasília, DF : Programa Nacional de DST e AIDS- Ministério da Saúde. 2006 [acesso em 23 de março de 2007] Disponível em: www.aids.gov.br
19. Saraceni V, Cruz MM, Mello L, Durovni B. Trends and Characteristics of AIDS Mortality in the Rio de Janeiro City After the Introduction of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Braz J Infect Dis*. 2005; 9 (3): 209-15.
20. França-Junior I, Doring M, Stella IM. Crianças órfãs e vulneráveis pelo HIV no Brasil: onde estamos e para onde vamos? *Rev Saúde Pública*. 2006; .40, (supl): 23-30.
21. Dourado I, Veras MASM, Barreira D, Brito AM. Tendências da epidemia de Aids no Brasil após a terapia anti-retroviral. *Rev Saúde Pública*. 2006; 40, (supl): 9-17.
22. Chen LF, Hoy J, Lewin SR. Ten years of highlu active antiretroviral therapy for HIV infection. *MJA*. 2007; .186 (3): 146-51.

23. Moore RD, Chaisson RE. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999;13: 1933-42.
24. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten G et al. Declining Morbidity and Mortality among Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med*. 1998; 338(13): 853-60.
25. O'Brien WA, Hartigan P, Martin D, Esinhart J, Hill A, Benoit S, et al. Changes in plasma viral load and CD4+ lymphocyte count and the risk of progression to AIDS. *N Engl J Med*. 1996; 334 (7): 426-31.
26. Murray JS, Elashoff MR, Lacono-Connors LC, Cvetkovich TA, Struble KA.. The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. *AIDS*. 1999; 13: 797-804.
27. Palella FJ, Chmiel JS, Moorman AC, Holmberg SD and the HIV Outpatient Investigators. Durability and predictors of success of highly active antiretroviral therapy for ambulatory HIV-infected patients. *AIDS*. 2002; 16: 1617-26.
28. Detels R, Tarwater P, Phair JP, Margolick J, Riddler SA, Muñoz A. Effectiveness of potent antiretroviral therapies on the incidence of opportunistic infections before and after AIDS diagnosis. *AIDS*. 2001;15: 347-55.
29. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. The changing incidence of AIDS events in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 416-23.
30. Peter E, Battegay M, Zimmerli W, Rickenbach M, Matthias E. Effect of Antiretroviral Therapy on Viral Load, CD4 Cell Count, and Progression to Acquired Immunodeficiency Syndrome in a Community Cohort. *Arch Intern Med*. 2000; 160(8): 1134 –40.
31. Sterling TR, Vlahov D, Astemborski J, Hoover DR, Margolick J, Quinn TC. Initial Plasma HIV-1 RNA Levels and Progression to AIDS in Women and Men. *N Engl J Med*. 2001; 344(10):720-5.
32. Phillips AN, Staszewski S, Weber R, Kirk O, Francioli P, Miller V, et al. HIV Viral Load Response to Antiretroviral Therapy According to the Baseline CD4 Cell Count and Viral Load. *JAMA*. 2001; 28(20, p.2560-7.
33. Erb P, Battegay M, Zimmerli W, Rickenbach M, Egger M. Effect of Antiretroviral Therapy on Viral Load, CD4 Cell Count, and Progression to Acquired Immunodeficiency Syndrome in a Community Human Immunodeficiency Virus-Infected Cohort. *Arch Intern Med*. 2000; 160(8):1134-1140.
34. Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, et al. Plasma Viral Load and CD4+ Lymphocytes as Prognostic Markers of HIV-1 Infection. *Ann Intern Med*. 1997; 126(12):946-954.

35. Olsen CH, Gatell J, Lederberger B, Katlama C, Friis-Moller N, weber J, et al. Risk of AIDS death at given HIV-RNA and CD4 cell counts, in relation to specific antiretroviral drugs in the regimen. *AIDS*. 2005; 19: 319-30.
36. Ward JW, Slutsker L, Buehler JW, Jaffe HW, Berkelman RL, et al. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults National Center for Infectious Diseases Division of HIV/AIDS . [base de dados na Internet] December 18, 1992 / *MMWR* 41(RR-17): [acesso em 26 de Janeiro de 2006] Disponível em :www.cdc.gov
37. Egger M, May M, Chêne G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*. 2002; 360: 119-129.
38. Ledergerber B, Egger M, Opravil M, Telenti A, Hirschel B, Battegay M, et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *Lancet*. 1999; 353: 863-68.
39. Phillips AN, Miller V, Sabin C, Lepri AC, Klaube S, Bickel M, et al. Durability of HIV-1 viral suppression over 3.3 years with multi-drug antiretroviral therapy in previously drug-naïve individuals. *AIDS*. 2001; 15: 2379-84.
40. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet*. 2003; 362: 679-86.
41. Silverberg MI, Wegner SA, Milazzo MJ, Mckaig RG, Williams CF, Agan BK, et al. Effectiveness of highly-active antiretroviral therapy by race/ethnicity. *AIDS*. 2006; 20: 1531-38.
42. Pezzotti P, Pappagallo M, Phillips AN, Boros S, Valdarchi C, Sinicco A, et al. Response to Highly Active Antiretroviral Therapy According to Duration of HIV Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001; .26(5): 473-79.
43. Montessori V, Press N, Harris M. Akagi L, Montaner JSG. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ*. 2004; 170 (2): 229-38.
44. Palella FJ, Deloria-Knoll M, Chimiel JS, Moorman AC, Wood KV, Greenberg AE, et al. Survival Benefit of Initiating Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Persons in Different CD4⁺ Cell Strata. *Ann Intern Med*. 2003; 138: 620-26.
45. Macarthur RD, Novak RM, Peng G, Chen L, Xiang Y, Hullsiek KH, et al. A comparison of three highly active antiretroviral treatment strategies consisting of non-nucleoside

reverse transcriptase inhibitors, or both in the presence of nucleoside reverse transcriptase inhibitors as initial therapy (CPCRA 058 FIRST Study): a long-term randomised trial. *Lancet*. 2006 december 16; 368: 2125-35.

46. Klein MB, Willemot P, Murphy T, Lalonde RG. The impact of initial highly active antiretroviral therapy on future treatment sequences in HIV infection. *AIDS*. 2004; 18: 1895-1904.
47. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, Wood E, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, et al. Rates of Disease Progression by Baseline CD4 Cell Count and Viral Load After Initiating Triple-Drug Therapy. *JAMA*. 2001; 286(20):2568-77.
48. Leeuwen R, Katlama C, Murphy KS, Gatell J, Horban A, Bonaventura C, et al. A randomized trial to study first line combination therapy with or without protease inhibitor in HIV-1 infected patients. *AIDS*. 2003; 17(7): 987-99.
49. Sterling TR, Chaisson RE, Moore RD. HIV-RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001; 15: 2251-57.
50. Mathews GV, Sabin CA, Mandalia S, Lampe F, Phillips AN, Nelson MR, et al. Virological suppression at 6 months is related to choice of initial regimen in antiretroviral-naïve patients: a cohort study. *AIDS*. 2002; 16: 53-61.
51. Yazdanpanah Y, Sissoko D, Egger M, Mouton Y, Zwahlen M, Chêne G. Clinical efficacy of antiretroviral combination therapy based on protease inhibitors or non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors: indirect comparison of controlled trials. *BMJ*. 2004 Jan 31; 328: 1-7
52. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, Smeaton LM, Snyder SW, Pettinelli C, et al. Comparison of Sequential Three-Drug Regimens as Initial Therapy for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2003; 349(24):2293-2303.
53. INITIO Trial International Co-ordinating Committee. Virological and immunological outcomes at 3 years after starting antiretroviral therapy with regimens containing non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, protease inhibitor, or both in INITIO: open-label randomized trial. *Lancet*, v.368, p.287-298, 2006.
54. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004; 363: 1253-63
55. Bartlett JA, Fath MJ, DeMasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, et al. An update systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *AIDS*. 2006; 20: 2051-64.

56. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. *AIDS*. 2001;15:1369-77.
57. Daar ES. Potency and durability of antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 34 (Suppl 2): S111-7.
58. Nieuwkerk PT, Gisolf EH, Reijers MHL, Lange JMA, Danner SA, Sprangers MAG. Long-term quality of life outcomes in three antiretroviral treatment strategies for HIV-1 infection. *AIDS*. 2001; 15: 1985-91.
59. Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Highly Active Antiretroviral Therapy in a Large Urban Clinic: Risk Factors for Virologic Failure and Adverse Drug Reactions. *Ann Intern Med*. 1999; 131: 81-7.
60. Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, Bernasconi E, Furrer H, Battegay M, et al. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV cohort study. *Lancet*. 2001; 358: 1322-7.
61. Yuan Y, L'Italian G, Mukherjee J, Lloje UH. Determinants of discontinuation of highly active antiretroviral therapy regimens in US HIV-infected patient cohort. *HIV Medicine*. 2006; 7: 156-62.
62. Hofer CB, Schechter M, Harrison LH. Effectiveness of antiretroviral therapy among patients who attend public HIV clinics in Rio de Janeiro, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 36 (4): 967-71.
63. Friedl AC, Ledergerber B, Flepp M, Hirschel B, Telenti A, Furrer H, et al. Response to first protease inhibitor-and efavirenz-containing antiretroviral combination therapy The Swiss Cohort Study. *AIDS*. 2001;15: 1793-1800.
64. Bonolo PF, César CC, Acúrcio FC, Ceccato MGB, Pádua CAM, Álvares J, et al. Non-adherence among patients initiating antiretroviral therapy: a challenge for health professional in Brazil. *AIDS*. 2005;19 (sup. 4):p.S5-S13.
65. Gross R, Bilker WB, Friedman HM, Strom BL. Effect of adherence to newly initiated antiretroviral therapy on plasma viral load. *AIDS*. 2003;15: 2109-17.
66. Friedland GH, Williams A. Attaining higher goals in HIV treatment: the central importance of adherence. *AIDS*, Suppl 1, p.S61-72, 1999.
67. Paterson DL, Swildes S, Morh J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 1999;131:81-87.

68. Kleeberger CA, Buechner J, Palella F, Detels R, Riddler S, Godfrey R, et al. Changes in adherence to highly active antiretroviral therapy medications in the Multicenter AIDS Cohort Study*. *AIDS*. 2004;18: 683-88.
69. Press N, Tyndall MW, Wood E, Hoog RS, Montaner. Virological and Immunologic Response, Clinical Progression, and Highly Active Antiretroviral Therapy Adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 31:S112-S17.
70. Pinheiro CAT, Carvalho-Leite JC, Drachler MI, Silveira VL. Factors associated with adherence to antiretroviral therapy in HIV/AIDS patients: a cross sectional study in Southern Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35 (10):1173-81.
71. Nemes MIB, Carvalho HB, Souza MFM. Antiretroviral therapy adherence in Brazil. *AIDS*. 2004; 18 (3): S15-S20.
72. Lignani LJ, Greco DB, Carneiro M. Avaliação da aderência aos anti-retrovirais em pacientes com infecção pelo HIV/Aids. *Rev Saúde Pública*. 2001; 35 (6):495-501.
73. Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane Peter, et al. Lopinavir-Ritonavir versus Nelfinavir for the Initial Treatment of HIV Infection. *N Engl J Med*. 2002;346(26):2039-2046.
74. Palella FJ, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era – changing causes of death and disease in the HIV Outpatient Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 43(1): 27-34.
75. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. *Lancet*, 2006; 368: 451-8.
76. Sterne JAC, Hermán MA, Ledergerber B, tilling K, Weber R, Sendi P, et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet*. 2005; 366: 378-84.
77. Consenso sobre terapia Anti-retroviral em Adultos - 1996. [base de dados na Internet] Brasília, DF:Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS, 1996. [acesso em 11 de março de 2007] Disponível em: www.aids.gov.br
78. Consenso para Terapia Anti-retroviral em adultos e Adolescentes infectados pelo HIV- 1997. [base de dados na Internet] Brasília, DF:Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS, 1997. [acesso em 11 de março de 2007] Disponível em: www.aids.gov.br
79. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em adultos e Adolescentes infectados pelo HIV- 1999. [base de dados na Internet] Brasília, DF:Ministério da Saúde, Secretaria de

- Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS, 1999. [acesso em 11 de março de 2007] Disponível em: www.aids.gov.br
80. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em adultos e Adolescentes infectados pelo HIV- 2000. [base de dados na Internet] Brasília, DF:Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS, 2000. [acesso em 11 de março de 2007] Disponível em: www.aids.gov.br
 81. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em adultos e Adolescentes infectados pelo HIV- 2001. [base de dados na Internet] Brasília, DF:Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS, 2001. [acesso em 11 de março de 2007] Disponível em: www.aids.gov.br
 82. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em adultos e Adolescentes infectados pelo HIV- 2002/2003. [base de dados na Internet] Brasília, DF:Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS, 2003. [acesso em 11 de março de 2007] Disponível em: www.aids.gov.br
 83. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em adultos e Adolescentes infectados pelo HIV- 2004. [base de dados na Internet] Brasília, DF:Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS, 2004. [acesso em 11 de março de 2007] Disponível em: www.aids.gov.br
 84. Medeiros R, Diaz RS, Castelo Filho A. Estimating the length of the first antiretroviral therapy regimen durability in São Paulo, Brazil. *Braz J Infect Dis (Brazil)*, Dec 2002; 6(6):298-304
 85. Tuboi SH, Harrison LH, Sprinz E, Albernaz RKM, Schechter M. Predictors of Virologic Failure in HIV-1-Infected Patients Starting Highly Active Antiretroviral Therapy in Porto Alegre, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 40 (3):324-28.
 86. Lundgren JD, Phillips AN. Commentary: Indirect comparisons: a novel approach to assessing the effect of anti-HIV drugs. *BMJ*. 2004; 328: 253.
 87. Dorrucchi M, Pezzotti P, Benvenuto G, Minardi C, Muro MS, Vullo V, et al. Time to discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy regimen: a comparison between protease inhibitor and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor containing regimens. *AIDS*. 2001; 15 (13): 1733-6.
 88. Fonseca MG, Bastos FI, Derrico M, Andrade CLT, Travassos C, Szwarcwald CL. AIDS e o grau de escolaridade no Brasil: evolução temporal de 1986 a 1996. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro. 2000; 16(Sup. 1):77-87.
 89. O'Brien ME, Clark RA, Besch CL, Myers L, Kissinger P. Patterns and correlates of discontinuation of the initial HAART regimen in a urban outpatient cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. Dec 2003; 34 (4): 407-14.

90. Squires KE, Gulick R, Tebas P, Santana J, Mulanovich V, Clark R, et al. A comparison of stavudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine in combination with indinavir in antiretroviral naive individuals with HIV infection: selection of thymidine analog regimen therapy (START I). *AIDS*. 2000; 14(11):1591-1600.
91. Eron JJ, Murphy RL, Peterson D, Pottage J, Parenti, DM, Jemsek J, et al. Comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: Selection of thymidine analog regimen therapy (START II). *AIDS*. 2000; 14(11):1601-1610.
92. Brito AC, Swarcwald CL, Castilho ES. Fatores associados à interrupção de tratamento anti-retroviral em adultos com Aids. Rio Grande do Norte, Brasil, 1999-2002. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52(2): 86-92
93. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT. Efavirenz plus Zidovudine and Lamivudine, Efavirenz plus Indinavir and Indinavir plus Zidovudine and Lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Engl J Med*. 1999; 341:1865-73.
94. Lucas MG, Chaisson ER, Moore RD. Comparison of initial combination antiretroviral therapy with a single protease inhibitor, zidovudine and didanosine, or efavirenz. *AIDS*. 2001; 15: 1679-86.

Apêndices

Se novo esquema ARV instituído	
2.10 Data da introdução do novo esquema ARV: _ _ / _ _ / _ _ _ _	
2.11 Esquema ARV: _ _ _ + _ _ _ + _ _ _ + _ _ _ + _ _ _	_ _ / _ _ / _ _ _ _
OUTRAS MEDICAÇÕES EM USO	
2.12 Profilaxia primária ☐ sim ☐ não ☐ SI ☐ NA	_
2.13 Profilaxia secundária ☐ sim ☐ não ☐ SI ☐ NA	_
3º Avaliação: 12 meses após início da TARV (terapia anti-retroviral)	
DADOS CLÍNICOS até _ _ / _ _ / _ _ _ _	COD
3.1 Nº de consultas realizadas nos últimos 6 meses _ _ _ .	_ _ _
<i>Se não houver consulta neste período preencher o restante da folha com NA (não se aplica).</i>	
3.2 Infecção oportunista diagnosticada entre a 2ª avaliação e a avaliação atual? ☐ sim ☐ não ☐ SI ☐ NA	_
3.3 Presença de novas condições clínicas associadas à imunodepressão, porém não definidas como infecção oportunista, entre a 2ª avaliação e a avaliação atual? ☐ sim ☐ não ☐ SI ☐ NA	_
TARV	COD

3.4 Houve troca do esquema anti-retroviral entre a 2ª avaliação e a avaliação atual? ☐ sim ☐ não ☐ SI ☐ NA																					
3.5 Houve interrupção do esquema anti-retroviral entre a 2ª avaliação e a avaliação atual? (<i>paciente sem novo esquema até o momento</i>) ☐ sim ☐ não ☐ SI ☐ NA																					
3.6 Se sim, data da interrupção: ____/____/____																					
3.7 No caso de troca ou interrupção do esquema anti-retroviral. Motivo da troca:																					
1. ☐ Abandono/não adesão 2. ☐ Interação medicamentosa 3. ☐ Adequação do esquema ARV 4. ☐ Falha terapêutica virológica 5. ☐ Falha terapêutica imunológica 6. ☐ Falha terapêutica clínica 7. ☐ Óbito 8. ☐ intolerância/ eventos adversos. Principal droga suspeita: ____																					
<table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th colspan="2">Evento</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>8.01 ☐ hiperlactemia</td> <td>8.02 ☐ dislipidemia</td> </tr> <tr> <td>8.03 ☐ neuropatia periférica</td> <td>8.04 ☐ acúmulo de gordura central</td> </tr> <tr> <td>8.05 ☐ pancreatite aguda</td> <td>8.06 ☐ lipoatrofia</td> </tr> <tr> <td>8.07 ☐ alterações neuropsiquiátricas</td> <td>8.08 ☐ nefrolitíase</td> </tr> <tr> <td>8.09 ☐ citopenia</td> <td>8.10 ☐ Reação de hipersensibilidade</td> </tr> <tr> <td>8.11 ☐ diarreia</td> <td>8.12 ☐ Farmacodermia</td> </tr> <tr> <td>8.13 ☐ intolerância gastrointestinal</td> <td>8.14 ☐ hepatite</td> </tr> <tr> <td>8.15 ☐ acidose láctica</td> <td>8.16 ☐ SI</td> </tr> <tr> <td colspan="2">8.17 ☐ outros: _____</td> </tr> </tbody> </table> 9. ☐ SI 10. ☐ Outros: _____	Evento		8.01 ☐ hiperlactemia	8.02 ☐ dislipidemia	8.03 ☐ neuropatia periférica	8.04 ☐ acúmulo de gordura central	8.05 ☐ pancreatite aguda	8.06 ☐ lipoatrofia	8.07 ☐ alterações neuropsiquiátricas	8.08 ☐ nefrolitíase	8.09 ☐ citopenia	8.10 ☐ Reação de hipersensibilidade	8.11 ☐ diarreia	8.12 ☐ Farmacodermia	8.13 ☐ intolerância gastrointestinal	8.14 ☐ hepatite	8.15 ☐ acidose láctica	8.16 ☐ SI	8.17 ☐ outros: _____		
Evento																					
8.01 ☐ hiperlactemia	8.02 ☐ dislipidemia																				
8.03 ☐ neuropatia periférica	8.04 ☐ acúmulo de gordura central																				
8.05 ☐ pancreatite aguda	8.06 ☐ lipoatrofia																				
8.07 ☐ alterações neuropsiquiátricas	8.08 ☐ nefrolitíase																				
8.09 ☐ citopenia	8.10 ☐ Reação de hipersensibilidade																				
8.11 ☐ diarreia	8.12 ☐ Farmacodermia																				
8.13 ☐ intolerância gastrointestinal	8.14 ☐ hepatite																				
8.15 ☐ acidose láctica	8.16 ☐ SI																				
8.17 ☐ outros: _____																					
3.8 Relato de uso irregular da medicação no prontuário? ☐ sim ☐ não ☐ SI ☐ NA																					
3.9 Dispensação irregular da medicação pela farmácia? ☐ sim ☐ não ☐ SI ☐ NA																					
Se novo esquema ARV instituído																					
3.10 Data da introdução do novo esquema ARV: ____/____/____																					
3.11 Esquema ARV: ____ + ____ + ____ + ____ + ____																					
OUTRAS MEDICAÇÕES EM USO																					
3.12 Profilaxia primária ☐ sim ☐ não ☐ SI ☐ NA																					
3.13 Profilaxia secundária ☐ sim ☐ não ☐ SI ☐ NA																					
4º Avaliação: 18 meses após início da TARV (terapia anti-retroviral)																					
DADOS CLÍNICOS até ____/____/____	COD																				
4.1 Nº de consultas realizadas nos últimos 6 meses ____.																					
Se não houver consulta neste período preencher o restante da folha com NA (não se aplica).																					
4.2 Infecção oportunista diagnosticada entre a 3ª avaliação e a avaliação atual? ☐ sim ☐ não ☐ SI ☐ NA																					
4.3 Presença de novas condições clínicas associadas à imunodepressão, porém não definidas como infecção oportunista, entre a 3ª avaliação e a avaliação atual? ☐ sim ☐ não ☐ SI ☐ NA																					
TARV	COD																				

4.4 Houve troca do esquema anti-retroviral entre a 3ª avaliação e a avaliação atual? ☐ sim ☐ não ☐ SI ☐ NA																					
4.5 Houve interrupção do esquema anti-retroviral entre a 3ª avaliação e a avaliação atual? (<i>paciente sem novo esquema até o momento</i>) ☐ sim ☐ não ☐ SI ☐ NA	☐ ☐ ☐																				
4.6 Se sim, data da interrupção: / / - - -	/ / - - -																				
4.7 No caso de troca ou interrupção do esquema anti-retroviral. Motivo da troca: ☐ Abandono/não adesão ☐ Interação medicamentosa ☐ Adequação do esquema ARV ☐ Falha terapêutica virológica ☐ Falha terapêutica imunológica ☐ Falha terapêutica clínica ☐ Óbito ☐ intolerância/ eventos adversos. Principal droga suspeita: - - -	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐																				
<table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th colspan="2">Evento</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>8.01 ☐ hiperlactemia</td> <td>8.02 ☐ dislipidemia</td> </tr> <tr> <td>8.03 ☐ neuropatia periférica</td> <td>8.04 ☐ acúmulo de gordura central</td> </tr> <tr> <td>8.05 ☐ pancreatite aguda</td> <td>8.06 ☐ lipoatrofia</td> </tr> <tr> <td>8.07 ☐ alterações neuropsiquiátricas</td> <td>8.08 ☐ nefrolitíase</td> </tr> <tr> <td>8.09 ☐ citopenia</td> <td>8.10 ☐ Reação de hipersensibilidade</td> </tr> <tr> <td>8.11 ☐ diarreia</td> <td>8.12 ☐ Farmacodermia</td> </tr> <tr> <td>8.13 ☐ intolerância gastrointestinal</td> <td>8.14 ☐ hepatite</td> </tr> <tr> <td>8.15 ☐ acidose láctica</td> <td>8.16 ☐ SI</td> </tr> <tr> <td colspan="2">8.17 ☐ outros: _____</td> </tr> </tbody> </table> 9. ☐ SI 10. ☐ Outros: _____	Evento		8.01 ☐ hiperlactemia	8.02 ☐ dislipidemia	8.03 ☐ neuropatia periférica	8.04 ☐ acúmulo de gordura central	8.05 ☐ pancreatite aguda	8.06 ☐ lipoatrofia	8.07 ☐ alterações neuropsiquiátricas	8.08 ☐ nefrolitíase	8.09 ☐ citopenia	8.10 ☐ Reação de hipersensibilidade	8.11 ☐ diarreia	8.12 ☐ Farmacodermia	8.13 ☐ intolerância gastrointestinal	8.14 ☐ hepatite	8.15 ☐ acidose láctica	8.16 ☐ SI	8.17 ☐ outros: _____		☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
Evento																					
8.01 ☐ hiperlactemia	8.02 ☐ dislipidemia																				
8.03 ☐ neuropatia periférica	8.04 ☐ acúmulo de gordura central																				
8.05 ☐ pancreatite aguda	8.06 ☐ lipoatrofia																				
8.07 ☐ alterações neuropsiquiátricas	8.08 ☐ nefrolitíase																				
8.09 ☐ citopenia	8.10 ☐ Reação de hipersensibilidade																				
8.11 ☐ diarreia	8.12 ☐ Farmacodermia																				
8.13 ☐ intolerância gastrointestinal	8.14 ☐ hepatite																				
8.15 ☐ acidose láctica	8.16 ☐ SI																				
8.17 ☐ outros: _____																					
4.8 Relato de uso irregular da medicação no prontuário? ☐ sim ☐ não ☐ SI ☐ NA																					
4.9 Dispensação irregular da medicação pela farmácia? ☐ sim ☐ não ☐ SI ☐ NA																					
Se novo esquema ARV instituído 4.10 Data da introdução do novo esquema ARV: / / - - - 4.11 Esquema ARV: + + + +	/ / - - -																				
OUTRAS MEDICAÇÕES EM USO																					
4.12 Profilaxia primária ☐ sim ☐ não ☐ SI ☐ NA 4.13 Profilaxia secundária ☐ sim ☐ não ☐ SI ☐ NA	☐ ☐																				
5ª Avaliação: 24 meses após início da TARV (terapia anti-retroviral)																					
DADOS CLÍNICOS até / / - - - 	COD																				
5.1 N° de consultas realizadas nos últimos 6 meses . Se não houver consulta neste período preencher o restante da folha com NA (não se aplica). 5.2 Infecção oportunista diagnosticada entre a 4ª avaliação e a avaliação atual? ☐ sim ☐ não ☐ SI ☐ NA 5.3 Presença de novas condições clínicas associadas à imunodepressão, porém não definidas como infecção oportunista, entre a 4ª avaliação e a avaliação atual? ☐ sim ☐ não ☐ SI ☐ NA	☐ ☐ ☐																				
TARV	COD																				

5.4 Houve troca do esquema anti-retroviral entre a 4ª avaliação e a avaliação atual? ☐ sim ☐ não ☐ SI ☐ NA																					
5.5 Houve interrupção do esquema anti-retroviral entre a 4ª avaliação e a avaliação atual? (<i>paciente sem novo esquema até o momento</i>) ☐ sim ☐ não ☐ SI ☐ NA	☐ ☐ ☐																				
5.6 Se sim, data da interrupção: / / - - -	/ / - - -																				
5.7 No caso de troca ou interrupção do esquema anti-retroviral. Motivo da troca: ☐ Abandono/não adesão ☐ Interação medicamentosa ☐ Adequação do esquema ARV ☐ Falha terapêutica virológica ☐ Falha terapêutica imunológica ☐ Falha terapêutica clínica ☐ Óbito ☐ intolerância/ eventos adversos. Principal droga suspeita: - - -	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐																				
<table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th colspan="2">Evento</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>8.01 ☐ hiperlactemia</td> <td>8.02 ☐ dislipidemia</td> </tr> <tr> <td>8.03 ☐ neuropatia periférica</td> <td>8.04 ☐ acúmulo de gordura central</td> </tr> <tr> <td>8.05 ☐ pancreatite aguda</td> <td>8.06 ☐ lipoatrofia</td> </tr> <tr> <td>8.07 ☐ alterações neuropsiquiátricas</td> <td>8.08 ☐ nefrolitíase</td> </tr> <tr> <td>8.09 ☐ citopenia</td> <td>8.10 ☐ Reação de hipersensibilidade</td> </tr> <tr> <td>8.11 ☐ diarreia</td> <td>8.12 ☐ Farmacodermia</td> </tr> <tr> <td>8.13 ☐ intolerância gastrointestinal</td> <td>8.14 ☐ hepatite</td> </tr> <tr> <td>8.15 ☐ acidose láctica</td> <td>8.16 ☐ SI</td> </tr> <tr> <td colspan="2">8.17 ☐ outros: _____</td> </tr> </tbody> </table>	Evento		8.01 ☐ hiperlactemia	8.02 ☐ dislipidemia	8.03 ☐ neuropatia periférica	8.04 ☐ acúmulo de gordura central	8.05 ☐ pancreatite aguda	8.06 ☐ lipoatrofia	8.07 ☐ alterações neuropsiquiátricas	8.08 ☐ nefrolitíase	8.09 ☐ citopenia	8.10 ☐ Reação de hipersensibilidade	8.11 ☐ diarreia	8.12 ☐ Farmacodermia	8.13 ☐ intolerância gastrointestinal	8.14 ☐ hepatite	8.15 ☐ acidose láctica	8.16 ☐ SI	8.17 ☐ outros: _____		☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
Evento																					
8.01 ☐ hiperlactemia	8.02 ☐ dislipidemia																				
8.03 ☐ neuropatia periférica	8.04 ☐ acúmulo de gordura central																				
8.05 ☐ pancreatite aguda	8.06 ☐ lipoatrofia																				
8.07 ☐ alterações neuropsiquiátricas	8.08 ☐ nefrolitíase																				
8.09 ☐ citopenia	8.10 ☐ Reação de hipersensibilidade																				
8.11 ☐ diarreia	8.12 ☐ Farmacodermia																				
8.13 ☐ intolerância gastrointestinal	8.14 ☐ hepatite																				
8.15 ☐ acidose láctica	8.16 ☐ SI																				
8.17 ☐ outros: _____																					
9. ☐ SI																					
10. ☐ Outros: _____																					
5.8 Relato de uso irregular da medicação no prontuário? ☐ sim ☐ não ☐ SI ☐ NA																					
5.9 Dispensação irregular da medicação pela farmácia? ☐ sim ☐ não ☐ SI ☐ NA																					
Se <i>novo esquema</i> ARV instituído																					
5.10 Data da introdução do novo esquema ARV: / / - - -																					
5.11 Esquema ARV: - - + - - + - - + - -	/ / - - -																				
OUTRAS MEDICAÇÕES EM USO																					
5.12 Profilaxia primária ☐ sim ☐ não ☐ SI ☐ NA	☐																				
5.13 Profilaxia secundária ☐ sim ☐ não ☐ SI ☐ NA	☐																				

APÊNDICE B

Manual para preenchimento do Formulário de pesquisa para avaliação da eficácia e duração do primeiro esquema anti-retroviral combinado.

1. Este formulário contém 6 folhas:

Folha 1: 1º Avaliação – Início da TARV

Folha 2: 2º Avaliação - 06 meses após o início da TARV

Folha 3: 3º Avaliação - 12 meses após o início da TARV

Folha 4: 4º Avaliação - 18 meses após o início da TARV

Folha 5: 5º Avaliação - 24 meses após o início da TARV

Folha 6: Compilado de exames , lista de checagem de tarefas.

2. Antes de iniciar o preenchimento do formulário:

2.1 Verifique se há alguma folha faltando. Não preencha formulários com folhas faltando. Gentileza devolver para que possamos completá-lo.

2.2 Pegue o envelope do paciente, ordenado por número de DIP nas caixas etiquetadas. Para facilitar está disponível uma lista em ordem alfabética com o nº de DIP de todos os pacientes.

2.3 Pegue a ficha de triagem e verifique se o nome, nº de DIP e nº de SAME do paciente estão corretos. **O nome mais confiável é o do prontuário. COMPLETE O CABEÇALHO DE TODAS AS 6 PÁGINAS, POIS SE ALGUMA PÁGINA SE DESPRENDER PODEREMOS COLOCÁ-LA DE VOLTA.**

2.4 Complete os dados incompletos da ficha de triagem com os dados do prontuário do paciente, **PRINCIPALMENTE A COR DO MESMO**

2.5 Pegue a ficha da farmácia para facilitar o preenchimento do formulário.

2.6 Se a ficha de triagem e/ ou a ficha da farmácia do paciente estiverem faltando, gentileza anotar em rascunho e colocar do lado de fora do envelope para que possamos providenciá-la antes do preenchimento do formulário. Comuniquem o fato o mais rapidamente possível ao Jeferson ou a mim.

2.7 A separação dos pacientes aptos para a pesquisa foi feita através das fichas da farmácia, portanto **antes de preencher o formulário verifique se o paciente está realmente apto. São aptos para a pesquisa os pacientes:**

- **Com primeira terapia anti-retroviral com pelo menos três drogas**, sendo excluídos aqueles que já usaram monoterapia ou terapia dupla.
- **Que tenham mais de 18 anos ao início do tratamento**, sendo excluídos os menores de 18 anos
- **A gestação** após o diagnóstico da infecção pelo HIV **exclui a paciente da pesquisa**
- **Caso até a data do levantamento dos dados no prontuário o paciente não tenha completado 24m de terapia anti-retroviral combinada**, preencher o formulário até o período de avaliação que o mesmo se encontra.

ATENÇÃO: NÃO DEIXAR CAMPOS EM BRANCO, EXCETO SE ORIENTADO PARA TAL. O CAMPO DEIXADO EM BRANCO SERÁ ENTENDIDO COMO “A INFORMAÇÃO NÃO FOI CHECADA”

3. Instruções para preenchimento da Folha 1

3.1 DADOS CLÍNICOS

3.1.1 Preencher o campo 1.1 Data da 1ª consulta com o dd/mm/aaaa da primeira consulta médica (geralmente em formulário próprio do serviço). Repetir a data no campo código

3.1.2 Preencher o campo 1.2 Médico assistente com o nome do médico que indicou pela 1ª vez a TARV. Codificar como se segue:

Nome do Médico	Código	Nome do médico	Código
Dirceu Greco	01	Melissa	09
Enio Pietra	02	Ricardo	10
Flávia Ribeiro	03	Rodney	11
Geraldo Cury	04	Selmita	12
Jacqueline	05	Unai	13
Joeliso	06	Valéria	14
Lambertucci	07	Virgílio	15
Manoel Otávio	08	Outros	16

3.1.3 Preencher o campo: 1.3 Classificação do CDC/93 na introdução da TARV (e não a primeira consulta!), conforme descrito abaixo:

CD4+	Categoria Clínica		
	Assintomático ou infecção aguda ou LGP	Sintomático não A e não C	Doença definidora de aids
>499	A1	B1	C1
200-499	A2	B2	C2
<200	A3	B3	C3

LGP: linfadenomegalia generalizada periférica

Doenças definidoras de aids, segundo Critérios atuais de notificação – MS:

1. Câncer cervical invasivo;
2. Candidose de esôfago;
3. Candidose de traquéia, brônquios ou pulmões;
4. Citomegalovirose em qualquer outro local que não sejam fígado, baço e linfonodos; como a retinite por citomegalovírus;
5. Criptococose extrapulmonar;
6. Criptosporidiose intestinal crônica (período superior a um mês);
7. Herpes simples mucocutâneo, por um período superior a 1 mês;
8. Histoplasmoze disseminada (localizada em quaisquer órgãos que não exclusivamente em pulmão ou linfonodos cervicais/hilares);
9. Isosporidiose intestinal crônica (período superior a um mês);
10. Leucoencefalopatia multifocal progressiva (vírus JC, um poliomavírus);

11. Linfoma não-Hodgkin de células B (fenótipo imunológico desconhecido) e outros linfomas dos seguintes tipos histológicos: Linfoma maligno de células grandes ou pequenas não clivadas (tipo Burkitt ou não-Burkitt) e Linfoma maligno imunoblástico sem outra especificação (termos equivalentes: sarcoma imunoblástico, linfoma maligno de células grandes ou linfoma imunoblástico);
12. Linfoma primário do cérebro;
13. Pneumonia por *Pneumocystis carinii*;
14. Qualquer micobacteriose disseminada em órgãos outros que não sejam o pulmão, pele ou linfonodos cervicais/hilares (exceto tuberculose ou hanseníase);
15. Reativação de doença de Chagas (meningoencefalite e/ou miocardite);
16. Sepses recorrente por bactérias do gênero *Salmonella* (não tifóide);
17. Toxoplasmose cerebral.

3.1.4 Preencher o campo **1.4 Comorbidades** marcando um X nas colunas indicadas. Geralmente este dado está presente no formulário de 1º consulta. Confirmar a presença ou ausência de hepatites virais conferindo o resultado das sorologias solicitadas. Codificar: **0 para sim, 1 para não, 9 para SI**.

3.2 TARV INSTITUÍDA

3.2.1 Preencher o campo 1.5 Data da introdução da TARV com o dd/mm/aaaa da introdução da mesma (a data exata está na ficha de farmácia) Repetir a data no campo código.

3.2.2 Preencher o campo 1.6 Esquema ARV: com a sigla dos medicamentos conforme descrito abaixo. Não há codificação para os ARVs.

Nome	Sigla	Observação
Abacavir	ABC	
Amprenavir	APV	
Atazanavir	ATV	
Delavirdina	DLV	
Didanosina	ddl	
Efavirenz	EFZ	
Estavudina	d4T	
Indinavir	IDV	
Lamivudina	3TC	
Lopinavir/r	LPV/r	Colocar como LPV + RTV *
Nelfinavir	NFV	
Nevirapina	NVP	
Ritonavir	RTV	
Saquinavir	SQV	
Tenofovir	TDF	
zalcitabina	ddC	
Zidovudina	AZT	
Zidovudina + lamivudina	AZL	Colocar como AZT + 3TC

Figura 1 *Atenção: toda combinação com RTV deve ser colocada em separado.

3.4 Outras medicações em uso:

3.4.1 Preencher os campos 1.7 Profilaxia primária e 1.8 Profilaxia Secundária com um x no campo adequado . codificar como se segue: ☐ sim = 0 ☐ não = 1 ☐ SI = 9 ☐ NA = 8

3.5 Observações relevantes

3.5.1 Colocar neste campo as informações que você julgue importante para o melhor entendimento da história do paciente e/ou informações clínicas relevantes que não possuem espaço para serem descritas.

4. Instruções para preenchimento da Folha 2 (como as folhas 2, 3, 4 e 5 são idênticas, as orientações servem também para as folhas 3, 4 e 5)

Antes de preencher as folhas seguintes, para facilitar o preenchimento, preencha o campo dados clínicos até dd/mm/aaaa de todas elas.

4.1 DADOS CLÍNICOS

4.1.1 Preencher o campo 2.1 N° de consultas realizadas nos últimos 6 meses [][], com números arábicos. As consultas extras (apoio ambulatorial) deverão ser computadas. Se o paciente esteve internado neste período contar cada internação como 1 consulta. Se não houver consultas neste intervalo preencher com 00 e preencher o restante da ficha com não se aplica ☐ NA = 8 ou 88 ou 888... de acordo com o n° de caselas livres para a codificação. Quando a data não se aplica preencher com 00/00/0000.

4.1.2 Preencher o campo 2.2 Infecção oportunista diagnosticada entre a 1ª avaliação e a avaliação atual?, com um x no campo adequado e codificar como se segue: ☐ sim = 0 ☐ não = 1 ☐ SI = 9 ☐ NA = 8

4.1.3 Preencher o campo 2.3 Presença de novas condições clínicas associadas à imunodepressão, porém não definidas como infecção oportunista, entre a 1ª avaliação e a avaliação atual ?, com um x no campo adequado e codificar como se segue: ☐ sim = 0 ☐ não = 1 ☐ SI = 9 ☐ NA = 8

4.2 TARV

4.2.1 Preencher o campo 2.4 Houve troca do esquema anti-retroviral entre a 1ª avaliação e a avaliação atual?, com um x no campo adequado e codificar como se segue: ☐ sim = 0 ☐ não = 1 ☐ SI = 9 ☐ NA = 8

4.2.2 Preencher o campo 2.5 Houve interrupção do esquema anti-retroviral entre a 1ª avaliação e a avaliação atual? (paciente sem novo esquema até o momento), com um x no campo adequado e codificar como se segue: ☐ sim = 0 ☐ não = 1 ☐ SI = 9 ☐ NA = 8

4.2.3 Preencher o campo 2.6 Se sim, data da interrupção com o dd/mm/aaaa da interrupção, caso a medicação do paciente esteja interrompida na data da avaliação. Se foi interrompida por um período de tempo, mas o paciente retornou com a medicação, marcar não no campo anterior e informar uso irregular da medicação no campo Relato de uso irregular da medicação no prontuário? GENTILEZA INFORMAR QUE A INTERRUPÇÃO SE DEU POR ORDEM MÉDICA NO FINAL DO CAMPO A LÁPIS. Repetir a data no campo código, no caso de SI ou NA preencher a data com 00/00/0000.

4.2.4 Preencher o campo 2.7 No caso de troca ou interrupção do esquema anti-retroviral. Motivo da troca, com X na opção que corresponde ao motivo da troca (marcar apenas 1 opção). No caso de interrupção ou troca por intolerância colocar a sigla da principal droga suspeita conforme tabela acima (não há código para o ARV, repetir a sigla da droga no código). Na opção **Evento marcar o(s) evento(s) que levou a troca ou interrupção do esquema anti-retroviral. E codificar como o exemplo que se segue: se presente = 1, se ausente = 2, se NA = 8**
Exemplo 1:

2.7 No caso de troca ou interrupção do esquema anti-retroviral. Motivo da troca:																						
11. ☐ Abandono/não adesão 12. ☐ Interação medicamentosa 13. ☐ Adequação do esquema ARV 14. ☐ Falha terapêutica virológica 15. ☐ Falha terapêutica imunológica 16. ☐ Falha terapêutica clínica 17. ☐ Óbito 18. ☒ intolerância/ eventos adversos. Principal droga suspeita: I L I P I V I		I _ 0 _ I _ 8 _ I I L I P I V I																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Evento</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>8.01 ☐ hiperlactemia</td> <td>8.02x dislipidemia</td> </tr> <tr> <td>8.03 ☐ neuropatia periférica</td> <td>8.04x acúmulo de gordura central</td> </tr> <tr> <td>8.05 ☐ pancreatite aguda</td> <td>8.06 ☐ lipoatrofia</td> </tr> <tr> <td>8.07 ☐ alterações neuropsiquiátricas</td> <td>8.08 ☐ nefrolitíase</td> </tr> <tr> <td>8.09 ☐ citopenia</td> <td>8.10 ☐ Reação de hipersensibilidade</td> </tr> <tr> <td>8.10 ☐ diarreia</td> <td>8.12 ☐ Farmacodermia</td> </tr> <tr> <td>8.13 ☐ intolerância gastrointestinal</td> <td>8.14x hepatite</td> </tr> <tr> <td>8.15 ☐ acidose láctica</td> <td>8.16 ☐ SI</td> </tr> <tr> <td colspan="2">8.17 ☐ outros: _____</td> </tr> </tbody> </table>		Evento		8.01 ☐ hiperlactemia	8.02x dislipidemia	8.03 ☐ neuropatia periférica	8.04x acúmulo de gordura central	8.05 ☐ pancreatite aguda	8.06 ☐ lipoatrofia	8.07 ☐ alterações neuropsiquiátricas	8.08 ☐ nefrolitíase	8.09 ☐ citopenia	8.10 ☐ Reação de hipersensibilidade	8.10 ☐ diarreia	8.12 ☐ Farmacodermia	8.13 ☐ intolerância gastrointestinal	8.14x hepatite	8.15 ☐ acidose láctica	8.16 ☐ SI	8.17 ☐ outros: _____		I _ 0 _ I I _ 1 _ I I _ 0 _ I I _ 1 _ I I _ 0 _ I I _ 0 _ I I _ 0 _ I I _ 0 _ I I _ 0 _ I I _ 0 _ I I _ 0 _ I I _ 0 _ I I _ 0 _ I I _ 1 _ I I _ 0 _ I I _ 0 _ I I _ 0 _ I
Evento																						
8.01 ☐ hiperlactemia	8.02x dislipidemia																					
8.03 ☐ neuropatia periférica	8.04x acúmulo de gordura central																					
8.05 ☐ pancreatite aguda	8.06 ☐ lipoatrofia																					
8.07 ☐ alterações neuropsiquiátricas	8.08 ☐ nefrolitíase																					
8.09 ☐ citopenia	8.10 ☐ Reação de hipersensibilidade																					
8.10 ☐ diarreia	8.12 ☐ Farmacodermia																					
8.13 ☐ intolerância gastrointestinal	8.14x hepatite																					
8.15 ☐ acidose láctica	8.16 ☐ SI																					
8.17 ☐ outros: _____																						
19. ☐ SI 20. ☐ Outros: _____ _____																						

Exemplo 2:

2.7 No caso de troca ou interrupção do esquema anti-retroviral. Motivo da troca:

1. ☒ Abandono/não adesão
2. ☐ Interação medicamentosa
3. ☐ Adequação do esquema ARV
4. ☐ Falha terapêutica virológica
5. ☐ Falha terapêutica imunológica
6. ☐ Falha terapêutica clínica
7. ☐ Óbito
8. ☐ intolerância/ eventos adversos. Principal droga suspeita: I L I P I V I

Evento	
8.01 ☐ hiperlactemia	8.02 ☐ dislipidemia
8.03 ☐ neuropatia periférica	8.04 ☐ acúmulo de gordura central
8.05 ☐ pancreatite aguda	8.06 ☐ lipoatrofia
8.07 ☐ alterações neuropsiquiátricas	8.08 ☐ nefrolitíase
8.09 ☐ citopenia	8.10 ☐ Reação de hipersensibilidade
8.11 ☐ diarreia	8.12 ☐ Farmacodermia
8.13 ☐ intolerância gastrointestinal	8.14 ☐ hepatite
8.15 ☐ acidose láctica	8.16 ☐ SI
8.17 ☐ outros: _____	

9. ☐ SI
10. ☐ Outros: _____

|_0_|_1_|

|8|8|8|

|_8_| |_8_|

|_8_| |_8_|

|_8_| |_8_|

|_8_| |_8_|

|_8_| |_8_|

|_8_| |_8_|

|_8_| |_8_|

|_8_| |_8_|

|_8_|

Exemplo 3:**2.7** No caso de troca ou interrupção do esquema anti-retroviral. Motivo da troca:

1. ☐ Abandono/não adesão
2. ☐ Interação medicamentosa
3. ☐ Adequação do esquema ARV
4. ☐ Falha terapêutica virológica
5. ☐ Falha terapêutica imunológica
6. ☐ Falha terapêutica clínica
7. ☐ Óbito
8. ☐ intolerância/ eventos adversos. Principal droga suspeita: I L I P I V I

Evento	
8.01 ☐ hiperlactemia	8.02 ☐ dislipidemia
8.03 ☐ neuropatia periférica	8.04 ☐ acúmulo de gordura central
8.05 ☐ pancreatite aguda	8.06 ☐ lipoatrofia
8.07 ☐ alterações neuropsiquiátricas	8.08 ☐ nefrolitíase
8.09 ☐ citopenia	8.10 ☐ Reação de hipersensibilidade
8.11 ☐ diarreia	8.12 ☐ Farmacodermia
8.13 ☐ intolerância gastrointestinal	8.14 ☐ hepatite
8.15 ☐ acidose láctica	8.16 ☐ SI
8.17 ☐ outros: _____	

9. ☒ SI
- Outros: _____

|_0_|_9_|

|8|8|8|

|_8_| |_8_|

|_8_| |_8_|

|_8_| |_8_|

|_8_| |_8_|

|_8_| |_8_|

|_8_| |_8_|

|_8_| |_8_|

|_8_| |_8_|

|_8_|

4.2.5 **Preencher o campo 2.8** Relato de uso irregular da medicação no prontuário?, **com um x no campo adequado e codificar como se segue:** ☐ sim = 0 ☐ não = 1 ☐ SI = 9 ☐ NA = 8

4.2.6 **Preencher o campo 2.9** Dispensação irregular da medicação pela farmácia?, **com dados da ficha da farmácia posteriormente. PORTANTO DEIXAR ESTE CAMPO EM BRANCO**

4.3 Se novo esquema ARV instituído?:

4.3.1 **Preencher o campo 2.10** Data da introdução da TARV **com o dd/mm/aaaa da introdução da mesma (a data exata está na ficha de farmácia). Repetir a data no campo código. Se não houve troca preencher com 00/00/0000**

4.3.2 **Preencher o campo 2.11** Esquema ARV: **com a sigla dos medicamentos conforme descrito abaixo. Se não houve troca deixar o campo em branco.**

Nome	Sigla	observação
Abacavir	ABC	
Amprenavir	APV	
Atazanavir	ATV	
Delavirdina	DLV	
Didanosina	ddl	
Efavirenz	EFZ	
Estavudina	d4T	
Indinavir	IDV	
Lamivudina	3TC	
Lopinavir/r	LPV/r	Colocar como LPV + RTV *
Nelfinavir	NFV	
Nevirapina	NVP	
Ritonavir	RTV	
Saquinavir	SQV	
Tenofovir	TDF	
zalcitabina	ddC	
Zidovudina	AZT	
Zidovudina + lamivudina	AZL	Colocar como AZT + 3TC

Figura 2

***Atenção: toda combinação com RTV deve ser colocada em separado**

4.4 Outras medicações em uso:

4.4.1 **Preencher os campos 2.12** Profilaxia primária **e 2.13** Profilaxia Secundária **com um x no campo adequado . codificar como se segue:** ☐ sim = 0 ☐ não = 1 ☐ SI = 9 ☐ NA = 8

5. FOLHA DE COMPILAÇÃO DE EXAMES LABORATORIAIS

5.1 Preencher a tabela com os exames do paciente incluindo o **último exame anterior a introdução da medicação** e o **primeiro exame após completados 24 m de seguimento**. Preencher com as casas decimais padrão de cada exame

Data coleta	dd/mm/aa	/ /
Hg	00,0	SI
VCM	000	SI
G.Leucócitos	0.000	SI
Linfócitos (abs)	0.000	SI
CD4 ⁺ (abs)	000	000
CD4 ⁺ (%)	00,00	00,00
CD8 ⁺ (abs)	0.000	0.000
CD8 ⁺ (%)	00,00	00,00
CD4 ⁺ / CD8 ⁺	0,00	0,00
Data coleta	dd/mm/aa	/ /
CV (abs)	000.000	
CV (log)	0,000	

- **Atenção : existem dois campos para data pois nem sempre o CD4 e a carga viral são colhidos na mesma data.**

5.2 Colocar SI se o exame não foi encontrado no prontuário. Para todo exame de CD4 existe um hemograma feito na mesma coleta. Procurar em todo o prontuário, pois o mesmo pode estar fora de ordem.

- **A DATA DO EXAME É A DATA DA COLETA E NÃO A DATA DO RESULTADO!!!**

5.3 Preencher cuidadosamente a lista de checagem.

6. Colocar a data em que foi preenchido o formulário e assinar no campo **PREENCHIDO**.

PHN- MTARV

- Para preencher a CV no compilado de exames, quando a mesma esta indetectável, preencher como escrito abaixo (Atenção: o ponto de corte do exame varia com o período em que foi realizado e a técnica usada)

Data coleta	/ /	/ /	/ /	/ /
CV (abs)	<50	<80	<200	<400
CV (log)	< 1,69	<1,90	<2,30	<2,60

- Preencher dados somente do hemograma correspondente ao CD4
- Nem sempre a carga viral e o CD4 são feitos na mesma época, por isto existem campos de datas diferentes. Portanto se não houver contagem de carga viral próximo da contagem de CD4, você deverá pular esta coluna ou colocar um traço na coluna. A sigla SI (sem informação) deve ser usada quando o exame foi aparentemente realizado, mas o dado não foi encontrado.
- Preencher o campo data, quando não se aplica, com 00/00/0000 e não 88/88/8888
- Como padronização preencher os valores de exames até a mesma quantidade de números após a vírgula, porém isto não é necessário caso se trate de número inteiro. EX:

16% = 16

16,10% = 16,10 ou 16,1

16,12% = 16,12%

16,124% = 16,12%

16,125% = 16,134

Também não é necessário colocar 000 antes de número inteiro. EX: 5.000 = 5.000 e não 5.000 = 005.000 (ERRADO)

ERRATA: No manual, item 4.2.4 o correto é: Na opção Evento marcar o(s) evento(s) que levou a troca ou interrupção do esquema anti-retroviral. E codificar como o exemplo que se segue: se presente =1, se ausente = 0, se NA = 8

- Caso antes de preencher o formulário o paciente não seja apto por já ter usado terapia dupla, devolver o prontuário no local "prontuários para serem devolvidos" e devolver o envelope na caixa de pendências com um recado em papel de rascunho, no lado de fora do mesmo:

NÃO APTO – TERAPIA DUPLA

E assinar o seu nome.

- Caso antes de preencher o formulário a paciente não seja apta por já ter apresentado gestação após o diagnóstico da infecção pelo HIV, devolver o prontuário no local "prontuários para serem devolvidos" e devolver o envelope na caixa de pendências com um recado em papel de rascunho, no lado de fora do mesmo:

NÃO APTO – Gestante

E assinar o seu nome.

- Caso houver mais de uma troca de esquema ARV no mesmo período, preencher o formulário com a primeira troca daquele período e colocar as datas e motivos das demais trocas a lápis no campo **Observações relevantes**, na 1ª página

Informações complementares

1. Fazem parte da categoria B do CDC/93 e são sinais e sintomas de imunodepressão não caracterizados como doenças oportunistas, para fins de preenchimento do formulário, entre outras:

- **Candidíase oral**
- **Leucoplasia pilosa**
- **Disfunção do sistema nervoso central** Confusão mental, demência, diminuição do nível de consciência, convulsões, encefalite, meningites de qualquer etiologia conhecida (exceto a por *Cryptococcus neoformans*) ou desconhecida, mielites e/ou testes cerebelares anormais, **excluídas** as disfunções originadas por causas externas.
- **Herpes zoster em indivíduo com até 60 anos de idade**
- **Tuberculose pulmonar, pleural ou de linfonodos localizados numa única região:** Tuberculose de linfonodos com localização única, pleural, pulmonar não-especificada ou cavitária diagnosticada por padrão radiológico específico, inspeção microscópica (histologia ou citologia), cultura ou detecção de antígeno em material obtido diretamente do tecido
- afetado ou de fluidos desse tecido.
- **IVAS** com sinusites, otites, amigdalites e PNM bacterianas ou virais (exceto herpes e CMV)

Fazem parte da categoria C do CDC/93 e são sinais e sintomas de imunodepressão caracterizados como doenças oportunistas, para fins de preenchimento do formulário, entre outras:

- **Outras formas de tuberculose:** Tuberculose de linfonodos localizados em mais de uma cadeia, disseminada, atípica ou extra-pulmonar diagnosticada por padrão radiológico específico (miliar, infiltrado intersticial, não cavitário) e/ou inspeção microscópica (histologia ou citologia), pesquisa direta, cultura ou detecção de antígeno em material obtido diretamente do tecido
- afetado ou de fluidos desse tecido.

Conforme acordado na última reunião, para o paciente que tiver o seu esquema interrompido ou trocado, mas retornar ao esquema anterior, deixar o campo da TARV em branco e descrever as trocas e/ou interrupções com os seus motivos e datas no campo observações relevantes.

Após conversa com os médicos do serviço, alguns relataram que só escrevem no prontuário as anormalidades e então se na consulta não houver relato das mesmas significa que o paciente não teve doenças ou intercorrências o mesmo valendo para as comorbidades da primeira consulta (exceto hepatite B e C)

APÊNDICE C

Perfil demográfico por classe de droga (análise univariada)

VARIÁVEIS		CLASSE DA DROGA		TOTAL	p
		ITRNN	IP		
Sexo	Feminino	112 (34%)	159 (29%)	271 (31%)	0,11
	Masculino	217 (66%)	389 (71%)	606 (69%)	
	BASE	329	548	877	
Faixa etária *	Ate 20 anos	07 (02%)	0	08 (01%)	0,50
	De 21 a 35 anos	165 (51%)	271 (51%)	436 (51%)	
	De 36 a 50 anos	132 (41%)	214 (40%)	346 (40%)	
	De 51 a 65 anos	19 (06%)	43 (08%)	62 (07%)	
	Mais de 65 anos	03 (01%)	05 (01%)	08 (01%)	
	BASE	325	533	858	
Cor	Branco	141 (49%)	268 (57%)	409 (54%)	0,08
	Moreno, mulato, pardo	116 (40%)	168 (35%)	284 (37%)	
	Negro	32 (11%)	45 (09%)	77 (10%)	
	BASE	290	480	770	
Escolaridade**	Analfabeto	16 (5%)	20 (04%)	36 (05%)	0,37
	1.º grau incompleto	157 (49%)	266 (50%)	423 (49%)	
	1.º grau completo	42 (13%)	64 (12%)	106 (12%)	
	2.º grau incompleto	29 (09%)	31 (6%)	60 (07%)	
	2.º grau completo	51 (16%)	91 (17%)	142 (17%)	
	Superior incompleto	13 (04%)	20 (04%)	33 (04%)	
	Superior Completo	13 (04%)	42 (08%)	55 (06%)	
	BASE	320	533	853	
Estado civil	Solteiro	163 (51%)	286 (53%)	449 (52%)	0,06
	Casado	59 (18%)	124 (23%)	183 (21%)	
	Separado	35 (11%)	59 (11%)	94 (11%)	
	Viúvo	22 (07%)	32 (06%)	54 (06%)	
	Amasiado	42 (13%)	43 (08%)	85 (10%)	
	BASE	320	540	860	
Ocupação	Do lar	28 (09%)	40 (08%)	68 (08%)	0,75
	Estudante	06 (02%)	05 (01%)	11 (02%)	
	Aposentado	19 (06%)	25 (05%)	44 (05%)	
	Desempregado	64 (20%)	94 (18%)	158 (19%)	
	Ocupação geradora de renda	206 (64%)	355 (68%)	561 (66%)	
	BASE	323	522	845	
Renda*	1 a 2 salários mínimos	91 (58%)	142 (46%)	233 (50%)	0,01
	2 a 4 salários mínimos	39 (25%)	92 (30%)	131 (28%)	
	Mais de salários mínimos	28 (18%)	78 (25%)	106 (22%)	
	BASE	158	312	470	

Fonte: dados da pesquisa. Obs: * aplicou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney. ** aplicou-se o teste *t* para amostras independentes. Nos demais casos se aplicou o teste de independência qui-quadrado. *** O teste qui-quadrado deve ser visto com cautela por haver mais de 20% das células com frequência esperada inferior a 5. Sig. Indica a significância do teste aplicado. Se este valor for menor que 0,05 indica que existem diferenças entre o perfil dos grupos com base nesta variável.

APÊNDICE D

Frequência dos esquemas

ESQUEMAS	Frequência	Percentual	Percentual válido	Percentual cumulativo
3TC-AZT-EFZ	190	21,3	21,5	21,5
AZT-ddI-RTV	112	12,6	12,7	34,2
3TC-AZT-NFV	102	11,4	11,6	45,8
AZT-ddI-NFV	69	7,7	7,8	53,6
3TC-AZT-IDV	67	7,5	7,6	61,2
3TC-AZT-NVP	56	6,3	6,3	67,6
3TC-AZT-IDV/r	42	4,7	4,8	72,3
AZT-ddI-EFZ	30	3,4	3,4	75,7
AZT-ddI-IDV	28	3,1	3,2	78,9
3TC-AZT-RTV	27	3	3,1	82,0
3TC-AZT-SQV/r	22	2,5	2,5	84,5
AZT-ddI-NVP	20	2,2	2,3	86,7
d4T-ddI-EFZ	20	2,2	2,3	89,0
d4T-ddI-NFV	17	1,9	1,9	90,9
3TC-d4T-NFV	13	1,5	1,5	92,4
3TC-d4T-EFZ	10	1,1	1,1	93,5
AZT-ddC-RTV	9	1	1,0	94,6
3TC-AZT-LPV/r	6	0,7	0,7	95,2
3TC-d4T-IDV	5	0,6	0,6	95,8
3TC-d4T-SQV/r	5	0,6	0,6	96,4
3TC-d4T-NVP	4	0,4	0,5	96,8
AZT-ddI-SQV	4	0,4	0,5	97,3
3TC-AZT-ATV	3	0,3	0,3	97,6
3TC-d4T-IDV/r	3	0,3	0,3	98,0
3TC-AZT-SQV	2	0,2	0,2	98,2
3TC-d4T-RTV	2	0,2	0,2	98,4
AZT-ddI-IDV/r	2	0,2	0,2	98,6
AZT-ddI-SQV/r	2	0,2	0,2	98,9
d4T-ddI-IDV	2	0,2	0,2	99,1
d4T-ddI-SQV/r	3	0,2	0,2	99,3
Outros esquemas	6	0,7	0,7	100,0
IGNORADOS	9	1,0	1,0	1,0
TOTAL	891	100,0	100,0	

Fonte: dados da pesquisa. OBS: outros esquemas são aqueles com frequência igual a 1, quais sejam: 3TC-ABC-EFZ, 3TC-d4T-LPV/r, 3TC-ddI-RTV, AZT-ddC-IDV, d4T-ddI-RTV .

