

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA

SIMONE FURTADO DOS SANTOS

**ADESÃO A TERAPIA COM EFAVIRENZ, TENOFOVIR E LAMIVUDINA
ANTES E APÓS A ALTERAÇÃO PELO REGIME EM DOSE FIXA
COMBINADA**

Belo Horizonte

2018

SIMONE FURTADO DOS SANTOS

**ADESÃO A TERAPIA COM EFAVIRENZ, TENOFOVIR E LAMIVUDINA
ANTES E APÓS A ALTERAÇÃO PELO REGIME EM DOSE FIXA
COMBINADA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestra em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Área de concentração: Medicamentos e Assistência Farmacêutica

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria das Graças Braga Ceccato

Co-orientadoras: Prof.^a Dr.^a Micheline Rosa Silveira e Prof.^a Dr.^a Edna Afonso Reis

Belo Horizonte

2018

Santos, Simone Furtado dos.
S237a Adesão à terapia antirretroviral de pacientes em uso de efavirenz, tenofovir e lamivudina antes e após a troca pela dose fixa combinada em Belo Horizonte / Simone Furtado dos Santos. – 2018.

100 f. : il.

Orientadora: Maria das Graças Braga Ceccato.
Coorientadoras: Micheline Rosa Silveira.

Edna Afonso Reis.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. HIV – Teses. 2. Terapia antirretroviral – Teses. 3. Análise de trajetória – Teses. 4. Tenofovir – Teses. 5. Lamivudina – Teses. I. Ceccato, Maria das Graças Braga. II. Silveira, Micheline Rosa. III. Reis, Edna Afonso. IV. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. V. Título.

CDD: 616.925

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Sandra Goulart Almeida

Vice-Reitor

Alessandro Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Fábio Alves

Pró-Reitor de Pesquisa

Mário Campos

FACULDADE DE FARMÁCIA

Diretor

Prof^a. Leiliane Coelho André

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Coordenador

Prof^a. Maria das Graças Braga Ceccato

Colegiado

Prof^a. Djenane Ramalho de Oliveira

Prof^a. Juliana Alvares

Prof^a. Maria das Graças Braga Ceccato

Prof^a. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua

Discente Gabriela de Araújo Brum



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA
FARMACEUTICA

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

ADESÃO À TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE PACIENTES EM USO DE EFAVIRENZ, TENOFOVIR E LAMIVUDINA ANTES E APÓS A TROCA PELA DOSE FIXA COMBINADA EM BELO HORIZONTE

SIMONE FURTADO DOS SANTOS

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA FARMACEUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestra em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 18 de maio de 2018, pela banca constituída pelos membros:

Prof. Maria das Graças Braga Ceccato - Orientadora
 UFMG

Prof. Micheline Rosa Silveira - Coorientadora
 UFMG

Prof. Edna Afonso Reis - Coorientadora
 UFMG

Prof. Unai Tupinambás
 UFMG

Prof. Mariana Martins Gonzaga do Nascimento
 UFMG

Belo Horizonte, 18 de maio de 2018.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e a toda espiritualidade por me amparar, proteger e prover força e coragem.

Aos meus pais amados que desde sempre me incentivaram a estudar, me deram amparo, incentivo e exemplo de retidão. Mãe, seu exemplo, sua força e coragem nunca vão permitir que eu desista facilmente de qualquer dificuldade que eu venha a encontrar pelo caminho.

Aos meus filhos, Luiz e Gabriel, que são luz na minha vida, sigam o exemplo da mamãe, não se limitem por idade, tempo, nada. Tenho muito orgulho de ser mãe de vocês!

Ao meu marido, namorado, companheiro, parceiro nesse trabalho, Márcio Afonso, sem sua ajuda, sua força, sem a sua competência como analista de dados, sem a companhia nas madrugadas e finais de semana eu não teria concluído esse trabalho. Te quero pra vida!

Aos meus irmãos, cunhada e sobrinhos, sei que fui bastante antissocial nesse período e agradeço toda compreensão e apoio. Amo vocês!

Às minhas tias e primas, mulheres maravilhosas, que sempre acreditaram em mim! Tia Lúcia, exemplo diário que renova minha fé. Tia De Lourdes (madrinha) e Tia Nana que sempre me incentivaram. Tia Aninha, tia/irmã, apoio incondicional e fundamental. Dani, com seu apoio e exemplo. Larissa, que me aturou em vários “quase surtos” e não me abandonou. Denise, que luta diariamente por uma saúde coletiva de qualidade. A todas por compreenderem minha ausência.

À minha orientadora Graça, que me recebeu no Projeto Ecoart e acreditou que eu seria capaz. Às minhas coorientadoras Edna e Micheline pelo apoio.

Às amigas que conquistei com o Projeto Ecoart. Tarsila e Jullye que compartilharam comigo aulas, trabalhos, angústias e uma boa amizade.

À todos os alunos que trabalharam no Projeto, mas em especial, Igor e Ana. Que dupla! Proporcionaram-me boas risadas para descontrair e uma extensão da maternidade.

À Juliana Costa e Celline, que foram fundamentais para a finalização do meu trabalho. Gratidão eterna!

E tiveram surpresas muito gratas nessa turma do mestrado. Fabi, Thais e Anne. Compartilhamos tanta coisa! De ocupação a trabalho de estatística e luta pela democracia! E permaneceremos assim!

À Raquel, minha gerente no CTA SAE Sagrada Família, que me apresentou para minha orientadora, que “enxergou” meu potencial como pesquisadora (por mais que algumas pessoas duvidassem) e me apoiou desde o início.

À Juliana e minhas meninas da farmácia que me apoiaram e entenderam meus momentos de desespero.

À toda equipe do CTA SAE Sagrada Família, que acolheu o Projeto Ecoart, que nos ajudou, que nos tratou com carinho e incentivo. Trabalhar com vocês é um prazer! Amanda e Vanessa, amigas irmãs, gratidão.

À todos os meus amigos que me incentivaram e entenderam minha ausência, permanecendo amigos.

RESUMO

A adesão à terapia antirretroviral (TARV) é fundamental para que se alcance a supressão viral no tratamento do HIV. No Brasil, a prescrição de TARV segue as recomendações dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde (MS). Até março de 2015, a terapia de primeira linha incluía três medicamentos - Efavirenz (EFZ) + Tenofovir (TDF) + Lamivudina (3TC), necessitando de múltiplos comprimidos. Desde então, esses fármacos foram disponibilizados em dose fixa combinada (DFC) com o objetivo de simplificar o tratamento e melhorar a adesão. O objetivo ao realizar estudo foi avaliar a adesão à TARV de pacientes em uso de EFZ+TDF+3TC, antes e após a troca pela DFC, em Belo Horizonte. A adesão foi medida por meio da Proporção de Dias Cobertos (PDC) que foi calculada utilizando a razão dos comprimidos dispensados pelo período correspondente ao tratamento prescrito. A data da troca constituiu-se a linha de base do estudo. O período de acompanhamento foi de 18 meses antes e após a troca, totalizando 36 meses. O PDC foi calculado considerando o período completo de acompanhamento e mensalmente para análise de trajetória da adesão. Foram elegíveis todos os indivíduos infectados pelo HIV, com idade ≥ 17 anos, em uso de EFZ+TDF+3TC pelo período mínimo de 18 meses, que trocaram pela DFC com os mesmos medicamentos e permaneceram em uso, por 18 meses após a troca. Dentre os 1206 pacientes selecionados, a maior parte era do sexo masculino (74%), foram atendidos em apenas uma Unidade Dispensadora de Medicamentos (UDM) durante o tempo de acompanhamento (82,2%), em torno de um terço tinham idade entre 25 e 39 anos (37,5%), quase 30% tinham curso superior (27,5%) e mais da metade utilizavam TARV por 49 meses ou mais (53%). No início da coorte, 36,7% dos pacientes apresentavam contagem de linfócitos TCD4 $> 500\text{cel}/\mu\text{l}$, após a troca 45% dos pacientes apresentavam contagem de linfócitos TCD4 $> 500\text{cel}/\mu\text{l}$; sendo que, 41,5% dos pacientes obtiveram um incremento no TCD4 $< 30\%$. A carga viral (CV) no início da coorte era indetectável para 54,3% dos pacientes e, após a troca, para 60,6% deles. Na análise univariada, antes da troca pela DFC, foram associadas positivamente com a adesão: ter idade > 60 anos e ter curso superior, usar TARV por um período ≤ 49 meses e estar vinculado a UDMs de maior porte. Após a troca

pela DFC, foram associadas positivamente com a adesão ter curso superior e usar TARV por um período ≤ 49 meses. Na análise de trajetória, 55% (662) dos pacientes passaram para um nível superior de adesão após a troca, 40% (484) permaneceram no mesmo nível e apenas 5% (60) mudaram para um nível inferior. Este resultado mostra que houve aumento da probabilidade de adesão após a troca com a estratégia de redução do número de comprimidos e que a investigação precisa se intensificar em outros aspectos relacionados à adesão.

Palavras-chave: HIV. Adesão à Terapia antirretroviral. Proporção de Dias cobertos. Análise de Trajetória.

ABSTRACT

Adherence to antiretroviral therapy (ART) is critical to achieving viral suppression in HIV treatment. In Brazil, the prescription of ART follows the recommendations of the Clinical Protocols and Therapeutic Guidelines (PCDT) of the Ministry of Health. Until March 2015, first-line therapy included three drugs, Efavirenz (EFZ) + Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC), requiring multiple tablets. Since then, these drugs are available in fixed-dose combination (FDC) to simplify treatment and improve adherence. The objective of the study was to evaluate the adherence to ART of patients using EFZ, TDF, and 3TC before and after the exchange for the DFC in Belo Horizonte. Adherence is measured by the Proportion of days covered (PDC) which was calculated by the ratio of the tablets dispensed for the period corresponding to the prescribed treatment. The date of the exchange constituted the baseline of the study. The follow-up period was 18 months before and after the exchange, totaling 36 months. The PDC was calculated considering the complete period of follow-up, and a trajectory analysis was performed through the monthly PDC. Were included in the analysis HIV-infected individuals aged ≥ 17 years who were using EFZ, TDF, and 3TC for at least 18 months, who switched to CFD with the same drugs and remained in use for 18 months after the exchange. Among the 1206 patients selected, the majority of the patients were male (74%), aged 25-39 years (37.5%), with an upper course (27.5%), receiving ART for 49 months or more (53%) and were attended in only one Medication Dispensing Unit (MDU) during the follow-up time (82.2%). At the beginning of the cohort, 36.7% of the patients presented TCD4 > 500 cells/ μ l. After the exchange, 45% of the patients presented CD4 > 500 cells/ μ l, and 41.5% had an increase in TCD4 < 30%. The viral load at the beginning of the cohort was undetectable for 54.3% of the patients and, after the exchange, 60.6% had an undetectable viral load. In the univariate analysis, before the exchange for FDC, they were positively associated with adherence, being > 60 years old and having a college degree. And they were negatively associated with adherence, using ART for a period of > 49 months and being linked to smaller MDUs. After the exchange for FDC, it was positively associated with adherence to have upper course and, negatively, to use ART for a period > 49 months. In the trajectory analysis, 55% (662) moved to a higher

level of adherence after the exchange, 40% (484) remained at the same level, and only 5% (60) changed to a lower level. This result shows that there was an increase in the probability of adherence after the exchange with the strategy of reducing the number of tablets and that the investigation needs to intensify in other aspects related to adherence.

Keywords: HIV. Adherence to antiretroviral therapy. Proportion of Days Covered. Trajectory Analysis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Cascata de cuidado contínuo do HIV. Brasil, 2016.....	26
Figura 2 - Período do estudo.....	47
Figura 3 - Diagrama de inclusão dos indivíduos na coorte.....	54
Figura 4 – Grupos de trajetória da adesão (a) antes da troca e (b) depois da troca pela DFC.....	59

LISTA DE QUADRO E TABELAS

Quadro 1 - Pacientes cadastrados para a retirada de antirretrovirais em Belo Horizonte, 2017.....	24
Tabela 1 - Características dos pacientes incluídos na coorte, Belo Horizonte, 2018	56
Tabela 2 - Distribuição de características sociodemográficas, da terapia antirretroviral, do serviço e clínico-laboratoriais, segundo o nível de adesão antes e após a troca. Belo Horizonte, 2018 (n= 1206).....	58
Tabela 3 - Padrões dos grupos de trajetória da adesão antes e após a troca pela DFC nos 18 meses de acompanhamento.....	60
Tabela 4 - Distribuição das características da população segundo os grupos de trajetória antes e depois da troca.....	62
Tabela 5 - Relação dos grupos de trajetória antes e após a troca da forma farmacêutica.....	64
Tabela 6 - Análise univariada e multivariada da associação entre as características dos indivíduos e a variável obter sucesso.	65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC	Lamivudina
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ARV	Antirretroviral
AZT	Zidovudina
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CTA/SAE- SF	Centro de Testagem e Aconselhamento/ Serviço de Atenção Especializada Sagrada Família
CTR/DIP – OD	Centro de treinamento e Referência de Doença Infectoparasitárias/ Ambulatório Orestes Diniz
CV	Carga Viral
DFC	Dose Fixa Combinada
DIAHV	Departamento de Vigilância, prevenção, e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais
DTG	Dolutegravir
EFV	Efavirenz
EUA	Estados Unidos da América
FTC	Emtricitabina
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> , Vírus da imunodeficiência humana
IST	Infecções Sexualmente Transmissíveis
IIN	Inibidores da Integrase
IP	Inibidores da Protease
ITRNN	Inibidores de Transcriptase Reversa Não Nucleosídeos
ITRN	Inibidores de Transcriptase Reversa Análogos Nucleosídeos
LPV/r	Lopinavir/ ritonavir
LT-CD4+	Linfócitos do tipo CD4
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> , Vírus da imunodeficiência humana
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde

ONU	Organização das Nações Unidas
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PDC	Proporção de Dias Cobertos
POP	Procedimento Operacional Padrão
PVHIV	Pessoa(s) vivendo com HIV / AIDS
RAL	Raltegravir
SICLOM	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)
SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral
SUS	Sistema Único de Saúde
TARV	Terapia Antirretroviral
TBC	Tuberculose
TDF	Tenofovir
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UDM	Unidade Dispensadora de Medicamentos
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UNAIDS	Programa Conjunto Nações Unidas sobre HIV/AIDS

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. REVISÃO DA LITERATURA	21
2.1 História e epidemiologia da AIDS	21
2.2 Assistência às PVHIV no Brasil	23
2.3 Terapia antirretroviral	26
2.3.1 - <i>Medicamentos e linhas de tratamento no Brasil</i>	29
2.4 Simplificação do esquema terapêutico	30
2.5 Conceitos de adesão.....	32
2.5.1– <i>Proporção de dias cobertos</i>	37
2.5.2 <i>Análise de trajetória</i>	39
2.6 Fatores associados à adesão.....	41
3. OBJETIVOS	45
3.1 Objetivo geral	45
3.2 Objetivos específicos.....	45
4. MATERIAIS E MÉTODOS	46
4.1 Delineamento, período e local do estudo.....	46
4.2 População e critérios de elegibilidade	47
4.3 Procedimentos éticos	48
4.4 Coleta de dados	48
4.5 Variáveis	49
4.5.1 <i>Medida de adesão</i>	49
4.5.2 <i>Trajétórias dos grupos de adesão</i>	50
4.5.3 <i>Covariáveis</i>	51
4.6 Análise estatística	52
5. RESULTADOS	54
5.1 Descrição das características.....	54
5.2 Medida de Adesão (PDC) no período fixo de acompanhamento	57
5.3 Distribuição das características selecionadas da população segundo o nível da adesão antes e após a troca dos medicamentos separados para DFC	58
5.4 Grupos de adesão baseado na análise de trajetória.....	59
5.5 Distribuição das características da população, segundo os grupos de trajetória da adesão, antes e depois da troca.....	61
5.6 Relação entre os grupos de trajetórias de adesão antes e após a troca da forma farmacêutica.....	64
5.7 Análise univariada e multivariada entre obter sucesso na troca nos grupos de trajetória da adesão e as características dos indivíduos	64

6. DISCUSSÃO	67
7- CONCLUSÃO.....	73
ANEXOS	82

1. INTRODUÇÃO

A utilização da terapia antirretroviral (TARV) tem por objetivos reduzir a morbidade e a mortalidade das pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHIV), reduzir as taxas de transmissão do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e aumentar a qualidade e a expectativa de vida destas pessoas. A adesão do paciente à TARV é fundamental para que se alcance os resultados de efetividade no tratamento do HIV ((BERG; ARNSTEN, 2006).

No Brasil, a prescrição da TARV segue as recomendações dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicadas pelo Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais (DIAHV) (BRASIL, 2017). Desde 2013, recomenda-se que a TARV seja iniciada em todas as pessoas vivendo com HIV, independente da contagem de linfócitos TCD4 (BRASIL, 2015). Estima-se que 455 mil PVHIV recebam TARV no Brasil, onde o acesso é gratuito e universal (BRASIL, 2016).

Em 1996, com a introdução da terapia antirretroviral combinada, os esquemas terapêuticos eram complexos e com grande número de comprimidos, sendo associados a múltiplas reações adversas e a interações medicamentosas, o que representava barreiras para a adesão ao tratamento. No entanto, esforços foram realizados para a simplificação dos esquemas utilizados, com a redução do número de comprimidos diários (MARTIN *et al.*, 2007).

Até março de 2015, a terapia inicial de primeira linha no Brasil incluía a combinação de dois Inibidores da Transcriptase Reversa Nucleosídeos (ITRN), associados a um Inibidor da Transcriptase Reversa Não Nucleosídeo (ITRNN); por exemplo, lamivudina (3TC), tenofovir (TDF) e efavirenz (EFZ), necessitando de múltiplos comprimidos. A partir dessa data, esses fármacos foram disponibilizados em dose fixa combinada (DFC) para a tomada de um comprimido uma vez ao dia (BRASIL, 2015). Os esquemas em DFC podem diminuir erros na administração e minimizar a não adesão seletiva (VERA *et al.*, 2012). Em 2017, o Ministério da Saúde (MS) substituiu o efavirenz pelo dolutegravir (DTG) no esquema de primeira linha,

baseando-se em evidências científicas de alta barreira genética, maior tolerabilidade e menos eventos adversos (BRASIL, 2017). São utilizados dois comprimidos diários, sendo um de dolutegravir e um comprimido com uma DFC de lamivudina+tenofovir.

A administração de medicamentos em DFC, em comparação com os mesmos fármacos administradas em medicamentos separados, tem o objetivo de melhorar a adesão ao tratamento. Medir a extensão dessa melhora, quando os mesmos fármacos são administradas, torna-se cada vez mais importante. Além de melhorar a adesão, patentes estão expirando e permitindo o uso de DFC com medicamentos genéricos que acarretam em redução dos custos do tratamento (JIMÉNEZ-GALÁN *et al.*, 2016).

Com o aumento do número de pessoas em TARV, aumenta-se a necessidade de avaliar, monitorar a adesão e manutenção da adesão ao tratamento (SUNGKANUPARPH *et al.*, 2008). Segundo dados mundiais, cerca de 60 a 70% dos pacientes apresentam boa adesão, geralmente definida como o cumprimento de mais de 90% das recomendações terapêuticas (NACHEGA *et al.*, 2015; ORTEGO *et al.*, 2011). O monitoramento da adesão à TARV é necessário, porque persiste o amplo consenso na literatura acerca da necessidade de se obter altas taxas de adesão para garantir o impacto do tratamento em termos de morbidade (FIELDEN *et al.*, 2008), qualidade de vida (MANNHEIMER *et al.*, 2005), mortalidade (LIMA *et al.*, 2009) e transmissão do HIV (KALICHMAN *et al.*, 2010). Uma adesão igual ou maior que 95% permanece, assim, sendo a meta do tratamento (NACHEGA *et al.*, 2015; PATERSON *et al.*, 2000). Ademais, o estudo longitudinal (SINGH *et al.*, 1996), reiterado por estudos longitudinais posteriores (LIU *et al.*, 2006; NACHEGA *et al.*, 2014), constatou que a adesão varia com o tempo, ou seja, pacientes que estão atualmente com ótima adesão podem vir a apresentar problemas em mantê-la ou mesmo interromper a medicação.

A adesão é definida como a conformidade das ações do paciente relativas ao regime posológico prescrito. Não se observa, na literatura, homogeneidade nos métodos e conceitos adotados para a mensuração da adesão (CRAMER *et al.*, 2008; LIMA-DELLAMORA *et al.*, 2017; PETERSON *et al.*, 2007; RAEBEL *et al.*, 2013; VRIJENS *et al.*, 2012; LESLIE *et al.*, 2008). As bases de dados secundários têm sido utilizadas

como fonte para os estudos sobre adesão, dentre elas, destaca-se o registro de dispensação da farmácia. Essas bases podem ser úteis por oferecem possibilidade de acesso rápido a um conjunto de informações individualizadas de um grande número de usuários (LIMA-DELLAMORA *et al.*, 2017). A unidade de medida é apresentada como o percentual de doses utilizadas dentre as doses prescritas, em um intervalo de tempo definido (BAE *et al.*, 2011; CRAMER *et al.*, 2008; LIMA-DELLAMORA *et al.*, 2017; PETERSON *et al.*, 2007; RAEBEL *et al.*, 2013; RAFFI *et al.*, 2015; VRIJENS *et al.*, 2012; LESLIE *et al.*, 2008).

Uma das medidas mais utilizadas em base de dados secundários é a Proporção de Dias Cobertos (PDC), ou seja, a quantidade acumulada dos medicamentos, por meio de dispensas sucessivas, para garantir o tratamento sem interrupção. Dessa forma, a adesão é calculada por meio da razão entre os comprimidos dispensados e o número de comprimidos necessários para o período correspondente ao tratamento prescrito (LIMA-DELLAMORA *et al.*, 2017; RAEBEL *et al.*, 2013; RAFFI *et al.*, 2015).

A utilização da PDC como medida de adesão à TARV é bastante comum. Sutton *et al.* (2016) utilizaram a PDC e encontraram uma média de adesão de 81% para pacientes em uso de esquemas em DFC e de 72% para esquemas com múltiplos comprimidos. Bastard *et al.* (2011) em uma corte no Senegal com 404 pacientes, observaram média de adesão de 91,2% durante o período observado, e uma tendência de redução da adesão, durante os três primeiros anos, para uma média de 90,8%. Raffi *et al.* (2015) em uma corte que utilizou a base de dados da França, concluíram que a média de adesão entre pacientes que usaram DFC foi de 89,6%, dos que usaram esquema com múltiplos comprimidos uma vez ao dia foi 86,4% e com mais de uma dose diária foi de 77%.

A PDC ou medidas similares reduzem um padrão complexo de observações de adesão longitudinais a um único número. Como resultado dessa redução, são limitados para distinguir entre padrões diferentes na adesão. Por exemplo, valores idênticos de PDC podem ser calculados para pacientes com (1) uso consistente no início e pior subsequentemente, (2) uso inicial pior e uso subsequente inconsistente, ou (3) adesão intermitente através do tempo de seguimento (FRANKLIN *et al.*, 2013; FRANKLIN *et al.*, 2015, BOUSSARI *et al.*, 2015, MacEWAN *et al.*, 2016).

Um método alternativo para descrever a adesão a medicamentos utilizados por longo prazo, apresentando a dinâmica da adesão através do tempo, é a *análise de trajetória*. Esses modelos estimam a mudança através do tempo em um desfecho que é medido repetidamente, como na medida mensal da PDC, e agrupa os participantes de acordo com seu comportamento de adesão ao longo do tempo (FRANKLIN *et al.*, 2013; FRANKLIN *et al.*, 2015, BOUSSARI *et al.*, 2015, MacEWAN *et al.*, 2016).

Apesar de não haver um método para medir a adesão que seja considerado “padrão ouro”, os estudos precisam ser desenvolvidos. O conhecimento da utilização de medicamentos é importante para uma melhor compreensão dos desafios na prestação de cuidados com qualidade em saúde. Dados sobre o impacto do regime DFC na adesão permanecem limitados em estudos de vida real (RAMJAN *et al.*, 2014).

O presente estudo une duas estratégias para avaliar a adesão, cálculo da PDC no período fixo de acompanhamento e o PDC mensal para a análise da trajetória, que de forma complementar pode dar um panorama do impacto do uso de uma DFC contendo três medicamentos, em uma dose única diária, na adesão dos pacientes em uso de TARV. Estudos que avaliem a análise de trajetória são escassos tanto no Brasil quanto internacionalmente.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 História e epidemiologia da AIDS

Os primeiros relatos da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS) foram publicados em 1981, nos Estados Unidos, quando foram identificados no “Centers for Disease Control and Prevention (CDC)”, vários casos de pneumonia por *Pneumocystis carinii* (fungo atualmente conhecido como *Pneumocystis jirovecii*) e de Sarcoma de Kaposi em homossexuais masculinos previamente saudáveis (RACHID; SCHECHTER, 2017).

Em 1983, o HIV foi identificado como pertencente à família lentivírus dos retrovírus humanos. Trata-se de um vírus RNA, caracterizado pela presença da enzima transcriptase reversa, que permite a transcrição do RNA viral em DNA, que pode então integrar no genoma da célula do hospedeiro, e se torna um provírus. O DNA viral é copiado em RNA mensageiro, que é transcrito em proteínas virais, ocorre então a montagem do vírus e, posteriormente, a gemulação. São infectadas, principalmente, células com a molécula CD4 (glicoproteína monomérica) em sua superfície, predominantemente linfócitos TCD4+ e macrófagos. A molécula CD4 age como receptora do vírus, mediando a invasão celular (RACHID; SCHECHTER, 2017).

A AIDS se tornou uma pandemia, impactando o mundo nas questões como direitos humanos, qualidade de vida, políticas de medicamentos e propriedade industrial. Por combinar comportamento sexual e doença, a mesma resultou em desafios para a comunidade científica e para os movimentos sociais, por atingir as pessoas sem distinção de classe social, raça, posicionamento cultural ou político.

Segundo o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS), em junho de 2016, existiam 34,9 milhões de adultos vivendo com HIV no mundo, 17,8 milhões mulheres, 17,1 milhões homens e 1,8 milhão crianças (<15 anos), totalizando 36,7 milhões de pessoas. O número de novas infecções por HIV, no mesmo ano, foi de 1,9 milhão em adultos e 150.000 em crianças (<15 anos),

totalizando 2,1 milhões. As mortes relacionadas à AIDS foram 1,0 milhão em adultos e 110.000 em crianças (<15 anos), totalizando 1,1 milhão de mortes. Ainda de acordo com os dados da UNAIDS, cerca de 18,2 milhões de pessoas tiveram acesso a TARV, no mundo todo, incluindo 910.000 crianças, o dobro do número registrado cinco anos atrás (UNAIDS, 2016).

O Brasil, por ser o país mais populoso da América Latina, é também o país que mais concentra casos de novas infecções por HIV na região. O país responde por 40% das novas infecções – segundo estimativas mais recentes do UNAIDS -, enquanto Argentina, Venezuela, Colômbia, Cuba, Guatemala, México e Peru respondem por outros 41% desses casos (UNAIDS, 2016).

Em relação a AIDS, de 1980 a junho de 2016, foram notificados no país 842.710 casos de AIDS. De 2011 a 2016, no Brasil, foi registrada uma média de 41,1 mil casos de AIDS nos últimos cinco anos. A taxa de detecção de AIDS no Brasil tem apresentado estabilização nos últimos dez anos, com uma média de 20,7 casos/ 100 mil habitantes (BRASIL, 2016).

Em relação aos casos de AIDS por sexo, há um predomínio de homens nas regiões Sudeste e Centro Oeste em comparação com as demais regiões, sendo a razão de sexos em 2015, em média de 2,5 casos em homens para cada 10 casos em mulheres. Nas regiões Norte e Nordeste, a razão de sexos em 2015 era de 21 casos em homens para cada 10 mulheres, enquanto que na região Sul há uma participação maior das mulheres nos casos de AIDS, sendo a razão de sexo de 17 homens para cada 10 mulheres (BRASIL, 2016).

A maior concentração de casos de AIDS no Brasil está nos indivíduos com idade entre 25 e 39 anos para ambos os sexos. Entre os homens, essa faixa etária corresponde a 53,0% e, entre as mulheres, a 49,9% do total de casos registrados de 1980 a junho de 2016. Em relação a taxa de detecção em menores de 5 anos observa-se uma tendência de 42,7% de queda para o Brasil nos últimos dez anos (BRASIL, 2016).

A vigilância epidemiológica do HIV e da AIDS baseia-se em dados fornecidos pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), e em registros de óbitos pelo Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL), Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) e Sistema de Monitoramento Clínico das Pessoas Vivendo com HIV (SIMC) (BRASIL, 2017). A notificação compulsória da infecção pelo HIV e da AIDS está baseada num modelo de vigilância dos eventos: infecção pelo HIV, adoecimento (AIDS) e óbito, por meio de sistemas de informação de rotina e de estudos seccionais e longitudinais (BRASIL, 2017).

2.2 Assistência às PVHIV no Brasil

No Brasil, indivíduos diagnosticados com HIV são direcionados a serviços de saúde do SUS com assistência ambulatorial às PVHIV. O indivíduo é vinculado ao serviço de saúde, ao realizar a primeira consulta com um infectologista e, em seguida, é cadastrado no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) para começar a receber, mensalmente, os medicamentos antirretrovirais nas UDM.

O SICLOM foi desenvolvido com o objetivo de gerenciamento logístico dos medicamentos antirretrovirais. Permite que o DIAHV se mantenha atualizado em relação ao fornecimento de medicamentos aos pacientes em TARV, nas várias regiões do país. As informações são utilizadas para controle dos estoques e da distribuição dos ARV, bem como para obtenção de informações clínico-laboratoriais dos pacientes utilizando diferentes esquemas terapêuticos (SICLOM BRASIL, 2018).

O SICLOM tem como principais objetivos, melhorar a capacidade de resposta da área de logística de medicamentos do DIAHV e das Unidades Federadas e Locais; ampliar a capacidade de planejamento das aquisições dos medicamentos ARV; Aprimorar a qualidade das informações geradas no controle logístico de medicamentos; Otimizar o fluxo das atividades desenvolvidas no processo logístico, nas diversas esferas de gerenciamento; Possibilitar a ampliação de ações para promover a adesão à terapia ARV; Controlar o estoque mensal de cada medicamento nas diversas esferas de gerenciamento, obtendo uma estimativa do

estoque disponível na rede de serviços; Possibilitar a ampliação do controle local dos medicamentos utilizados para manifestações associadas a AIDS ou doenças sexualmente transmissíveis; Monitorar os tratamentos para DST/AIDS nas diferentes categorias de usuários e Permitir avaliar qualidade da assistência (SICLOM BRASIL, 2018).

No município de Belo Horizonte, existe uma Coordenação Municipal de Saúde Sexual e Atenção às IST/AIDS e Hepatites Virais, responsável por orientar e acompanhar as ações relativas à prevenção e tratamento. Especificamente em relação à Assistência Farmacêutica, existem Protocolos Operacionais Padrão (POP) que orientam o funcionamento das UDMs, conforme descrito no Anexo 1.

Segundo dados da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte, Secretaria Municipal de Saúde, em 11 de abril de 2017 existiam 14.561 pessoas cadastradas no SICLOM e 10.585 retirando TARV, nas oito Unidades Dispensadoras de Medicamentos (UDM) do município (Quadro 1).

Quadro 1: Pacientes cadastrados para a retirada de Antirretrovirais em Belo Horizonte, 2017.

UDM	Pacientes que retiraram os ARVs	Usuários cadastrados
Carijós	1.469	1.729
CTA SAE Sagrada Família	2.195	2.657
CTR DIP Orestes Diniz	4.218	6.379
Eduardo de Menezes	1.992	2.740
Hemominas	8	19
Polícia Militar	84	130
Unifenas	357	579
URS Centro-Sul	262	328
Total	10.585	14.561

Fonte: SICLOM 04/2017.

A cascata de cuidado contínuo é um conceito descrito na literatura, baseado em modelagens matemáticas, que foi utilizado, inicialmente, para tratamento da tuberculose e foi incorporado para o acompanhamento de PVHIV. Tem o objetivo de tornar compreensível a sequência de eventos que conduzem ao acesso à saúde (BRASIL, 2017a).

A cascata de cuidado contínuo, no que se refere ao acompanhamento de pacientes em tratamento de HIV/AIDS, diz respeito à sequência de eventos que precisam ser transpostos desde a infecção até a supressão viral, ou seja, inicia no diagnóstico e vai até a supressão viral alcançada com o uso da TARV (BRASIL, 2017a).

Cascatas de cuidado se tornaram importantes instrumentos para conduzir tomadas de decisão e delineamento de políticas de saúde. Permitem também, avaliar os resultados no objetivo de alcançar a meta 90-90-90, proposta para 2020, da qual o Brasil é signatário (BRASIL, 2017b).

As metas dizem respeito à primeira, segunda, quinta e sexta barras da cascata de cuidado (Figura 1). Se essas metas forem alcançadas, ao menos 73% das PVHIV no mundo alcançariam supressão viral, permitindo acabar com a epidemia de AIDS em 2030, com um número de infecções 90% menor e de mortes 80% menor que os atuais (BRASIL, 2017b).

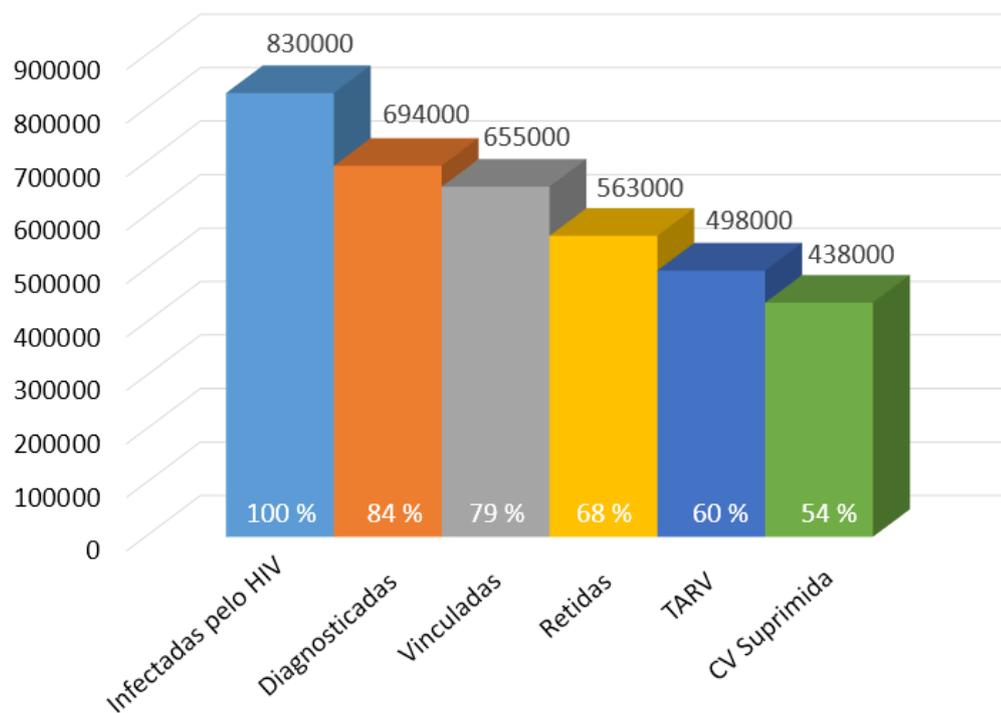
Dentre os países da América Latina e Caribe, o Brasil foi o primeiro a adotar oficialmente o 90-90-90, ou seja, 90% das pessoas infectadas cientes de seu diagnóstico, 90% dessas em uso de TARV e 90% das em uso de TARV, com carga viral (CV) indetectável. Em relação ao avanço mundial relativo as metas de tratamento 90-90-90, observa-se que 70% das pessoas vivendo com HIV conhecem o seu estado sorológico, 77% das pessoas vivendo com HIV conhecem o seu estado sorológico e estão em tratamento e 82% das pessoas em tratamento estão com carga viral suprimida (UNAIDS, 2017).

As “perdas” entre cada uma das etapas da cascata de cuidado são chamadas de *leakages* (termo em inglês para “vazamento”) e permitem acompanhar os indicadores referentes à meta. Dentre os indicadores monitorados por meio dos *leakages*, estão o diagnóstico tardio, a retenção no cuidado e no tratamento, a adesão à TARV e a supressão de PVHIV em TARV. A cada um dos *leakages*, podem estar associados fatores relacionados aos serviços de saúde e/ou características individuais, biológicas ou comportamentais, e também características relacionadas ao estigma e discriminação. Estratificar esses indicadores permite identificar barreiras relacionadas às características sociodemográficas e às

desigualdades sociais a que o indivíduo está sujeito e conduzir ações que possam minimizar essas barreiras (BRASIL, 2017b).

Estima-se que ao final de 2016, havia aproximadamente 830 mil PVHIV no Brasil, das quais 694 mil (84%) estavam diagnosticadas; 655 mil (79% haviam sido vinculadas a algum serviço de saúde e 563 mil (68%) estavam retidas nos serviços (Figura 1). Observa-se cobertura antirretroviral de 60% e supressão viral de 54% entre os indivíduos infectados pelo HIV (BRASIL, 2017b).

Figura 1 - Cascata de cuidado contínuo do HIV em 2016.



Fonte: Brasil (2017c).

2.3 Terapia antirretroviral

Em 1995, a zidovudina (AZT) era um dos únicos medicamentos disponíveis para o tratamento, mas nesse ano um medicamento da classe dos Inibidores da Protease (IP) foi aprovado nos Estados Unidos. Em 1996, o Programa Nacional de DST AIDS lançou o primeiro consenso em terapia antirretroviral (BRASIL, 2016a).

Em 1996, a introdução da TARV combinada levou a regimes complexos com até 20 comprimidos por dia. O desenvolvimento de formulações em dose fixa a serem ingeridas uma vez por dia reduziu o número dos comprimidos, simplificou o horário das tomadas, mas ainda há diferenças entre os diferentes regimes disponíveis (RAFFI *et al.*, 2015).

Mundialmente, o primeiro esquema em DFC foi aprovado em 2006, composto por tenofovir, emtricitabina e efavirenz. Sequencialmente, outros dois esquemas em DFC foram aprovados pelo *US Food and Drug Administration* (FDA): tenofovir - emtricitabina-rilpivirine e tenofovir-emtricitabina-elvitegravir-cobicistat (NACHEGA, 2014).

A evolução do conhecimento e dos avanços referentes à prevenção da infecção pelo HIV, à profilaxia e ao melhor manejo clínico das infecções oportunistas, bem como a utilização de recursos diagnósticos e terapêuticos, possibilitaram mudanças no perfil de morbimortalidade da epidemia da AIDS, alterando sua evolução e tendências. Associada a esse contexto destaca-se, fundamentalmente, a política de acesso aos medicamentos no Brasil, que contribuiu para o desenvolvimento do perfil crônico-degenerativo assumido pela doença na atualidade (BRASIL, 2015).

O aumento na diversidade dos medicamentos ofertados e a disponibilização destes para todos os pacientes diagnosticados, fez com que a mortalidade por AIDS no Brasil sofresse um declínio importante. Associaram-se estratégias de prevenção à modernização do tratamento, colocando o Brasil como referência mundial na prevenção e tratamento do HIV/AIDS (BRASIL, 2015).

A prescrição de TARV deve seguir as recomendações dos Protocolos Clínico e Diretrizes Terapêuticas publicadas pelo Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais do Ministério da Saúde (BRASIL, 2017b). Com a mudança de recomendação de tratamento para todas as pessoas com 18 anos e mais, vivendo com HIV, independentemente do valor de TCD4, em dezembro de 2013, todas as PVHIV passaram a ser elegíveis para TARV (BRASIL, 2017d).

Em 2017, o PCDT passou por várias atualizações, medicamentos mais antigos e com maior número de reações adversas como o lopinavir/ritonavir foram retirados do protocolo. O dolutegravir, um inibidor da integrase, foi incorporado para o esquema de primeira linha, associado a dois ITRN, tenofovir e lamivudina, que são disponibilizados em DFC (BRASIL, 2017c e d). A utilização da DFC reduz o número de comprimidos ao mesmo tempo em que mantém a eficácia, tolerabilidade e segurança do esquema terapêutico (VELNAVATHAN *et al.*, 2016).

Em relação a política de acesso aos medicamentos, o Brasil foi o primeiro país em desenvolvimento a prover acesso universal à TARV garantido por lei (BRASIL, 1996), tornando obrigatória a distribuição gratuita de antirretrovirais no SUS. Em comparação, Corless *et al.* (2017) em uma avaliação dos fatores sociodemográficos associados à adesão, afirmou que nos Estados Unidos, um dos principais fatores de baixa adesão é o econômico. A média de custo anual, de acordo com o *US Census Bureau*, para o ano de 2015, foi de 20.000 dólares. Portanto, os pacientes que apresentavam melhores taxas de adesão eram aqueles com ganho superior a esse valor.

O Brasil hoje tem uma das maiores coberturas de TARV entre os países de baixa e média renda, com mais da metade (64%) das pessoas vivendo com HIV recebendo TARV – segundo os dados mais atuais do MS, enquanto a média global em 2015 foi de 46% (UNAIDS, 2016).

No entanto, a supressão máxima da CV não depende apenas da potência do esquema antirretroviral utilizado, mas também da adesão do paciente à terapia prescrita. Uma adesão subótima pode levar à presença de CV, o que não só prejudica o paciente, mas também aumenta o risco de transmissão do HIV (incluindo cepas resistentes aos medicamentos). A avaliação contínua e o tratamento de condições que podem afetar a adesão, como depressão, álcool e uso de drogas, melhoram a saúde do paciente como um todo e reduzem o risco de transmissão (BRASIL, 2017c)

2.3.1 - Medicamentos e linhas de tratamento no Brasil

A disponibilidade nacional de antirretrovirais compõe-se de 19 fármacos em diferentes apresentações e combinações, pertencentes a seis classes terapêuticas. Em cada uma, atua-se em determinada enzima viral: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos, inibidores da protease, inibidores de fusão, inibidores da integrase e um inibidor de entrada do HIV 1 (BRASIL, 2017e). Os medicamentos são distribuídos nas UDM por meio de registro no Siclom. O tratamento de primeira linha no Brasil era composto pelo esquema contendo tenofovir, lamivudina e efavirenz, em múltiplos comprimidos e, desde março de 2015, é disponibilizado em dose fixa combinada (DFC), chamada popularmente de “3 em 1” (BRASIL, 2015). Os pacientes não trocaram seu tratamento em termos de moléculas ativas, houve redução do número diário de comprimidos de quatro para um (AIROLDI *et al.*, 2010).

O uso de esquemas em DFC pode melhorar a adesão quando comparados com esquemas com múltiplos comprimidos (SWEET *et al.*, 2014). A DFC tem sido altamente recomendada, tanto pela simplicidade quanto pelo maior sucesso em alcançar uma boa adesão (VELNAVATHAN *et al.*, 2016).

Seguindo a tendência dos *Guidelines* internacionais, a partir de Janeiro de 2017, por meio da Resolução 07/2017 do MS, o país incorporou o dolutegravir (DTG) para novos tratamentos, não só para o regime preferencial, como também para a troca de PVHIV já em terceira linha de tratamento com raltegravir (RAL). Até 30 de junho de 2017, das quase 40.000 PVHIV em uso de DTG, 23.000 eram PVHIV iniciando tratamento e 17.000 trocando o RAL. Com a incorporação do dolutegravir os pacientes em uso de raltegravir, com exceção dos que estão em tratamento de tuberculose (TBC) e as gestantes, migraram para dolutegravir (BRASIL, 2017c).

Em casos de falhas terapêuticas ou virológicas e de surgimento de reações adversas, existem algumas opções disponíveis, que são orientadas no PCDT do MS. Ressalta-se que a efetividade da TARV, resistência aos medicamentos e a ocorrência de mutações podem ocorrer se os medicamentos não forem tomados

como prescritos. A resistência à TARV pode ocorrer de forma cruzada entre os medicamentos de cada classe, dificultando a efetividade de futuros esquemas de tratamento (BRASIL, 2017b).

2.4 Simplificação do esquema terapêutico

Dentre as inúmeras soluções propostas para melhorar a adesão à TARV, o uso da DFC, que combina um ou mais princípios ativos em um único comprimido, é a melhor abordagem. A primeira DFC utilizada no tratamento do HIV/AIDS foi a associação de zidovudina (AZT) e lamivudina (3TC), que eram produzidas pela mesma empresa. Posteriormente, vieram as DFC contendo três princípios ativos (RAMJAN *et al.*, 2014).

A associação de medicamentos em DFC é uma estratégia para simplificar o tratamento e reduzir a quantidade de comprimidos. Os medicamentos, individualmente, que fazem parte de uma DFC, devem seguir critérios de farmacocinética que permitam o uso uma vez ao dia. Além disso, ao reduzir a chance de erro no tratamento, o uso da DFC minimiza também a possibilidade de mono ou dupla terapia devido à não adesão seletiva (ALDIR; HORTA; SERRADO, 2014).

A simplificação do esquema terapêutico, como uma das estratégias chave para melhorar a adesão, isoladamente, não resolve completamente a situação. Mesmo entre pacientes utilizando a DFC, muitos mantêm o padrão de não adesão. Em contrapartida, observou-se que pacientes em uso de esquemas mais complexos, relatam mais sintomas de ansiedade como causa para não usar os medicamentos (CHEN; CHEN; KALICHMAN, 2017).

O estudo ADONE comprovou a eficácia e tolerabilidade relacionada à estratégia de simplificação da TARV com a DFC. Resultando na melhora da adesão e qualidade de vida e na manutenção de uma alta eficácia virológica e imunológica (AIROLDI *et al.*, 2010).

Entre pacientes em uso de TARV o uso de esquemas em DFC está associado com maior persistência ao tratamento que em regimes com múltiplos comprimidos (SWEET *et al.*, 2014).

Não foram encontrados estudos da avaliação do impacto na adesão e fatores associados, da adoção de um esquema em DFC no Brasil, em 2015. Mundialmente, os estudos avaliam a troca de múltiplos medicamentos, de classes distintas ou princípios ativos distintos por um esquema em DFC. O fato da troca, no Brasil, envolver os mesmos medicamentos, facilita a avaliação do impacto na adesão.

Internacionalmente, alguns estudos consideraram a emtricitabina (FTC) como equivalente à 3TC (RAFFI *et al.*, 2015) bem como a rilpivirina (RPV) equivalente ao efavirenz (EFZ) (JIMENEZ-GÁLAN *et al.*, 2016) ao avaliar o impacto na adesão do uso da DFC e outros avaliaram a troca comparando esquemas com medicamentos de qualquer classe pela DFC (DEGLI *et al.*, 2015).

Em uma coorte retrospectiva, utilizando base de dados da Itália de dispensação de ARV, observou-se aumento na adesão com a adoção de esquemas em DFC além de redução de custos com procedimentos não farmacológicos após a troca (DEGLI *et al.*, 2015). Sendo o mesmo, observado em uma coorte Portuguesa, que avaliou os benefícios clínicos e econômicos da simplificação da TARV na adesão (VERA *et al.*, 2012).

Em uma coorte na Carolina do Sul, EUA, avaliou-se a supressão viral em pacientes em uso de esquema com múltiplos comprimidos e esquema em DFC. Comparada com adesão $\geq 95\%$, esquemas em DFC proporcionam alcançar supressão viral com níveis de supressão viral $\geq 80\%$ enquanto esquemas com múltiplos comprimidos necessitaram de adesão $\geq 90\%$ para alcançar supressão viral (SUTTON; MAGAGNOLI; HARDIN, 2017).

Esquemas em DFC foram associados com maiores taxas de adesão e menor risco de hospitalização, em pacientes da Carolina do Sul, EUA, em tratamento de HIV/AIDS. Além do que uma maior proporção de pacientes em uso de esquema em

DFC apresentou supressão viral durante o período de seguimento (SUTTON; MAGAGNOLI; HARDIN, 2016).

Em uma meta-análise, incluindo 11 ensaios clínicos randomizados e controlados comparando diferentes regimes de TARV, foi demonstrado que a adesão foi significativamente maior para o regime de uma vez por dia em comparação com um regime de duas vezes ao dia (PARIENTI *et al.*, 2009).

Em outra meta-análise, incluindo nove ensaios clínicos randomizados e controlados, encontrou-se que melhor adesão e supressão virológica associadas com o regime de uma vez por dia em comparação com um regime de duas vezes ao dia. Tanto a adesão quanto a supressão da carga viral diminuiu ao longo do tempo, mas o impacto na redução da adesão foi menor nos regimes com a dose uma vez ao dia, em comparação com dose duas vezes ao dia (NACHEGA *et al.*, 2014).

No uso de esquemas com múltiplos comprimidos, foram relatadas maiores barreiras para tomar os medicamentos, em um estudo na Geórgia com 755 pessoas, como reações adversas e confusão quanto à prescrição. Barreiras que levaram à perda de doses no tratamento (CHEN; CHEN; KALICHMAN, 2017).

O conhecimento da utilização de medicamentos é importante para uma melhor compreensão dos desafios na prestação de cuidados em saúde com qualidade. Dados a respeito do impacto do regime em DFC na adesão permanecem limitados em estudos de vida real (RAMJAN *et al.*, 2014)

2.5 Conceitos de adesão

Baixas taxas de adesão a tratamentos prescritos é motivo de preocupação e estudo ao longo de muitos anos. Hipócrates, em 400 AC foi o primeiro a notar que, alguns pacientes não tomavam seus medicamentos prescritos, e mais tarde reclamavam que o tratamento não os ajudou. Em 1882, pela primeira vez na medicina moderna, Robert Koch estipulou que a não adesão de pacientes com tuberculose era “falta de cuidado e irresponsabilidade”. E assim seguiram-se os estudos, até se “enxergar” a

adesão de uma forma não punitiva e sim multifatorial, que necessita de concordância mútua entre equipe de saúde e pacientes (VRIJENS *et al.*, 2012).

O tratamento do HIV, além de ter o objetivo de reduzir a morbidade e a mortalidade, também tem o objetivo de alcançar a supressão viral, que impacta coletivamente por reduzir a transmissão do HIV. A efetividade da TARV requer ótima adesão dos pacientes e a manutenção desta ao longo do tempo. No caso de esquemas terapêuticos que não contenham um IP com *booster*, uma adesão menor que 95% pode implicar em falha na supressão viral (SCHAECHER, 2013).

Nas últimas quatro décadas, muitos estudos foram feitos a respeito de adesão e no caso do tratamento do HIV, o interesse se intensificou com o uso da terapia antirretroviral combinada. Observa-se, na literatura, heterogeneidade nos métodos e conceitos adotados para a mensuração da adesão (CRAMER *et al.*, 2008; LIMA-DELLAMORA *et al.*, 2017; PETERSON *et al.*, 2007; RAEBEL *et al.*, 2013; VRIJENS *et al.*, 2012; LESLIE *et al.*, 2008). A utilização de diferentes medidas de adesão pode levar a discrepâncias de resultados nas taxas e preditores de adesão. Otimizar essas medidas, tanto na clínica quanto na pesquisa, é essencial por várias razões; na clínica, pode ser uma medida eficiente, prática e que permite identificar pacientes que necessitam de alguma intervenção. Na pesquisa, melhores medidas também são necessárias devido ao aumento do número de testes randomizados avaliando a eficácia de diferentes intervenções para melhorar a adesão (BERG; ARNSTEN, 2006).

Diversos conceitos de adesão podem ser identificados. Em uma compreensão mais restrita, adesão pode ser definida como “o comportamento de uma pessoa - tomar remédio, seguir uma dieta ou fazer mudanças no estilo de vida – que corresponde às recomendações da equipe de saúde” (HAYNES; TAYLOR; SACKETT, 1979). Essa definição parte de uma compreensão limitada, pois equivale à noção de obediência, ao ato de conformar-se ou acatar. Sugere que o esquema terapêutico prescrito não parte de uma decisão compartilhada entre a pessoa e o profissional de saúde.

Uma definição mais ampla e abrangente assinala que adesão (BRASIL, 2008, p.11):

. “É um processo dinâmico e multifatorial que inclui aspectos físicos, psicológicos, sociais, culturais e comportamentais, que requer decisões compartilhadas e co-responsabilizadas entre a pessoa que vive com HIV, a equipe e a rede social.

. Deve ser entendida como um processo de negociação entre o usuário e os profissionais de saúde, no qual são reconhecidas as habilidades específicas de cada um, que visa a fortalecer a autonomia para o autocuidado.

. Transcende à simples ingestão de medicamentos, incluindo a autonomia da pessoa vivendo com HIV/AIDS, o estabelecimento de vínculo com a equipe de saúde, o acesso à informação, o acompanhamento clínico-laboratorial, a adequação aos hábitos e necessidades individuais e o compartilhamento das decisões relacionadas à própria saúde, inclusive para pessoas que não fazem uso de TARV. Adesão à terapêutica medicamentosa pode ser incluída no escopo de conceito geral de adesão adotado pela OMS, que a define como “a extensão na qual o comportamento de uma pessoa corresponde a recomendações acordadas com um profissional de saúde.”

Adesão é um processo colaborativo, que facilita a aceitação e a integração de determinado regime terapêutico no cotidiano das pessoas em tratamento, pressupondo sua participação nas decisões sobre o mesmo (BRASIL, 2008). O desejo de manter segredo sobre a infecção pelo HIV pode ter impacto negativo na adesão, na medida em que a pessoa receia que terceiros desconfiem da sua soropositividade ao descobrirem que usa determinados medicamentos, por exemplo. Assim, esconder o diagnóstico pode significar negligenciar com o próprio tratamento, como ir às consultas, fazer exames, pegar os medicamentos e tomá-los nos horários e doses recomendados. Portanto, assumir a condição de uma pessoa vivendo com HIV/AIDS e compartilhar o diagnóstico com pessoas de confiança do convívio sócio-familiar, podem favorecer a adesão adequada e o autocuidado (BRASIL, 2008).

Para orientar os estudos, o *Medication Compliance and Persistence Special Group* da Sociedade Internacional para os estudos farmacoeconômicos (ISPOR) propôs uma definição internacional para o termo adesão. A adesão foi definida como a

conformidade da ação do paciente com o regime posológico prescrito. A unidade de medida é apresentada com o percentual de doses utilizadas dentre as doses prescritas, em um intervalo de tempo definido (CRAMER *et al.*, 2008).

A adesão quantifica a extensão na qual o paciente age de acordo com as doses e intervalos de um regime prescrito, para um determinado período. Por definição é expressa como a porcentagem de doses tomadas corretamente (doses tomadas/doses prescritas x 100) (BAE *et al.*, 2011; JIMÉNEZ-GALÁN *et al.*, 2016).

Não existe consenso em relação à melhor forma para medir a adesão à TARV, não havendo assim, um padrão ouro estabelecido. Isso se deve ao fato de que cada método mede as dimensões de adesão separadamente, com diferentes pontos de cortes para definir a não adesão e também devido à limitação de cada método (LIMA-DELLAMORA *et al.*, 2017). Entre os métodos utilizados para medir adesão, pode-se citar métodos diretos, que são considerados mais confiáveis, por estarem fundamentados na verificação objetiva da ingestão (tratamento diretamente observado) ou na dosagem plasmática dos medicamentos ou seus metabólitos. As medidas indiretas, como o autorrelato, por meio da utilização de entrevistas ou questionários auto preenchidos, contagem de comprimidos por meio físico ou eletrônico e dados de dispensação dos medicamentos na farmácia (BERG; ARNSTEN, 2006). Prescrição ou métodos baseados em contagens de comprimidos, são medidas objetivas para medir a adesão à TARV (McMAHON *et al.*, 2011).

Cada um destes métodos tem suas vantagens e desvantagens. Em relação aos métodos diretos, existe uma dificuldade de observar diretamente o paciente ingerindo seus medicamentos e são altos os custos relacionados à obtenção de amostras de sangue para observar as concentrações plasmáticas dos medicamentos. No que diz respeito aos métodos indiretos, o autorrelato do paciente está sujeito a viés de memória. Entretanto, nenhuma das medidas pode afirmar se o paciente ingeriu ou não os medicamentos. O monitoramento eletrônico é mais preciso, porém mais caro. Os dados de medicamentos dispensados podem ser obtidos sem muita dificuldade, mas são limitados pelo sistema de farmácia. No entanto, mostra-se um método adequado para verificar a adesão à TARV (MURPHY *et al.*, 2012).

Em estudos de adesão, bases de dados secundários podem ser úteis, por oferecerem possibilidade de acesso rápido a um conjunto de informações individualizadas de um grande número de usuários. No entanto, o contexto clínico por vezes, é imprescindível para validar as informações. Devido à pouca disponibilidade de registros clínicos e de prescrição, muitos estudos ficam limitados a sistemas de informação, nacionais ou locais, que possuem registros sobre o fornecimento e dispensação de medicamentos. Esses registros vêm sendo utilizados na construção de indicadores para análise da adesão e seus determinantes (LIMA-DELLAMORA *et al.*, 2017). Estudos sugerem que a retirada de medicamentos na farmácia é uma boa representação da adesão aos esquemas de tratamento do HIV mais atuais (SUTTON; MAGAGNOLI; HARDIN, 2016).

Entre vários métodos estudados para medir a adesão à TARV, a retirada de medicamentos na farmácia teve o melhor desempenho em prever a falha virológica. O desempenho foi ainda melhor quando se combinou a retirada de medicamentos com a resposta imunológica, com o objetivo de ajudar a detectar pacientes em risco de falha imunológica. É um método com baixo custo e pode ser utilizado em maior escala. Sua combinação com mais variáveis, como tipo de tratamento e características demográficas, em um modelo de regressão logística aumenta ainda mais sua importância como medida de adesão à TARV (LIMA-DELLAMORA *et al.*, 2017)

O avanço nos dados de farmácia computadorizados permite a avaliação da adesão baseada na retirada de medicamentos (ARNET *et al.*, 2014). Os dados de dispensação na farmácia são mais comumente utilizados nos casos em que se tem uma fonte financiadora única, como no caso brasileiro em que o SUS é o único fornecedor da TARV. Estudos demonstram que há relação entre a dispensação dos antirretrovirais e a quantificação da carga viral do HIV. Especificamente, 84% dos indivíduos com adesão à TARV medida pela dispensação na farmácia, 95% ou mais apresentavam carga viral indetectável, enquanto apenas 64% dos indivíduos com adesão entre 90 e 95 % atingiam esse desfecho clínico (BERG; ARNSTEN, 2006; LIMA-DELLAMORA *et al.*, 2017).

A inferência entre fornecimento de medicamentos baseada em registros de dispensação e a adesão está relacionada à aceitação de três condições: primeira, que a base de dados utilizada inclui todas as fontes de obtenção dos medicamentos prescritos. A segunda, é que o não fornecimento dos medicamentos em quantidades e datas previstas inviabiliza o uso como prescrito. Quando se estuda adesão parte-se da certeza de que o paciente recebeu o medicamento na quantidade adequada. A terceira é que os medicamentos foram consumidos conforme prescrito. É necessário ainda, admitir como certo o fato de que tudo que foi prescrito foi consumido, em doses, horários e tempo indicados na prescrição. Ao estudar adesão com base em dados de fornecimento, presume-se adesão perfeita para todos os aspectos não mensurados (LIMA-DELLAMORA *et al.*, 2017).

Apesar dos regimes de resgate apresentarem resultados de melhora de supressão viral, manter um paciente no regime inicial apresenta maior probabilidade de supressão virológica (BAE *et al.*, 2011). Em comparação com o regime inicial, o segundo e o terceiro regimes têm uma probabilidade significativamente menor de alcançar supressão virológica (WILLIG *et al.*, 2008). Além disso, cada modificação do esquema está associada a um tratamento mais complexo, um perfil de toxicidade menos favorável bem como à diminuição da persistência do regime subsequente (WILLIG *et al.*, 2008).

2.5.1– *Proporção de dias cobertos*

Indicadores baseados no processo de dispensação foram desenvolvidos através dos anos, em cenários de pesquisa e de serviços, a partir de critérios de praticidade, baseados na maior disponibilidade de registros administrativos e de fornecimento do que de dados de prescrição ou de consumo. Esses indicadores focam na dispensação do medicamento e são calculados períodos, geralmente em dias, em que se pressupõe a posse do medicamento.

Em uma revisão de literatura, cerca de quarenta estudos apontaram medidas baseadas em registro de fornecimento para mensuração da adesão, nos quais os principais indicadores utilizados para medir a adesão para doenças crônicas foram o

Medication Possession Ratio (MPR) e o *Proportion of Days Covered* (PDC) (LIMA-DELLAMORA *et al.*, 2017).

A PDC é avaliada como uma das principais medidas indiretas de adesão. Segundo o grupo de trabalho da ISPOR, a PDC é a relação entre o número de dias cobertos e um intervalo de tempo. Embora um valor alto da PDC não garanta que o paciente efetivamente ingeriu o medicamento que lhe foi dispensado, um valor baixo de PDC mostra que houve falha no fornecimento, que pode se caracterizar pelo fato do paciente não buscar o medicamento, quanto pela falta de medicamentos para fornecimento, resultando em falha na adesão do paciente (DABÉS *et al.*, 2015).

Murphy *et al.* (2012) justificaram a escolha da PDC como medida de adesão à TARV, por ser a medida recomendada pelo *Pharmacy Quality Alliance*, apesar de existir na literatura outros métodos à dispensação.

Em uma análise dos benefícios da simplificação da TARV na adesão, na clínica e nos resultados econômicos, Vera *et al.* (2012) utilizaram a PDC usando dados de dispensação em farmácias de Portugal.

Em um estudo de coorte retrospectiva realizado com pacientes em uso de TARV na Carolina do Sul, nos EUA, Sutton, Magagnoli e Hardin (2016) utilizaram dados de retirada em farmácia e definiram a adesão em termos da PDC, calculada como o número total de dias em que o paciente esteve em posse do esquema dividido pelo número total de dias de acompanhamento. Para comparar a adesão à TARV entre esquemas em DFC e múltiplos comprimidos, consideraram a faixa de PDC > 95% como padrão ouro para adesão, e compararam a chance de supressão viral desta faixa com outras de menor adesão, 94-90, 89-85, 84-80 e <80%.

No Brasil, a distribuição dos ARV exclusivamente pelo SUS viabiliza a utilização dos dados de dispensação para avaliação da adesão dos pacientes ao tratamento. A maior parte dos estudos que usam indicadores com base no registro de fornecimento refere-se ao uso da TARV disponível no SICLOM, que une a prescrição ao fornecimento. O registro nessa base de dados é obrigatório em quase

todas as farmácias credenciadas para a dispensação de TARV (LIMA-DELLAMORA *et al.*, 2017).

2.5.2 Análise de trajetória

A adesão não é um fenômeno estático e tende a reduzir com o decorrer do tempo. Enquanto muitos estudos examinaram métodos de estimar adesão a medicamentos, pouca atenção foi dedicada a como a adesão muda através do tempo. Estudos que avaliaram adesão através do tempo encontraram grande variabilidade, levando a crer que existem tipologias diferentes no comportamento da adesão. Existem indivíduos que apresentam uma adesão alta consistente, ou seja, com um padrão duradouro e outros uma adesão baixa consistente e aqueles que ficam flutuando entre as faixas de adesão baixa e alta, sem um padrão consistente (LEVINE *et al.*, 2005). O uso por toda a vida da TARV leva à necessidade de conhecimento das barreiras à manutenção da adesão através do tempo (KLEEBERBER *et al.*, 2004).

Na utilização de bases de dados secundários, a PDC tem sido o método mais utilizado para mensurar a adesão. Entretanto, ela pode conferir uma adesão semelhante para pacientes que tiveram padrões de adesão diferentes através do tempo, impactando na efetividade das intervenções e no prognóstico do paciente. No entanto, o cálculo mensal da PDC permite a alocação dos pacientes em grupos que apresentem comportamentos semelhantes de adesão no decorrer do tempo (FRANKLIN *et al.*, 2015).

O uso do modelo de trajetória baseada em grupos, para atribuir pacientes a grupos com padrões longitudinais distintos, é interessante, uma vez que, grupos de trajetória representam comportamentos de adesão mais homogêneos que os baseados em proporção simples ou medidas de descontinuação. Eles fornecem preditores de adesão que são mais úteis para alcançar as intervenções necessárias para melhorar a adesão. Além disso, trabalhos passados mostram que grupos de trajetória são mais fáceis de prever que outras categorias de adesão (FRANKLIN *et al.*, 2018).

A análise de trajetória baseada em grupos é um método novo, cuja aplicação está aumentando, no sentido de examinar a dinâmica nos padrões de adesão. Permite avaliar a adesão com períodos menores de acompanhamento e avaliar os fatores associados e atingir o objetivo de melhorar a adesão (Lo-CIGANIC *et al.*, 2016). A escolha da quantidade de grupos de adesão a serem utilizados em uma análise de trajetória envolve a utilização de critérios estatísticos (informação de Akaike (AIC) e o Bayesiano (BIC), e critérios de parcimônia e interpretabilidade (MODI *et al.*, 2010).

Em um estudo com dados de pacientes do Senegal, foi adotado como boa adesão uma adesão $\geq 95\%$. Foi utilizado um modelo que caracteriza diferentes padrões de trajetória ao longo do tempo. É importante destacar que cada paciente tem seu próprio comportamento de adesão através do tempo, conseqüentemente uma trajetória não descreve inteiramente o comportamento de adesão de um paciente e sim daquele grupo de pacientes (BASTARD *et al.*, 2011).

Em uma coorte suíça, os pacientes foram acompanhados por seis anos com o objetivo de identificar grupos de indivíduos com padrões semelhantes no que se refere ao comportamento da adesão e avaliar os fatores, especialmente as mudanças nos fatores, associados com as mudanças na adesão através do tempo. Devido ao número infinito de possibilidades de comportamento de adesão individual foi utilizado o modelo de trajetória baseada em grupos, modelado pela identificação de grupos de indivíduos com comportamento de adesão à TARV semelhante através do tempo de observação. Foram testados modelos de dois a seis grupos, sendo escolhido o melhor modelo através da comparação de ajuste de modelo usando o critério de informação Bayesiano, a parcimônia e a interpretabilidade (GLASS *et al.*, 2010).

Boussari *et al.* (2015) avaliaram o impacto da adesão à TARV na resposta imunoviológica. Uma trajetória típica de média de adesão foi atribuída a cada paciente, foram obtidas variações padronizadas de adesão, trajetórias típicas na variação da adesão e os pacientes foram classificados de acordo com essas trajetórias típicas.

Em dados de reivindicações administrativas, base de dados secundários, adesão é geralmente acessada através de medidas como a proporção de dias cobertos (PDC) definido como o número de dias de seguimento coberto com a medicação dividido pelo total de número de dias do seguimento. A vantagem do PDC ou medidas similares é que reduz um padrão complexo potencial de observações de adesão longitudinais a um único número. Entretanto, como resultado dessa redução na dimensão, são limitados na habilidade para distinguir entre experiências diferentes na adesão. Por exemplo, valores idênticos de PDC podem ser calculados para pacientes com (1) uso consistente no início e pior subsequentemente, (2) uso inicial pior e uso subsequente inconsistente, ou (3) adesão intermitente através do tempo de seguimento (FRANKLIN *et al.*, 2013).

Modelos de trajetória baseado em grupos, fornecem um método alternativo para resumir a adesão a medicamentos utilizados por longo prazo, representando a dinâmica da adesão através do tempo. Esses modelos estimam a mudança através do tempo em um desfecho que é medido repetidamente, como na medida mensal da PDC e são desenhados para identificar indivíduos que tem padrões de respostas longitudinais semelhantes (FRANKLIN *et al.*, 2013).

A adesão precisa ser ótima e constante, se for ótima, porém irregular, não é favorável para o desfecho necessário para se alcançar supressão da carga viral, boa resposta imunológica e a não ocorrência de mutações de resistência.

2.6 Fatores associados à adesão

Schaecher *et al* (2013) afirmam que, assim como em muitas doenças que requerem esquemas de tratamento complexos, a adesão ao tratamento do HIV é fortemente afetada pela dificuldade em seguir o tratamento prescrito. A quantidade de comprimidos é um fator importante e, segundo a literatura, observam-se melhores níveis de adesão quando o número de comprimidos é menor.

As características do esquema terapêutico, incluindo a eficácia, o perfil de tolerabilidade e a complexidade do regime, foram associados com menor adesão

(SULLIVAN *et al.*, 2007; WILLIG *et al.*, 2008). Vera *et al.* (2012) utilizaram o PDC usando dados de dispensação em farmácias de Portugal e concluíram que o uso de esquemas em DFC evitam a não adesão total e parcial, reduzindo a probabilidade de falha virológica e está associado com benefícios clínicos e econômicos. Aspectos da enfermidade, do tratamento, da pessoa, da equipe e dos serviços de saúde que podem estar relacionados a dificuldades de adesão à TARV (BRASIL, 2008):

.
Complexidade do regime terapêutico, que inclui o número de doses e de comprimidos que precisam ser ingeridos diariamente; a forma de armazenamento; dificuldade para ingestão; os horários das doses que podem conflitar com as rotinas e o estilo de vida;

- . A precariedade ou ausência de suporte social afetivo e/ou material/instrumental;
- . Baixa escolaridade;
- . Não aceitação da soropositividade;
- . Presença de transtornos mentais, como depressão e ansiedade;
- . Relação insatisfatória do usuário com o médico e com os demais profissionais da equipe de saúde;
- . Crenças negativas e informações inadequadas sobre a enfermidade;
- . Abuso de álcool e outras drogas.

O cuidado multidisciplinar tem se mostrado muito importante no tratamento de diversas enfermidades e não é muito discutido no que se refere ao tratamento do HIV. É importante ressaltar que farmacêuticos clínicos foram os únicos profissionais, que associados aos médicos, fizeram diferença no aumento da adesão (SCHAECHER, 2013). Em farmácias com atendimento exclusivo a pacientes com HIV, tanto o farmacêutico quanto os demais membros da equipe têm mais facilidade de identificar as necessidades do paciente para melhorar a adesão e obtém mais sucesso, que está associado a relações de maior confiança e maior repasse de informações devido à expertise do farmacêutico (MURPHY *et al.*, 2012).

Além de médicos, enfermeiros, psicólogos e assistentes sociais as equipes em HIV/AIDS incluem farmacêuticos, nutricionistas, dentistas, além de diversos profissionais de nível médio. Os funcionários das farmácias podem dar informações

aos usuários sobre seus medicamentos, bem como informar à equipe assistencial sobre falhas na retirada ou problemas na administração da medicação.

O controle informatizado da disponibilização dos antirretrovirais permite que listagens com datas das retiradas sejam obtidas, fazendo com que a equipe acompanhe o processo de busca de medicamentos dos seus usuários. Esses profissionais têm condições, muitas vezes, de identificar interrupções no comportamento de adesão, a partir de indicadores como atrasos nas retiradas dos medicamentos. Essa identificação pode favorecer a abordagem oportuna diante de eventuais problemas na adesão, com base em uma atitude não punitiva, mas de acolhimento e de cooperação, visando à busca compartilhada de soluções para os problemas existentes.

Baseando em estudos anteriores, um nível de adesão $\geq 95\%$ parece necessário para prevenir falha virológica, mas estudos mais recentes mostraram que supressão viral durável pode ser alcançada usando esquemas que requerem taxas de adesão menores e que a relação entre adesão e desenvolvimento de resistência, difere entre as classes de medicamentos (AIROLDI *et al.*, 2010). Um estudo de Maggiolo *et al.* (2007) encontrou 4,9% de risco de desenvolvimento de mutações de resistência em pacientes em uso de ITRNN que apresentaram uma taxa de adesão menor que 75%. Regimes terapêuticos para tratamento do HIV, que não contenham IP com *booster* de ritonavir, apresentam maior risco de falha na supressão viral, com adesão menor que 95%. Os dados acerca dos Inibidores de integrase ainda são escassos (SHAECHER *et al.*, 2013).

À medida que os regimes da TARV se tornaram mais toleráveis, menos complexos e com maiores barreiras a resistência virológica, as intervenções destinadas a melhorar o comportamento do paciente em relação ao tratamento precisam se concentrar cada vez mais no tratamento precoce da não adesão (BAE *et al.*, 2011).

A manutenção da supressão viral requer retenção por longo tempo à TARV. O uso inadequado pode levar a falhas, que afetam não somente a vida do paciente, como também, aumentam o risco de transmissão do HIV. Portanto, é imprescindível

conhecer a realidade em relação a esses fatores e implementar estratégias para reduzir a má adesão.

Detectar os pacientes que apresentam indícios de má adesão ao tratamento do HIV permite otimizar o recurso do SUS aplicado no tratamento e viabilizar o alcance dos objetivos desejados, de carga viral indetectável, colaborando para a redução da morbidade e da mortalidade, e ainda conter o avanço da infecção pelo HIV. Além disso, avaliar a efetividade na adesão das estratégias adotadas pelo MS, como a adoção de DFC, é importante para orientar ações futuras. No Brasil, ainda não existiam dados disponíveis para avaliar essa estratégia.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a adesão aos esquemas com efavirenz, tenofovir e lamivudina em múltiplos medicamentos antes e após a alteração pelo esquema em dose fixa combinada e os grupos da trajetória da adesão por meio do tempo de acompanhamento, entre indivíduos em tratamento do HIV em Belo Horizonte, Minas Gerais.

3.2 Objetivos específicos

3.2.1 Descrever as características relacionadas ao indivíduo, ao tratamento antirretroviral e aos serviços de saúde;

3.2.2 Mensurar a adesão à terapia antirretroviral antes e após a alteração pelo esquema em dose fixa combinada e avaliar fatores associados;

3.2.3 Identificar os grupos de trajetória da adesão antes e após a alteração pelo esquema em dose fixa combinada;

3.2.4 Avaliar a migração de pacientes para grupos com melhor perfil de adesão após a troca pelo esquema em dose fixa combinada e fatores associados.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

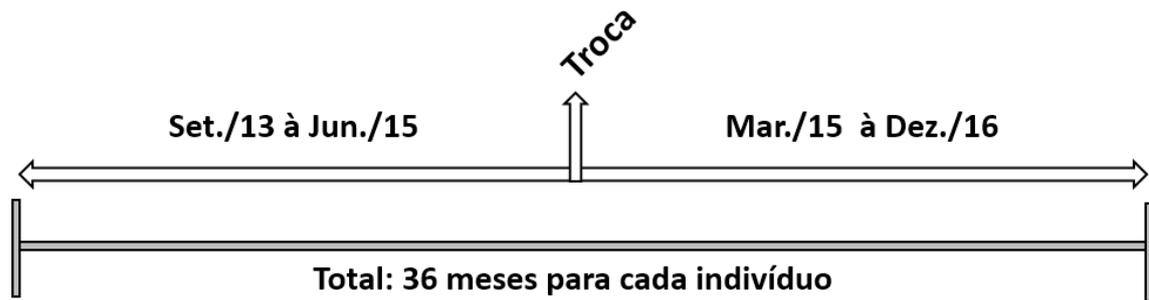
Este estudo integra o Projeto ECOART (Efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV, HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV/ leishmaniose visceral em Belo Horizonte), um estudo analítico com delineamento do tipo coorte prospectiva e retrospectiva, cujo principal objetivo é avaliar a efetividade da TARV entre indivíduos com HIV em início do tratamento, em Belo Horizonte.

4.1 Delineamento, período e local do estudo

Estudo do tipo coorte retrospectiva (coorte histórica) realizado em indivíduos atendidos nas UDMs (Unidade Dispensadora de Medicamentos) do município de Belo Horizonte, entre setembro de 2013 até dezembro de 2016. A coorte iniciou-se com a disponibilização do esquema efavirenz, lamivudina e tenofovir em dose fixa combinada (DFC), a partir de março de 2015, quando esse esquema passou a ser recomendado pela publicação do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV, em adultos, pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2015). A partir desta data, os indivíduos realizaram a troca do esquema com efavirenz, lamivudina e tenofovir em múltiplos medicamentos para DFC, no momento das dispensações dos ARVs nas UDM. Essa data da troca variou entre março e junho de 2015. A data do registro da troca para cada indivíduo, no momento da dispensação dos ARVs, constituiu-se na data índice para a entrada da coorte.

Dados sobre estes indivíduos também foram coletados, retrospectivamente, no período de 18 meses, antes da troca do esquema com efavirenz, lamivudina e tenofovir em múltiplos comprimidos para o esquema em DFC com os mesmos medicamentos, tomados uma vez ao dia, e no período 18 meses após a troca, totalizando 36 meses de acompanhamento, entre setembro de 2013 até dezembro de 2016 (Figura 2).

Figura 2 – Período do estudo



Fonte: Os autores.

4.2 População e critérios de elegibilidade

Foram identificados 8.483 indivíduos, por meio da lista de cadastro no SICLOM, com registro de dispensação de ARVs em Belo Horizonte, em dezembro de 2016. Desta lista foram incluídos no estudo todos os indivíduos infectados pelo HIV/AIDS, com idade igual ou superior a 17 anos, que estavam em tratamento com efavirenz 600 mg, lamivudina 150 mg e tenofovir 300 mg em múltiplos comprimidos e que trocaram pela coformulação em DFC com esses mesmos medicamentos e que tiveram pelo menos um registro em um período de 18 meses antes da troca e 18 meses após a troca, durante o período de acompanhamento do estudo com término em dezembro de 2016, independente do tempo de tratamento antirretroviral.

Foram excluídos os indivíduos que não utilizavam o esquema ARVs com efavirenz 600 mg, lamivudina 150 mg e tenofovir 300 mg nos 18 meses anteriores a data índice, e aqueles que, após a troca pela coformulação em DFC com esses mesmos medicamentos, mudaram de esquema por qualquer motivo, em qualquer momento durante os 18 meses subsequentes de acompanhamento.

4.3 Procedimentos éticos

A pesquisa foi conduzida de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde. Todos os dados coletados foram mantidos em sigilo e a identificação dos indivíduos envolvidos foi preservada. Por se tratar de dados secundários, não foi necessária a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Para realização da pesquisa, foi obtido a aprovação do Comitê de ética de Pesquisa da UFMG (CAAE-31192914.3.0000.5149) e o Termo de confidencialidade do MS para uso de informações dos bancos de dados do SICLOM e SISCEL (Anexos 2 e 3).

4.4 Coleta de dados

Para a composição da amostra, os indivíduos foram identificados por meio da lista de cadastro no SICLOM. Foram incluídos apenas pacientes com o status de “ativo” no SICLOM o que exclui, automaticamente, os óbitos ocorridos durante o período do estudo.

Todos os dados relacionados ao histórico de dispensação dos antirretrovirais, características demográficas e relacionados às UDMs foram obtidos por meio do SICLOM. As dispensações são registradas no momento do atendimento, mensalmente, podendo ocorrer, em casos especiais, dispensações para 60 ou 90 dias.

Os resultados da contagem de linfócito TCD4 e carga viral (CV) foram obtidos no Sistema de Controle de Exames (SISCEL). Nesse sistema de informação do Ministério da Saúde (MS), estão armazenados os dados laboratoriais somente dos pacientes que realizaram os exames no SUS. Dessa forma, não foram obtidos estes dados das pessoas que realizaram os exames em laboratórios do setor privado.

Todos os dados obtidos por meio do SICLOM e do SISCEL foram disponibilizados em forma de planilhas do *software Excel* pelo Ministério da Saúde. Foi então desenvolvido algoritmo para relacionamento determinístico, usando conjunto de

regras, a partir da combinação dos valores das variáveis-chave. Cada regra era formada por três ou mais “valores-chaves”. O pareamento foi obtido por meio do relacionamento da base do SICLOM e do SISCEL com ela mesma. Os dados finais, classificados pelos algoritmos, foram os pares sucessivos de dados de dispensações de cada indivíduo ordenados na linha do tempo, da primeira à última dispensação registrada.

4.5 Variáveis

4.5.1 Medida de adesão

Para obter a medida da adesão ao esquema antirretroviral de indivíduos em uso de efavirenz, tenofovir e lamivudina, antes e após a troca pela coformulação em dose fixa combinada, considerou-se o monitoramento da posse dos medicamentos, estimada pela medida indireta proporção de dias cobertos (PDC) (CDC, 2015). No caso dos esquemas com múltiplos medicamentos, dispensa-se o tratamento completo nas UDM. Isto é, o tratamento somente é dispensado se todos os medicamentos estiverem disponíveis. Dessa forma, considerou-se que os indivíduos estavam com a posse de todos os medicamentos ARVs na data da retirada. As dispensações foram registradas no momento do atendimento, mensalmente, podendo ocorrer, em casos especiais, dispensações para 60 ou 90 dias.

Foram realizadas duas formas de medir a adesão: 1. Cálculo do PDC tradicional, utilizando como numerador a soma da quantidade de dias em que o paciente tinha posse do tratamento para um denominador fixo de 36 meses (1080 dias); 2. Cálculo do PDC mensal para a análise da trajetória da adesão.

Para o cálculo do PDC tradicional, foram seguidos os seguintes passos: 1. Foi determinado o período de seguimento do paciente de 18 meses, antes e após a troca. A data da troca constituiu-se a data índice para a entrada do indivíduo na coorte; 2. Foram obtidos os dias cobertos baseado na data da dispensação e dias de fornecimento; 3. Calculou-se a soma da quantidade de dias em que o indivíduo ficou em posse do medicamento, durante um período fixo de 18 meses antes da troca e

de 18 meses após a troca (1080 dias no total). 4. Dividiu-se a soma obtida em (3) por 1080 dias. Para esse cálculo*, não foi considerada a última dispensação de cada período, antes e após a troca, analisado para fins de cálculo.

Para o cálculo do PDC mensal para a análise da trajetória da adesão, o primeiro passo foi equivalente ao cálculo do PDC tradicional. A partir daí, foram seguidos os seguintes passos: 2. Dividiu-se o número de medicamentos dispensados, pelo período de intervalo de cada dispensação, permitindo o cálculo da PDC a cada retirada, obtendo-se um valor máximo de 100%; 3. No período de acompanhamento, foram obtidos os dias cobertos baseado na data da dispensação e dias de fornecimento. Se a dispensação, sobrepujasse o intervalo analisado anterior, a quantidade de comprimidos foi ajustada somando-se à quantidade do intervalo posterior. Não foi considerada a última dispensação do período analisado para fins de cálculo.

Para ambas as formas de calcular o PDC, o indivíduo foi considerado aderente se a PDC foi suficiente para cobrir 95% ou mais do necessário para assegurar o tratamento ininterrupto durante o período avaliado (SCHAECHER, 2013).

4.5.2 Trajetórias dos grupos de adesão

Foram identificados grupos de indivíduos com padrões semelhantes no que se refere ao comportamento da adesão ao longo do tempo, utilizando a análise de trajetória, realizada separadamente antes e após a troca, seguindo-se os seguintes passos (FRANKLIN *et al.*, 2013; LIBRERO; SANFÉLIX-GIMENO; PEIRÓ, 2016; Lo-CIGANIC *et al.*, 2016; MacEWAN, *et al.*, 2016):

- 1) Cálculo da PDC mensal. Considerou-se aderente quando PDC foi igual ou maior que 95%;
- 2) Seleção do melhor número de grupos de trajetória baseado nos critérios de informação de Akaike (AIC) e Bayesiano (BIC) (O modelo com menor AIC e/ou BIC foi escolhido), e na porcentagem de pacientes pertencentes a cada grupo (mínimo de 7% por grupo);

- 3) Atribuição dos pacientes ao grupo onde eles têm a maior probabilidade prevista de pertencimento. A curva de trajetória foi apresentada graficamente. Cada curva representa um grupo que, por sua vez, representa a probabilidade do paciente ser aderente ao longo do tempo.
- 4) O pertencimento de cada indivíduo a determinado grupo de trajetória foi comparado antes e depois da troca pela DFC, definindo-se um desfecho de *sucesso/fracasso da troca*, onde sucesso foi definido como ter migrado para um grupo com probabilidade de melhor adesão após a troca e foi definido como fracasso ter migrado para um grupo com probabilidade de pior adesão após a troca ou ter permanecido no mesmo grupo.

4.5.3 Covariáveis

4.5.3.1 Variáveis relacionadas ao indivíduo

As variáveis relacionadas aos indivíduos foram: sexo (masculino ou feminino), idade (em anos) e segundo faixa etária (17-24; 25-39; 40-49; 50-59 e 60 anos ou mais) e escolaridade (ensino fundamental [até 9 anos de estudo], ensino médio [de 10 a 12 anos] e ensino superior [13 anos ou mais]).

4.5.3.2 Variáveis relacionadas ao tratamento e clínicas

As variáveis relacionadas ao tratamento foram: o tempo de uso da TARV, contagem de linfócitos TCD4 no início e final do acompanhamento, porcentagem de incremento da contagem de linfócitos TCD4 e quantificação da CV no início e final do acompanhamento.

Para o cálculo do tempo de uso da TARV, considerou-se a diferença em meses entre a data de cadastro no SICLOM e a data da troca.

A porcentagem de incremento da contagem de LT-CD4+ foi categorizada como <30% ou ≥30%, ponto de corte que é usado como padrão de medida secundária de efetividade da TARV do MS (BRASIL, 2015).

Também foi avaliado se houve manutenção da CV indetectável após a troca pela DFC. Considerou-se indetectável o resultado laboratorial com CV < 40 cópias/ml

4.5.3.3– Variáveis relacionadas ao serviço

Considerou-se a UDM à qual o indivíduo estava vinculado no momento da troca. As três maiores, com maior número de pacientes cadastrados, foram avaliadas separadamente: CTR DIP Orestes Diniz, CTA SAE Sagrada Família e HEM. As outras cinco foram unificadas: UDM do Hospital Militar, Unifenas, Hemominas, URS Centro Sul e UDM Carijós.

Também considerou-se quantidade de UDMs que o paciente frequentou durante o período de acompanhamento (1 UDM e 2 ou mais UDMs).

4.6 Análise estatística

A análise descritiva foi realizada por meio de distribuição de frequências para as variáveis categóricas e por meio de medidas de tendência central (média e mediana) e de variabilidade (DP: desvio-padrão) para variáveis quantitativas.

Para comparar a distribuição de frequências de pacientes aderentes e não aderentes entre as categorias das variáveis, foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson (ou o teste exato de Fisher), antes da troca e após a troca. Para as covariáveis quantitativas, foi realizado o teste T para comparação de médias entre os pacientes aderentes e não aderentes. O nível de significância adotado foi de 5%.

Adicionalmente, devido ao número infinito de possibilidades de comportamento de adesão individual, foi utilizado o modelo de trajetória baseada em grupos (NAGIN; ODGERS, 2010; JONES; NAGIN, 2013), modelado pela identificação de grupos de

indivíduos com comportamento de adesão à TARV semelhante através do tempo de observação. Foram testados modelos de 2 a 5 grupos, sendo escolhido o de 4 grupos como o melhor modelo, por meio da comparação de ajuste de modelo, usando menores valores de AIC e BIC e na porcentagem mínima de 7% de pacientes pertencentes em cada grupo (FRANKLIN *et al.*, 2013; LIBRERO; SANFÉLIX-GIMENO; PEIRÓ, 2016; Lo-CIGANIC *et al.*, 2016; MacEWAN, *et al.*, 2016).

Para avaliar os fatores associados ao desfecho *sucesso da troca* (migração para grupos de maior adesão depois da troca), também realizou-se regressão logística univariada e multivariada. Foram selecionadas para entrar no modelo multivariado as variáveis que apresentaram valor-p igual ou inferior a 0,20 na análise univariada. O método *stepwise* foi utilizado para obtenção do modelo final, ou seja, as variáveis e suas possíveis interações foram incluídas no modelo multivariado e retiradas uma a uma, conforme o nível de significância, até ser encontrado o modelo final, no qual todas as variáveis foram significativas (a 5%). Os resultados da regressão logística foram apresentados por meio de razão de chances (*Odds Ratio*) com seus respectivos intervalos de confiança a 95% (IC95%).

O teste de adequação do ajuste de Hosmer-Lemeshow foi aplicado para verificar a adequação do modelo final, que foi considerado bem ajustado quando o valor-p era maior que 0,05. A área sob a curva ROC acima de 0,7 foi utilizada como indicativa de um bom ajuste do modelo.

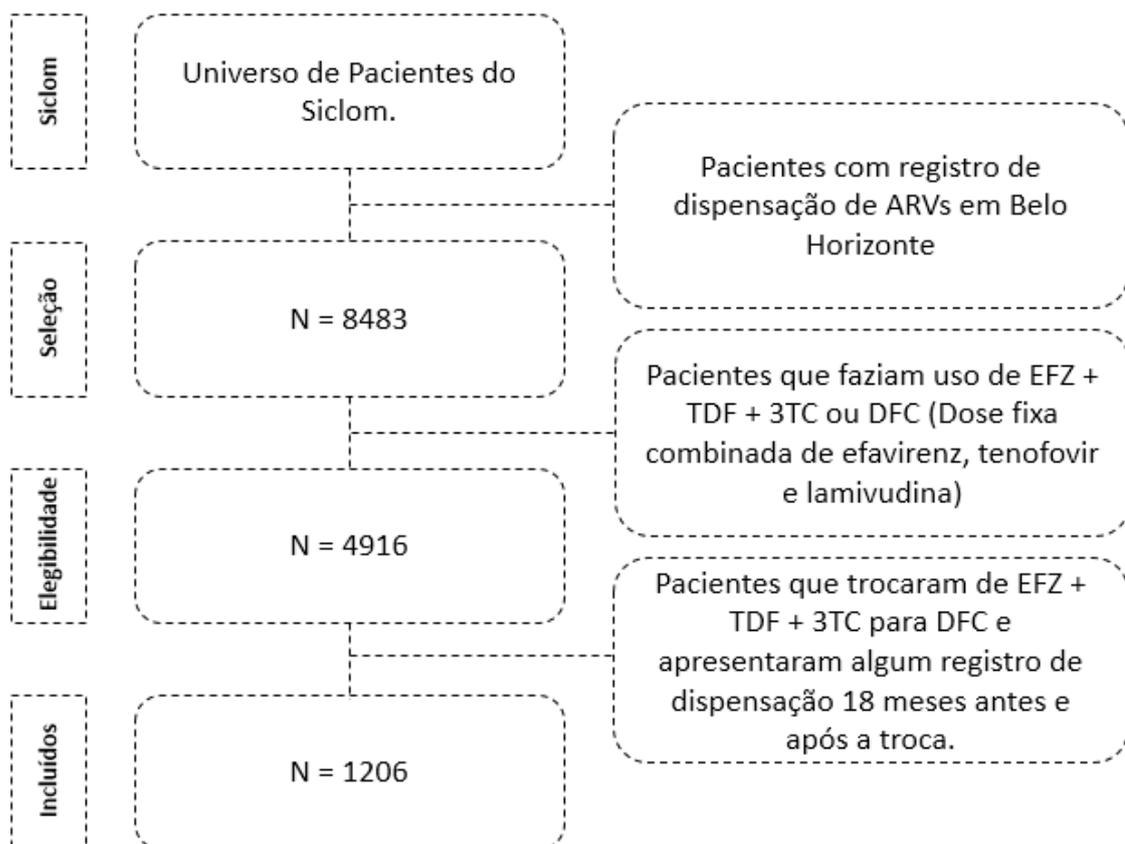
A análise de trajetórias foi realizada no Software Stata 14.0 e o restante das análises foram realizadas utilizando-se o software SPSS v.22.

5. RESULTADOS

5.1 Descrição das características

Foram identificados 8.483 indivíduos, por meio da lista de cadastro no SICLOM, com registro de dispensação de ARVs em Belo Horizonte, em dezembro de 2016, sendo que 4.916 utilizavam EFZ + TDF + 3TC ou DFC. Dentre esses, foram selecionados 1.206 indivíduos que trocaram de EFZ + TDF + 3TC para DFC e apresentaram algum registro de dispensação 18 meses antes e após a troca (Figura 3).

Figura 3: Diagrama de inclusão dos indivíduos na coorte.



Fonte: Os autores.

A distribuição das características dos indivíduos na coorte está apresentada na Tabela 1. Dentre as características sociodemográficas, a maioria dos indivíduos era do sexo masculino (74%) e 36,7% possuíam escolaridade entre o nível fundamental

e médio. No momento da troca, tinham média de idade de 42,7 anos (DP=10,8), mediana de 42 anos e predominância da faixa etária de entre 25 e 39 anos (37,5%). A idade variou entre 17 a 82 anos.

Quanto às características relacionadas ao tratamento, o tempo de uso da TARV, considerando a diferença entre a data de cadastro no SICLOM e a data da troca, variou entre 18 a 212 meses, com média de 69,9 meses (DP=47,3), mediana de 53 meses e predominância da faixa acima de 49 meses (53%).

Em torno de 36,7% dos indivíduos entraram na coorte com os níveis normais de LT-CD4+ (maior que 500 cel/ μ l), embora 40,6% não tivessem registro desses resultados laboratoriais. Após a troca do esquema para DFC, 45% dos pacientes apresentavam LT-CD4+ > 500 cel/ μ l, o que representou um aumento de 22,6%. Além disso, 17,1% obtiveram um incremento maior que 30%.

Mais da metade dos indivíduos entraram na coorte com CV indetectável, embora houvesse também grande proporção da falta de registros desses resultados. Após a troca do esquema para DFC, 60,6% apresentavam CV indetectável. Houve manutenção de CV indetectável para 52,7% dos pacientes.

Em relação às características do serviço, a maior parte foi atendida em apenas uma UDM durante o tempo de acompanhamento (82,2%). A UDM Centro de Treinamento e Referência de Doenças Infectoparasitárias/Ambulatório Orestes Diniz (CTR/DIP-OD) atendeu a um maior número de indivíduos (38,3%).

Tabela 1: Características dos pacientes incluídos na coorte. Belo Horizonte, 2018 (n=1206).

Características	n	%
Sociodemográficas		
Sexo		
Feminino	314	26,0
Masculino	892	74,0
Idade (no momento da troca)		
17-24	35	2,9
25-39	452	37,5
40-49	410	34,0
50-59	218	18,1
60+	91	7,5
Escolaridade (no cadastro)		
Fundamental	135	11,2
Médio	308	25,5
Superior	332	27,5
Dados faltantes	431	35,7
Terapia antirretroviral		
Tempo de uso da TARV*		
18-48 meses	548	45,4
49+ meses	639	53,0
Serviço		
UDM		
Número de UDM frequentadas		
1	991	82,2
2 +	215	17,8
UDM na troca		
CTA	312	25,9
CTR	462	38,3
HEM	322	26,7
Outras	110	9,1
Clínicas/Laboratoriais		
LT-CD4+ no início da coorte		
> 500 células/ μ l	442	36,7
200 e 500 células/ μ l	238	19,7
< 200	37	3,1
Dados faltantes	489	40,5
LT-CD4+ após a troca		
> 500 células/ μ l	543	45,0
200 e 500 células/ μ l	183	15,2
Até 200 células/ μ l	11	0,9
Dados faltantes	469	38,9
LT-CD4+ incremento após a troca		
<30%	500	41,5
Continuação.....		

Características	n	%
≥30%	206	17,1
Dados faltantes	500	41,5
Carga Viral no início da coorte		
Detectável	70	54,3
Indetectável	655	5,8
Dados faltantes	481	39,9
Carga Viral após a troca		
Detectável	25	2,1
Indetectável	731	60,6
Dados faltantes	450	37,3
Carga Viral : mudança de antes para depois da troca		
Indetectável / Indetectável	636	52,7
Detectável / Indetectável	61	5,1
Indetectável / Detectável	22	1,8
Dados faltantes	487	40,4

TARV: terapia antirretroviral; LT-CD4+ :Linfócitos LT-CD4+; UDM: Unidade dispensadora de medicamentos, CTR/DIP-OD: Centro de Treinamento e Referência de Doenças Infecções parasitárias/Ambulatório Orestes Diniz, CTA/SAE-SF: Centro de Testagem e Aconselhamento Serviço de Atenção Especializada Sagrada Família,HEM: Hospital Eduardo de Menezes.

*Baseado na data de cadastro até a troca.

5.2 Medida de Adesão (PDC) no período fixo de acompanhamento

A distribuição da proporção de dias cobertos (PDC) em %, antes da troca do esquema com medicamentos separados para DFC, apresentou média igual a 91,17 (DP=12,93), mediana de 94,4, variou entre 16,67 a 100. A distribuição dos escores da adesão após a troca do esquema com medicamentos separados para DFC apresentou média 91,93 (DP=12,04), mediana de 95,7, variou entre 20,93 a 100.

Observou-se que a adesão (PDC ≥ 95%) após a troca do esquema, foi maior (55,2%) quando comparado com o período antes da troca (41,2%), representando um aumento de adesão igual a 14,0%.

5.3 Distribuição das características selecionadas da população segundo o nível da adesão antes e após a troca dos medicamentos separados para DFC

Na tabela 2 está apresentada a distribuição das características da população estudada segundo o nível de adesão antes e depois da troca. Antes da troca pela DFC, indivíduos que haviam cursado ensino superior representam maior proporção entre os aderentes, assim como estar em uso de TARV por um período menor ou igual a 48 meses e estar vinculado a UDMs de menor porte ($p < 0,05$).

Após a troca pela DFC, ter curso superior foi associado à maior taxa de adesão, enquanto usar TARV por um período maior que 49 meses ficou associados a uma redução na taxa de adesão, comparado ao menor tempo de uso da TARV.

Tabela 2: Distribuição de características sociodemográficas, da terapia antirretroviral, do serviço e clínico-laboratoriais, segundo o nível de adesão antes e após a troca. Belo Horizonte, 2018 (n=1206).

Características	Antes da troca			Depois da troca		
	Não aderente N (%)	Aderente N (%)	Valor de P	Não aderente N (%)	Aderente N (%)	Valor de P
Sociodemográficas						
Sexo						
Masculino	515 (72,7)	377 (75,8)	0,21	392 (72,5)	500 (75,1)	0,329
Feminino	194 (27,3)	120 (24,2)		148 (27,5)	166 (24,9)	
Idade						
17-24	25 (3,5)	10 (2,1)	0,169	17 (3,3)	18 (2,7)	0,829
25-39	269 (38,0)	183 (36,8)		211 (39,0)	241 (36,1)	
40-49	245 (34,5)	165 (33,1)		184 (34,0)	226 (34,0)	
50-59	128 (18,0)	90 (18,1)		100 (18,5)	118 (17,7)	
60+	42 (6,0)	49 (9,9)		28 (5,2)	63 (9,5)	
Escolaridade						
Fundamental	89 (20,4)	46 (13,5)	0,471	69 (21,4)	66 (14,5)	0,246
Médio	192 (44,1)	116 (34,2)		139 (43,1)	169 (37,3)	
Superior	155 (35,5)	177 (52,3)*		114 (35,5)	218 (48,2)*	
Terapia Antirretroviral						
Tempo de uso da TARV						
18-48 meses	296 (42,5)	252 (51,5)*	0,002	215 (40,5)	333 (50,6)*	0,001
49+ meses	402 (57,5)	237 (48,5)		315 (59,5)	324 (49,4)	
Serviço						
Número de UDM's na coorte						
1	587 (82,7)	404 (81,3)	0,502	453 (83,8)	538 (80,7)	0,161
2+	122 (17,3)	93 (18,7)		87 (16,2)	128 (19,3)*	
UDM na troca						

CTA	178 (25,1)	134 (26,9)		133 (24,6)	179 (26,8)	
CTR	253 (35,7)	209 (42,1)	0,529	191 (35,3)	271 (40,6)	0,722
HEM	203 (28,7)	119 (23,9)	0,124	161 (29,8)	161 (24,1)	0,063
Outro	75 (10,5)	35 (7,1)*	0,041	55 (10,1)	55 (8,3)	0,182
Clínico-laboratoriais						
LT-CD4+ antes da troca (células/ μ l)						
>500	274 (60,7)	168 (63,2)		209 (60,2)	233 (62,9)	Continua.....
200-500	154 (34,2)	84 (31,5)	0,485	118 (34,0)	120 (32,5)	0,568
<200	23 (5,1)	14 (5,3)	0,984	20 (5,8)	17 (4,6)	0,43
Carga Viral antes da troca						
Indetectável	415 (89,8)	240 (91,2)		316 (89,1)	339 (91,6)	
Detectável	47 (10,2)	23 (8,8)	0,532	39 (10,9)	31 (8,4)	0,236

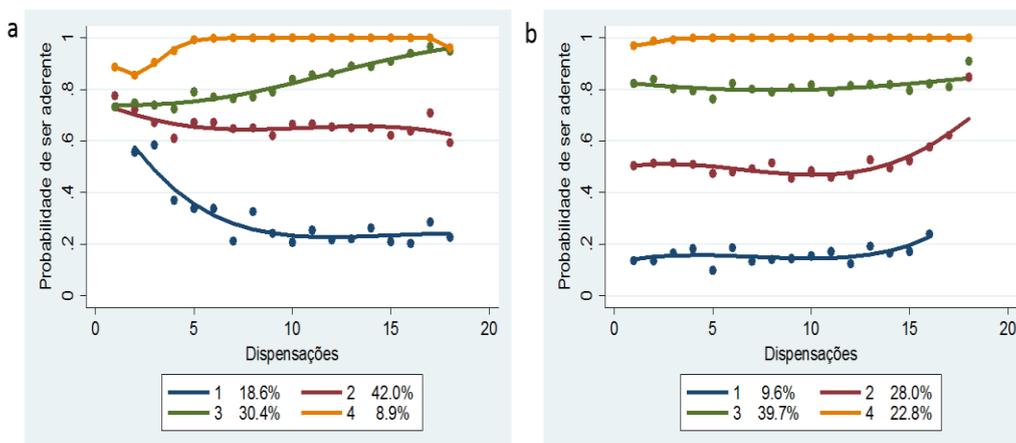
*p<0,05

Definições e abreviações: TARV: terapia antirretroviral; LT-CD4+ :Linfócitos LT-CD4+; UDM: Unidade dispensadora de medicamentos, CTR/DIP-OD: Centro de Treinamento e Referência de Doenças Infetoparasitárias/Ambulatório Orestes Diniz, CTA/SAE-SF: Centro de Testagem e Aconselhamento Serviço de Atenção Especializada Sagrada Família, HEM: Hospital Eduardo de Menezes.

5.4 Grupos de adesão baseado na análise de trajetória

Para a seleção do melhor modelo de trajetória, considerou-se os critérios de informação AIC e BIC, sendo que o modelo com menor AIC e/ou BIC foi escolhido. No caso em que dois modelos apresentaram valores semelhantes de AIC e BIC, decidiu-se por utilizar o modelo com menor número de grupos, seguindo o princípio da parcimônia. Os modelos escolhidos para antes e depois da troca apresentaram quatro grupos de trajetória cada (Figura 4).

Figura 4: Grupos de trajetória de adesão (a) antes da troca e (b) depois da troca pela DFC.



Fonte: Dados da pesquisa.

A análise de trajetória agrupa os participantes de acordo com seu comportamento de adesão ao longo do tempo. As curvas da Figura 6 representam os diferentes padrões de adesão que cada grupo de participantes apresentou ao longo do tempo. As porcentagens representam a proporção de pacientes pertencentes a cada grupo. Os grupos de 1 a 4 representam, de forma crescente, o comportamento em relação à probabilidade de atingir 95% de adesão, ou seja, o grupo 1 representa o “pior” comportamento (menor chance de adesão) e o 4 o melhor comportamento (100% de chance de aderir).

Observa-se que, após a troca, os padrões são mais uniformes, uma vez que as probabilidades de adesão se mantiveram mais constantes ao longo do tempo dentro de cada grupo. Também é interessante observar que a proporção de participantes com a maior probabilidade de adesão (grupo 4) aumentou de 8,9% para 22,8% após a troca pelo esquema DFC, representando um aumento de 78% na adesão. Semelhantemente, a proporção de pacientes no grupo de pior probabilidade de adesão (grupo 1) reduziu de 18,6% para 9,6% após a troca, representando uma redução de 94,5% na piora da adesão.

As características dos participantes incluídos segundo cada grupo de trajetória de adesão estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3: Padrões dos grupos de trajetória da adesão antes e após a troca pela DFC nos 18 meses de acompanhamento.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Total
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Antes da troca	218 (18,6)	509 (42,9)	354 (30,4)	125 (8,9)	1206 (100)
Após a troca	91 (9,6)	300 (28,0)	459 (39,7)	356 (22,8)	1206 (100)

5.5 Distribuição das características da população, segundo os grupos de trajetória da adesão, antes e depois da troca

As características dos indivíduos em cada um dos quatro grupos de trajetória da adesão estão apresentadas na Tabela 4. Antes da troca, ao comparar os quatro grupos entre si, observou-se que os indivíduos pertencentes ao grupo 4 que representa o melhor comportamento (100% de chance de aderir) tinham maior probabilidade de ser do sexo masculino, ter acima de 50 anos e de ter ensino superior, de ter menos tempo de TARV, ter frequentado duas UDM ou mais no período, ter frequentado o CTR/DIP Orestes Diniz e de ter entre 200 a 500 células/ μ l de LT-CD4+. E os indivíduos pertencentes ao grupo 1, que representa o “pior” comportamento (menor chance de adesão) tinha maior probabilidade de ser do sexo feminino, maior probabilidade ter a faixa etária entre 40 a 49 anos, de ter ensino fundamental ou médio, ter mais tempo de TARV, ter frequentado o HEM e de ter a CV detectável.

Após a troca, os indivíduos pertencentes ao grupo 4 tinham maior probabilidade de ser do sexo masculino, ter acima de 60 anos, ter ensino superior, ter menos tempo de TARV, ter frequentado duas ou mais UDM no período de 18 meses, ter frequentado outras UDM que não HEM, CTR/DIP Orestes Diniz e CTA/SAE Sagrada Família e de ter mais de 500 células/ μ l de LT-CD4+. E os indivíduos pertencentes ao grupo 1 tinham maior probabilidade de ter entre 25 a 49 anos, ter ensino médio, ter frequentado o CTR/DIP Orestes Diniz, ter entre 200 e 500 células/ μ l de LT-CD4+ e de ter CV detectável.

Tabela 4: Distribuição das características da população segundo os grupos de trajetória antes e depois da troca, Belo Horizonte, 2018 (n=1.206).

Características	Antes da troca				Depois da troca			
	Grupo 1 n=218 n(%)	Grupo 2 n=509 n(%)	Grupo 3 n=354 n(%)	Grupo 4 n=125 n(%)	Grupo 1 n=91 n(%)	Grupo 2 n=300 n(%)	Grupo 3 n=459 n(%)	Grupo 4 n=356 n(%)
Sociodemográficas								
Sexo								
Masculino	153 (70,2)	372 (73,1)	260 (73,4)	107 (85,6)	65 (71,4)	211 (70,3)	342 (74,5)	274 (77,0)
Feminino	65 (29,8)	127 (26,9)	94 (26,6)	18 (14,4)	26 (28,6)	89 (29,7)	117 (25,5)	82 (23,0)
Idade								
17-24	8(3,7)	15 (2,9)	9 (2,5)	3 (2,4)	3 (3,3)	7 (2,3)	17 (3,7)	8 (2,3)
25-39	83 (38,1)	195 (38,3)	131 (37,0)	43 (34,4)	42 (46,2)	117 (39,0)	168 (36,6)	125 (35,1)
40-49	80 (36,7)	177 (34,8)	112 (31,6)	42 (32,8)	37 (40,1)	100 (33,3)	157 (34,2)	116 (32,6)
50-59	38 (17,4)	91 (17,9)	65 (10,5)	24 (19,2)	7 (7,7)	37 (40,7)	85 (18,5)	68 (19,1)
60+	9 (4,1)	31 (6,1)	37 (10,5)	14 (11,2)	2 (2,2)	2 (2,2)	32 (7,0)	39 (10,9)
Escolaridade								
Fundamental	33 (26,2)	57 (18,6)	36 (15,0)	9 (8,8)	11 (21,2)	38 (21,6)	53 (18,0)	33 (13,1)
Médio	59 (46,8)	137 (44,8)	82 (34,0)	30 (29,4)	32 (61,5)	71 (40,3)	121 (41,0)	84 (33,3)
Superior	34 (27,0)	112 (36,6)	123 (51,0)	63 (61,8)	9 (17,3)	67 (38,1)	121 (41,0)	135 (53,6)
Terapia Antirretroviral								
Tempo de uso da TARV								
18 - 48 meses	89 (41,4)	217 (43,7)	161 (46,0)	81 (64,8)	43 (47,8)	122 (41,4)	200 (44,7)	183 (51,6)
49+ meses	126 (58,6)	280 (56,3)	189 (54,0)	44 (35,2)	47 (52,2)	173 (58,6)	247 (55,3)	172 (48,4)

Continua . . .

Continuação

Serviço

Número de UDMs na coorte									
1-	179 (82,1)	437 (85,9)	278 (78,5)	97 (77,6)	73 (80,2)	261 (87,0)	396 (86,3)	261 (73,3)	
2+	39 (17,9)	72 (14,1)	76 (21,5)	28 (22,4)	18 (19,8)	39 (13,0)	63 (13,7)	95 (26,7)	
UDM na troca									
CTA/SAE Sagrada Família	50 (22,4)	148 (29,0)	98 (27,7)	16 (12,8)	18 (19,8)	81 (27,0)	134 (29,2)	79 (22,2)	
CTR/DIP Orestes Diniz	84 (38,5)	159 (31,2)	132 (37,3)	87 (69,6)	44 (48,3)	94 (31,3)	162 (35,3)	162 (45,5)	
Hospital Eduardo de Menezes	73 (33,5)	149 (29,3)	84 (23,7)	16 (12,8)	24 (26,4)	96 (32,0)	123 (26,8)	79 (22,2)	
Outras	11 (5,0)	53 (10,4)	40 (11,3)	6 (4,8)	5 (5,5)	29 (9,7)	40 (8,7)	36 (10,1)	

Clínico-laboratoriais

L-TCD4+ antes da troca								
>500	85 (59,0)	216 (64,2)	118 (60,2)	23 (56,1)	35 (53,0)	118 (59,9)	180 (63,6)	109 (63,7)
200-500	50 (34,7)	102 (30,4)	69 (35,2)	17 (41,5)	27 (40,9)	71 (36,0)	86 (30,4)	54 (31,6)
<200	9 (6,3)	18 (5,4)	9 (4,6)	1 (2,4)	4 (6,1)	8 (4,1)	17 (6,0)	8 (4,7)
Carga Viral antes da troca								
Indetectável	133 (86,9)	307 (91,4)	178 (91,3)	37 (90,2)	58 (86,6)	179 (87,3)	263 (93,3)	155 (90,6)
Detectável	20 (13,1)	29 (8,6)	17 (8,7)	4 (9,8)	9 (13,4)	26 (12,7)	19 (6,7)	16 (9,4)

5.6 Relação entre os grupos de trajetórias de adesão antes e após a troca da forma farmacêutica

A fim de comparar a mudança dos pacientes entre os grupos de trajetória antes e após a troca para a DFC, os dados foram cruzados e estão apresentados na Tabela 5. Os números em negrito representam a proporção de pacientes que “subiram” de grupo (aumentaram a chance de aderir após a troca). Na maioria dos casos (55%), houve aumento da chance de atingir 95% de adesão após a troca para o DFC. Apenas 60 participantes (5%) mudaram para um grupo de probabilidade inferior após a troca.

Tabela 5: Relação entre os grupos de trajetórias antes e após a troca da forma farmacêutica.

Grupo da trajetória antes da troca	Grupo da trajetória após a troca				Total (100%)
	N (%)				
	1	2	3	4	
1	76 (34,9)	113 (51,8)	27 (12,4)	2 (0,9)	218
2	15 (2,9)	166 (32,6)	266 (52,3)	62 (12,2)	509
3	0 (0,0)	20 (5,6)	142 (40,1)	192 (54,2)	354
4	0 (0,0)	1 (0,8)	24 (19,2)	100 (80,0)	125
Total	91	300	459	356	1206

5.7 Análise univariada e multivariada entre obter sucesso na troca nos grupos de trajetória da adesão e as características dos indivíduos

Participantes que migraram para um grupo com maior probabilidade de adesão após a troca pela DFC foram classificados como “sucesso”. Aqueles que já pertenciam ao grupo 4 antes da troca e permaneceram nesse grupo também foram classificados como “sucesso”. O restante dos participantes foi classificado no grupo “fracasso”.

Na Tabela 6 estão apresentados os resultados da análise univariada e multivariada da associação entre as características dos participantes do estudo e a variável sucesso.

Na análise univariada apenas duas variáveis ficaram associadas ao sucesso de melhorar de grupo de adesão. Pacientes que retiraram medicamentos em duas ou mais UDMs (OR=1,55; P=0,008) apresentaram mais chance de migrar para um grupo de mais sucesso na trajetória, que pacientes que retiraram medicamentos em apenas uma UDM. Pacientes com LT-CD4+ entre 200 e 500 antes da troca tiveram menor chance de melhorar de grupo do que pacientes com LT-CD4+ >500 (OR=0,60, p=0,002). Após análise multivariada, ajustada por sexo e idade, apenas LT-CD4+ entre 200 a 500 células/ μ l antes da troca permaneceu associado ao fracasso.

Tabela 6: Análise univariada e multivariada da associação entre as características dos indivíduos e a variável obter sucesso.

Características	Odds Ratio (IC 95%)	Valor p	Odds Ratio ajustado (IC 95%)	
Sociodemográficas				
Sexo				
Masculino	1,00			
Feminino	0,939 (0,720 - 1,225)	0,644		
Idade				
17-24	1,00			
25-39	0,811 (0,393 - 1,670)	0,569		
40-49	0,895 (0,433 - 1,850)	0,764		
50-59	1,080 (0,509 - 2,294)	0,841		
60+	0,917 (0,405 - 2,079)	0,836		
Escolaridade				
Fundamental	1,00			
Médio	0,810 (0,530 - 1,236)	0,328		
Superior	0,962 (0,631 - 1,467)	0,859		
Terapia Antirretroviral				
Tempo de uso da TARV				
18-48 meses	1,00			
49+ meses	1,048 (0,828 - 1,328)	0,695		
Serviço				
Número de UDM's na coorte				
1	1,00		1,00	
2 +	1,548 (1,122 - 2,135)*	0,008	1,340 (0,812 - 2,210)	0,253
UDM na troca				
CTA SAE Sagrada Família	1,00			
CTR Orestes Diniz	1,027 (0,762 - 1,384)	0,863		
Hospital Eduardo de Menezes	0,969 (0,702 - 1,338)	0,849		
Outras	0,864 (0,553 - 1,349)	0,519		
Clínico-laboratoriais				

Continuação....

 LT-CD4+ antes da troca
 (células/ μ l)

>500	1,00		1,00	
200-500	0,599 (0,435 - 0,825)*	0,002	0,606 (0,438 – 0,837)	0,002
<200	1,148 (0,561 - 2,347)	0,706	1,157 (0,562 – 2,378)	0,692
Carga Viral antes da troca				
Indetectável	1,00			
Detectável	0,787 (0,478 - 1,293)	0,344		

IC 95%: Intervalo de 95% de confiança

*Área sob a curva ROC: 0,577; Hosmer; Lemeshow Qui quadrado: 2,752, p=0,839

6. DISCUSSÃO

Conforme o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo, no Brasil, que avaliou o impacto na adesão após a introdução da DFC contendo três medicamentos, em uma tomada diária, na TARV. Nesta coorte brasileira incluindo indivíduos em uso da efavirenz, tenofovir e lamivudina em múltiplos medicamentos, em uma dose única diária, por meio do PDC no período fixo de acompanhamento e o PDC mensal para a análise da trajetória da adesão. Observou-se que a adesão, após a troca do esquema, foi maior quando comparado com o período antes da troca, representando um aumento de adesão igual a 14,0%. Observou-se, ainda, que, após a troca, na análise de trajetória, a proporção de participantes com a maior probabilidade de adesão aumentou após a troca pelo esquema DFC, representando um aumento de 78,0% na adesão. Semelhantemente, a proporção de pacientes no grupo de pior probabilidade de adesão reduziu após a troca, representando uma redução de 94,5% na piora da adesão.

As características dos pacientes incluídos neste estudo se assemelham ao perfil das PVHA no Brasil, como publicado em boletins epidemiológicos e demais estudos nacionais e em outros estudos internacionais (AIROLDI *et al.*, 2010; VELVANATHAN., 2016; RAFFI *et al.*, 2015, BRASIL 2017c). Houve predominância de indivíduos do e com sexo masculino com idade entre 25 e 39 anos. Ressalte-se que nos dados nacionais apresentados no Relatório de Monitoramento Clínico do HIV 2017, onde de cada 1000 pessoas vinculadas, 252 se encontram nessa faixa etária (BRASIL., 2017c).

No que se refere à escolaridade, 25,5% dos pacientes tem ensino médio e 27,5 % tem curso superior, esse resultado difere de estudos realizados em outros países em desenvolvimento. Velvanathan *et al.* (2016) em um estudo na Malásia, relatou 63,3% dos pacientes com ensino médio. No entanto, observa-se grande proporção de dados faltantes. Isso pode ser explicado pelo fato de que o SICLOM foi informatizado em 2011 e os dados dos pacientes que já se encontravam em tratamento, migraram de sistemas individuais ou dados manuais, gerando falta de informação no cadastro do paciente. Além disso, existe a possibilidade de, no

momento do cadastro de novos pacientes, não terem sido preenchidos todos os campos do mesmo.

Chama a atenção de que a maior parte dos pacientes foi atendida em apenas uma UDM durante o tempo de acompanhamento e isso pode indicar uma boa vinculação dos pacientes ao serviço de saúde. Ademais, houve melhora nos parâmetros laboratoriais após a troca observada pelo aumento dos pacientes que apresentavam $LT-CD4+ > 500 \text{ cel}/\mu\text{l}$ e daqueles que obtiveram um incremento maior que 30%. Ainda, observou-se que houve manutenção da CV indetectável e 5,1% mudaram de detectável para indetectável. Esse resultado de melhora clínica após a simplificação da TARV é condizente com estudos de coorte realizado em Portugal (VERA *et al.*, 2012), Itália (DEGLI *et al.*, 2015) e na Carolina do Sul, EUA (SUTTON; MAGAGNOLI; HARDIN, 2016).

Houve grande proporção de dados faltantes, no que se refere a resultados de contagem de linfócitos $LT-CD4+$ e CV. Uma das possíveis explicações é o fato de o SISCEL somente apresenta os resultados dos pacientes que realizaram seus exames pelo SUS. Não estão incluídos os resultados daqueles indivíduos que, por possuírem planos de saúde, podem optar por tratar e retirar os medicamentos pelo SUS, mas realizar os exames na rede privada. Ou até mesmo, fazem o acompanhamento e exames na rede privada e apenas retiram medicamentos no serviço público. Além disso, existe a questão de que o cadastro do SICLOM e SISCEL ainda não é único, provocando perda de informação quando há diferença no cadastro do paciente entre os dois sistemas.

É importante destacar o PDC como método selecionado para medir a adesão, uma vez que esse método foi utilizado em muitos estudos observacionais para estimar adesão e foi recomendado pela “Pharmacy Quality Alliance” como o método preferido para calcular adesão (SUTTON; MAGAGNOLI; HARDIN, 2016; MURPHY *et al.*, 2012).

Neste estudo, o indivíduo foi considerado aderente se a PDC foi suficiente para cobrir 95% ou mais do necessário para assegurar o tratamento ininterrupto durante o período avaliado (SCHAECHER, 2013). Na literatura (AIROLDI *et al.*, 2010;

SUTTON; MAGAGNOLI; HARDIN, 2016) 95% de adesão é citado como o nível de adesão mínimo requerido para alcançar a supressão viral, principalmente quando se trata de esquemas com um ITRNN e dois ITRN, mas pode ser menor que 95% (80-90%) quando esses medicamentos estão em DFC (McMAHON *et al.*, 2011). O padrão ouro de 95% de adesão não se aplica a esquemas contendo medicamentos mais modernos, devido ao aumento da potência, da tolerabilidade e dos perfis farmacocinéticos. Exemplo são os esquemas com perfil farmacocinético melhorado (Atazanavir/ritonavir), doses fixas combinadas (Darunavir/ cobicistat) e inibidores da integrase com meia-vida longa e alta barreira genética (dolutegravir). A falha virológica aumenta quando o nível de adesão está entre 70 e 80% (SUTTON; MAGAGNOLI; HARDIN, 2016). Entretanto, neste presente estudo, não foi avaliado outros níveis de adesão diferente do padrão ouro de 95%.

Redução na adesão ou a descontinuação de um esquema prescrito é esperado que resulte em desfechos desfavoráveis quando se trata, principalmente, de doenças crônicas como hipertensão, diabetes, ou doença pulmonar obstrutiva. Em relação ao HIV, apesar do perfil de cronicidade associado hoje ao tratamento, este difere de outras doenças crônicas, no sentido de que o controle da doença é mais complexo, requer retenção por longo tempo. Além disso, o uso irregular pode levar a desenvolvimento de resistência a um ou mais medicamentos que fazem parte do esquema, limitando futuras opções de tratamento e podendo aumentar o risco de transmissão (BAE *et al.*, 2011). Uma das estratégias para melhorar a adesão à TARV é a simplificação do esquema terapêutico. Com o aumento da potência e a combinação de múltiplos medicamentos em DFC, PVHIV podem ingerir menos comprimidos por dose com intervalo maior entre as doses (CHEN; CHEN; KALICHMAN, 2017). Em uma metanálise, Nachega *et al.* (2014) encontraram o resultado de que uma maior carga de comprimidos está associada com baixa adesão e piora da supressão virológica. Por mais que os efeitos negativos da baixa adesão sejam conhecidos, quando se trata de pacientes com HIV, são ainda mais relevantes, pois impactam não apenas na supressão viral, mas também na resistência permanente ao tratamento (SCHAECHER, 2013).

Nesta coorte, encontrou-se que a adesão foi 41,2% antes da troca e de 55,2% após a troca e uma alta média de adesão (91,0% e 92,0%), semelhante aos resultados de

Bastarde *et al.* (2011); Raffi *et al.* (2015) e superior ao resultado encontrado por Sutton *et al.* (2016). Sublinha-se que houve um aumento de 14% na adesão após a troca para DFC no presente estudo. Vários estudos relataram aumento da adesão após a simplificação da TARV (VERA *et al.*, 2012; DEGLI *et al.*, 2015, SUTTON; MAGAGNOLI; HARDIN, 2017). No entanto, existem controvérsias nos estudos, a respeito do impacto na adesão de esquemas de tomada única diária, onde a troca se concentrou apenas na redução do número de comprimidos por meio da DFC. Alguns estudos não encontraram melhora na adesão relacionada a essa troca (DE JESUS, *et al.*, 2008; HODDER *et al.*, 2010), o que demonstra a necessidade de mais investigação. Resultados de melhora na adesão com pacientes que passaram para esquemas com uma tomada diária e em DFC mostraram melhor adesão, mas sem impacto na supressão viral (NACHEGA *et al.*, 2014; CHEN; CHEN; KALICHMAN, 2017).

Muitos estudos também reportam que a adoção de esquemas em DFC, gera redução de custos (RAMJAN *et al.*, 2014; MATAMBO *et al.*, 2012), fato que coincide com a estratégia brasileira, visto que o valor mensal do esquema contendo efavirenz, tenofovir e lamivudina separadamente é de R\$117,30, enquanto da DFC contendo os mesmos medicamentos é de R\$23,52. Gerando uma economia mensal, por paciente, de R\$ 93,78.

Para o PDC calculado durante o período fixo de acompanhamento, observou-se que ter curso superior foi associado com a maior taxa de adesão tanto antes quanto depois da troca. Fato que já era esperado visto que na literatura está bem estabelecida a associação entre baixa escolaridade e redução da adesão (MURPHY *et al.*, 2012). Fazer uso da TARV por período mais prolongado foi associado negativamente à adesão tanto antes quanto após a troca pela DFC. O perfil de cronicidade associado hoje ao tratamento do HIV requer desenvolvimento de estratégias que visem a manutenção da adesão ao longo do tempo. Estar vinculado a UDM de maior porte, com maior número de pacientes cadastrados, impactou positivamente na adesão e serão necessários estudos posteriores para avaliar essa diferença na adesão entre as UDMs.

A adesão apresenta três perspectivas principais: iniciação (isto é, iniciar um regime terapêutico prescrito), implementação (isto é, tomar o medicamento na dosagem prescrita), e persistência (isto é, o período de tempo transcorrido entre o início e descontinuidade do tratamento) (VRIJENS *et al.*, 2012; MacEWAN, J. P. *et al.* 2016; STIRRATT *et al.*, 2018). É um fenômeno dinâmico e multifatorial e o comportamento de não adesão pode ser resultado dos pacientes que não iniciam, ou tem uso consistente no início e pior subseqüentemente, ou uso inicial pior e uso subseqüente inconsistente, ou adesão intermitente através do tempo de seguimento (FRANKLIN *et al.*, 2013; FRANKLIN *et al.*, 2015, BOUSSARI *et al.*, 2015, MacEWAN *et al.*, 2016).

Segundo o nosso conhecimento, este estudo é o primeiro a utilizar a análise de trajetória por grupos de adesão a TARV no Brasil. Nossos resultados sugerem que os grupos possuem diferentes e variados padrões de comportamentos de adesão ao longo do tempo, tanto antes quanto após a troca. Ressalte-se que a troca pela DFC resultou em grupos com comportamento mais homogêneo. Houve também impacto positivo, já que a maior parte dos pacientes migrou para grupos que apresentavam maior probabilidade de sucesso no que se refere à probabilidade de alcançar 95% ou mais de adesão. Ademais, os perfis dos indivíduos que compõe cada grupo de comportamento se diferem entre si.

Após análise multivariada, ajustada por sexo e idade, a contagem LT-CD4+ entre 200 a 500 células/ μ l antes da troca permaneceu associado ao sucesso. Vários estudos encontraram associação entre melhor adesão e melhora imunológica, como o estudo ADONE que comprovou a efetividade e tolerabilidade relacionada à estratégia de simplificação da TARV com a DFC (AIROLDI *et al.*, 2010).

Existe consenso de que a redução do número de comprimidos e uma dose única diária pode afetar a adesão à TARV. Apesar, de que a conclusão de forma geral, é de que esquemas mais simples estão associados com melhor adesão, esses estudos apresentam um viés em comum, os esquemas comparados não diferem apenas em número de comprimidos e doses, mas também apresentam medicamentos pertencentes a classes diferentes. Isso traz um fator de confusão

importante, visto que existem diferenças de tolerabilidade significativas entre as classes dos ARVs (AIROLDI *et al.*, 2010).

As forças deste estudo são principalmente o fato de se comparar os mesmos medicamentos, antes e após a troca pela DFC, pelo mesmo período de tempo, não levando a vieses relacionados a tipos de esquemas terapêuticos, reações adversas distintas e tempo de uso diversificado. Além disso, os dados utilizados incluem informação acerca do paciente, do prescritor, dos medicamentos e detalhes da dosagem. Outra vantagem é que os dados de dispensação são atualizados em “tempo real” (LESLIE *et al.*, 2008). Essa é uma observação no estudo de pacientes da África do sul que trocaram os mesmos três medicamentos, Efavirenz, Tenofovir e Lamivudina com múltiplos comprimidos pela DFC, contendo os mesmos medicamentos, como aconteceu no Brasil. No estudo concluiu-se que a redução na quantidade de comprimidos e a simplificação da dose, melhora a adesão ao tratamento, garante um tratamento de primeira linha mais prolongado, assim como previne falha no tratamento e troca para esquemas de segunda e terceira linha mais caros e potencialmente limitados no futuro. Além de chamar a atenção para o número limitado de estudos que avaliam esse tipo de troca (HIRASEN *et al.*, 2018).

Como se trata de dados secundários, as limitações devem ser consideradas, como possível viés de informação, por exemplo, erros de digitação. Existe a impossibilidade de intervenção ou avaliação desses erros devido ao longo período analisado e rotatividade de funcionários na dispensação/digitação. Por ser um sistema de informação nacional, há migração dos dados após transferência dos pacientes entre as UDMs. Caso algum paciente tenha passado por internação durante o período avaliado, não terá o registro de dispensação no SICLOM, pelo fato dos medicamentos serem administrados no hospital sem registro individualizado.

Os esforços no sentido de melhorar e manter a adesão, não podem estar concentrados somente na simplificação do esquema terapêutico, mas deve-se considerar intervenções baseadas em evidências para melhorar a adesão, como suporte social, profissionais voltados para dar suporte à adesão e outras intervenções que se façam necessárias de acordo com o perfil de cada serviço (NACHEGA *et al.*, 2014; RAMJAN *et al.*, 2014).

7- CONCLUSÃO

Afirmar que a quantidade de comprimidos é mais relevante na adesão que a frequência na dosagem ainda é prematuro. No entanto, o presente estudo demonstrou impacto positivo, da incorporação da DFC contendo efavirenz, tenofovir e lamivudina, na adesão dos pacientes, o que aumentou, inclusive, a probabilidade de alcançar adesão $\geq 95\%$, que é considerada ideal no tratamento do HIV.

8 - CONSIDERAÇÕES

No Brasil, a substituição do esquema de primeira linha da dose fixa combinada contendo efavirenz, tenofovir e lamivudina pelo dolutegravir e tenofovir com lamivudina em DFC, aumentou o número de comprimidos, mas não alterou a frequência. Serão necessários estudos para avaliar a adesão dos pacientes aos dois esquemas, levando-se em conta critérios de tolerabilidade. Até porque, as reações adversas, são o principal motivo de troca para pacientes em uso de esquemas contendo efavirenz.

Será necessário também avaliar a tentativa do MS de descentralizar tanto o acompanhamento quanto a retirada dos ARVs das PVHIV para a atenção primária. Investir em políticas de assistência farmacêutica com equipes treinadas para o atendimento em PVHIV, sendo capazes de fornecer informação e serviços específicos pode contribuir para reduzir os fatores associados à não adesão.

REFERÊNCIAS

AIROLDI, M. *et al.* One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV- infected subjects. *Paciente Prefer Adher.* v.4, p. 115-25, 2010.

ALDIR, I.; HORTA, A.; SERRADO, M. Single-tablet regimens in HIV: does it really make a difference? *Current Medical Research & Opinion.* v.30, n. 1, p. 89-97, 2014.

ARNET, I. *et al.* A method for calculating adherence to polypharmacy from dispensing data records. *International journal of clinical pharmacy,* v. 36, n. 1, p. 192–201, 2014.

BAE, J. W. *et al.* Medication persistence in the treatment of HIV infection: a review of the literature and implications for future clinical care and research. *AIDS (London, England),* v. 25, n. 3, p. 279–90, 2011.

BERG, K. M.; ARNSTEN, J. H. Practical and conceptual challenges in measuring antiretroviral adherence. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999),* v. 43 s. 1, p. S79-87, 2006.

BOUSSARI, O. *et al.* Impact of variability in adherence to HIV antiretroviral therapy on the immunovirological response and mortality. *BMC Medical Research Methodology,* v.15, n.10, 1471-2288, 2015.

BRASIL. Lei nº 9.313, de 13 de novembro de 1996. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS. *Diário Oficial da União - Seção 1 - 14/11/1996, Página 23725.* Disponível em: < <http://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1996/lei-9313-13-novembro-1996-349070-publicacaooriginal-1-pl.html>> Acesso em: 13 abr. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. *Guia de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde.* v. 2, 1ª edição, 2017e.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. *Boletim Epidemiológico HIV/Aids.* Brasília: Ministério da Saúde, 2016a.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/ Aids e das Hepatites Virais. *Manual Técnico de Elaboração da Cascata de Cuidado Contínuo do HIV*. Brasília: Ministério da Saúde, 2017 a.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/ Aids e das Hepatites Virais. *Nota Informativa N°007/2017*, 2017d

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/ Aids e das Hepatites Virais. *Nota Informativa N° 96*. Brasília, 2016b.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/ Aids e das Hepatites Virais. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos*. Brasília, 2015.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/ Aids e das Hepatites Virais. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos*. Brasília, 2017 b.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/ Aids e das Hepatites Virais. *Relatório de Monitoramento Clínico do HIV*. Brasília: Ministério da Saúde, 2017 c.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids e Hepatites Virais. *Manual de adesão ao tratamento para pessoas vivendo com HIV e Aids*. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 130 p.

CDC. Centers for Disease Control. *Calculating proportion of days covered (pdc) for antihypertensive and antidiabetic medications: an evaluation guide for grantees*, 2015, 21 p. Disponível em:
<file:///C:/Users/USUARIO/Downloads/C%C3%A1culo%20do%20PDC%20do_CDC.pdf> Acesso em: 22 abr. 2018.

CHEN, Y.; CHEN , K.; KALICHMAN, S. C. Barriers to HIV Medication Adherence as a Function of Regimen Simplification. *The Society of Behavioral Medicine*, 51:67-78, 2017.

CORLESS, I. B. *et al.* 90-90-90-Plus: Maintaining Adherence to Antiretroviral Therapies. *AIDS Patient Care and STDs*, v.31, n.5, p.227-236, 2017.

CRAMER, J. A. *et al.* Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, v. 11, n. 1, p. 44–7, 2008.

DABÉS, C. G. S. *et al.* Não adesão à terapia biológica em pacientes com doenças reumáticas no Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, Brasil. *Caderno de Saúde Pública*, v.3, n.12, p.2599-2609, 2015.

DEGLI, E. L. *et al.* Adherence of HIV patients switching to emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate/rilpivirine. Real word evidence from Italian administrative databases. *ISPOR, 18th Annual European Congress*, Milan, November 2015.

DE JESUS, E. *et al.* Impact of switching virologically suppressed, HIV-1 infected patients from twice-daily fixed-dose zidovudine/lamivudine to once-daily to fixed-dose tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine. *HIV Clin Trials*, v.9, n.2, p.103-14, 2008.

FIELDEN, S. J. *et al.* Nonadherence increases the risk of hospitalization among HIV-infected antiretroviral naive patients started on HAART. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care (Chicago, Ill. : 2002)*, v. 7, n. 5, p. 238–44, 2008.

FRANKLIN, J. M. *et al.* Association between trajectories of statin adherence and subsequent cardiovascular events. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, v.24, n.10, p.1105-13, 2015.

FRANKLIN, J. M. *et al.* Group-Based Trajectory Models A New Approach to Classifying and Predicting Long-Term Medication Adherence. *Medical Care*, v.51, n.9, 2013.

FRANKLIN, J. M. *et al.* The relative benefits of claims and electronic health record data for predicting medication adherence trajectory. *Am Heart J.*, v.197, p.153-162, 2018.

GLASS, T. R. *et al.* Longitudinal Analysis of Patterns and Predictors of Changes in Self-Reported Adherence to Antiretroviral Therapy: Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, v.54, n.2, .197-203, 2010

HAYNES, R. B.; TAYLOR, D.W.; SACKETT, D.L. Compliance in health care. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 1979.

HODDER, S. L. *et al.* Patient-reported outcomes in virologically suppressed, HIV-1 infected subjects after switching to a simplified, single-tablet regimen of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir. *AIDS Patient Care STDs*, v.24, n.2, p.87-96, 2010.

JIMÉNEZ-GALÁN, R. *et al.* Persistence to single-tablet regimen versus less-drug regimen in treatment experienced HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *Farmacia hospitalaria : organo oficial de expresion cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria*, v. 40, n. 4, p. 272–8, 2016.

JONES, B.L.; NAGIN, D.S. A note on a Stata Plugin for estimating group-based trajectory models. *Soc Meth Res.* v.42, n.4, p.608–613, 2013.

KALICHMAN, S. C. *et al.* Adherence to antiretroviral therapy and HIV transmission risks: implications for test-and-treat approaches to HIV prevention. *AIDS patient care and STDs*, v. 24, n. 5, p. 271–7, 2010.

LESLIE, S. R. *et al.* Calculating medication compliance, adherence and persistence in administrative pharmacy claims databases. *Pharmaceutical Programming*, v.1, n.1, 2008.

LEVINE, A. J. *et al.* Variations in Patterns of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) Adherence. *AIDS and Behavior*, v.9, n.3, p. 355-62, 2005.

LIBRERO, J. ; SANFÉLIX-GIMENO, G.; PEIRÓ, S. Medication Adherence Patterns after Hospitalization for Coronary Heart Disease. A Population-Based Study Using Electronic Records and Group-Based Trajectory Models. *PLoS ONE*, v.11, n.8, e0161381, 2016.

LIMA-DELLAMORA, E. D.C. *et al.* Use of pharmacy records to measure treatment adherence: a critical review of the literature. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 33, n. 3, e00136216, p.1-16, 2017.

LIMA, V. D. *et al.* The combined effect of modern highly active antiretroviral therapy regimens and adherence on mortality over time. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, v. 50, n. 5, p. 529–36, 2009.

LIU, H. *et al.* Repeated measures longitudinal analyses of HIV virologic response as a function of percent adherence, dose timing, genotypic sensitivity, and other factors. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, v. 41, n. 3, p. 315–22, 2006.

Lo-CIGANIC, W. *et al.* Trajectories of Diabetes Medication Adherence and Hospitalization Risk: A retrospective cohort study in a large state Medicaid Program. *J Gen Intern Med*, v. 31, n.9, p.1052-60, 2016.

MacEWAN, J. P. *et al.* Patterns of Adherence to Oral Atypical Antipsychotics Among Patients Diagnosed with Schizophrenia. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, v.22, n.11, p. 1349-1361, 2016.

MAGGILOLO, F. *et al.* Effect of adherence to HAART on virologic outcome and on the selection of resistance-conferring mutations in NNRTI or IP treated patients. *HIV Clin Trials*. v.8, n.5, p:282-92, 2007.

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

MARTIN, S. *et al.* The Antiretroviral Regimen Complexity Index. A novel method of quantifying regimen complexity. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, v. 45, n. 5, p. 535–44, 15, 2007.

MATAMBO, T. *et al.* Targeted adherence strategies for provision of cross border antiretroviral therapy (ART) to migrant farm workers in Musina, South Africa. 19th International AIDS Conference, Washington 22-27 July 2012.

McMAHON, J. H. *et al.* Pharmacy adherence measures to assess adherence to antiretroviral therapy: review of the literature and implications for treatment monitoring. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, v. 52, n. 4, p. 493–506, 2011.

MODI, A. C. *et al.* Trajectories of adherence to airway clearance therapy for patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Psychol*. v.35, n.9, p.1028-37, 2010.

MURPHY, P. *et al.* Impact of HIV-specialized pharmacies on adherence and persistence with antiretroviral therapy. *AIDS patient care and STDs*, v. 26, n. 9, p. 526–31, 2012.

NACHEGA, J. B. *et al.* Association between antiretroviral therapy adherence and employment status: systematic review and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 93, n. 1, p. 29–41, 2015.

NACHEGA, J. B. *et al.* Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, v. 58, n. 9, p. 1297–307, 2014.

NAGIN, D.S.; ODGERS, C.I. Group-based trajectory modelling in clinical research. *Annu Rev Clin Psychol.* v.6, p.109-38, 2010.

ORTEGO, C. *et al.* Adherence to highly active antiretroviral therapy in Spain. A meta-analysis. *Gaceta sanitaria*, v. 25, n. 4, p. 282–9, 2011.

PARIENTI, J.J. *et al.* Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, v. 48, n. 4, p. 484–8, 2009.

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

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

RACHID, M.; SCHECHTER, M. *Manual de HIV/AIDS 10*. Ed. Rio de Janeiro-RJ: Thieme Revinter Publicações Ltda., 2017, 276 p.

RAEBEL, M. A. *et al.* Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Medical care*, v. 51, n. 8, s.3, p. S11-21, 2013.

RAFFI, F. *et al.* Persistence and adherence to single-tablet regimens in HIV treatment: a cohort study from the French National Healthcare Insurance Database. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, v. 70, n. 7, p. 2121–8, 2015.

RAMJAN, R. *et al.* Systematic review and meta-analysis: Patient and programme impact of fixed-dose combination antiretroviral therapy. *Tropical medicine & international health : TM & IH*, v. 19, n. 5, p. 501–13, 2014.

SCHAECHER, K. L. The importance of treatment adherence in HIV. *The American journal of managed care*, v.19, n.12 Suppl, p. s231-7, 2013.

SINGH, N. *et al.* Determinants of compliance with antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus: prospective assessment with implications for enhancing compliance. *AIDS care*, v. 8, n. 3, p. 261–9, 1996.

STIRRATT, M. J, *et al.* Advancing the Science and Practice of Medication Adherence. *J Gen Intern Med.* v.33, n.2, p.33: 216, 2008.

SUTTON, S. S.; MAGAGNOLI, J.; HARDIN, J. W. Impact of Pill Burden on Adherence, Risk of Hospitalization, and Viral Suppression in Patients with HIV Infection and AIDS Receiving Antiretroviral Therapy. *Pharmacotherapy*, v.36, n.4, p.385-40, 2016.

SUTTON, S.S.; MAGAGNOLI, J.; HARDIN, J. W. Odds of Viral Suppression by Single-Tablet Regimens, Multiple-Tablet Regimens, and Adherence Level in HIV/AIDS Patients Receiving Antiretroviral Therapy. *Pharmacotherapy*, v.37, n.2, p. 204-213, 2017.

SULLIVAN, P. S. *et al.* Patient and regimen characteristics associated with self-reported nonadherence to antiretroviral therapy. *PloS one*, v. 2, n. 6, p. e552, 20, 2007.

SUNGGANUPARPH, S. *et al.* Guidelines for antiretroviral therapy in HIV-1 infected adults and adolescents: the recommendations of the Thai AIDS Society (TAS) 2008. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*, v. 91, n. 12, p. 1925–35, 2008.

SWEET, D. *et al.* Real-world medication persistence with single versus multiple tablet regimens for HIV-1 treatment. *J Int AIDS Soc.* v.17, s.3,19537, 2014.

UNAIDS. Ending Aids: Progress Towards the 90-90-90 targets, Geneva: Unaid. 2017. Disponível em: <
http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/20170720_Global_AIDS_update_2017> Acesso em: 20 out. 2017.

UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. *Aids by the numbers*. Suíça, 2016. Disponível em: <http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS-by-the-numbers-2016_en.pdf> Acesso em: 20 jan. 2018.

VERA, J. *et al.* Benefits of ART simplification on adherence, clinical and economic outcomes. *J Int AIDS Soc.*, v.15, s.4, 18064, 2012.

VRIJENS, B. *et al.* A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *British journal of clinical pharmacology*, v. 73, n. 5, p. 691–705, 2012.

WILLIG, J. H. *et al.* Increased regimen durability in the era of once-daily fixed-dose combination antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)*, v. 22, n. 15, p. 1951–60, 2008.

WHO. World Health Organization - WHO. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for action. 2003. Disponível em: <www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/> Acesso em: 12 jan. 2018.

ANEXOS

ANEXO 1

  <p>PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO</p>	POP Nº 05
	Data de Emissão: Julho/2015
UDM	Revisão nº: 02
Dispensação de medicamentos ARV	Data de revisão: Fevereiro/2016
<p>Descrição dos procedimentos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Os usuários desse serviço se enquadram nas seguintes categorias: <ol style="list-style-type: none"> 1.1 Início de Terapia 1.2 Abandono 1.3 Transferência 1.4 Troca de Esquema Terapêutico 1.5 Dispensa mensal sequencial (retorno) 1.6 Gestantes 1.7 Profilaxia pós-exposição. 1.8 Paciente Internado 1.9 Usuários SUS em trânsito 1.10 Usuários SUS lesados por roubo, furto e extravio 1.11 Usuários SUS em situação de rua. 1.12 Paciente com leucemia/linfoma associado ao HTLV-1. 2 A prescrição de medicamentos antirretrovirais só poderá ser feita por médico e será dispensada nas Unidades Dispensadoras de Medicamentos (UDM) dos Serviços de Assistência Especializados em HIV/AIDS (SAE) por meio do Formulário de Solicitação de Medicamentos, disponível no site 	

<http://azt.aids.gov.br/gerencial>, no Menu Geral, campo documentos.

- 3 A primeira via da receita médica deverá ser retida e a segunda via deverá ser entregue para o paciente.
- 4 Em todos os atendimentos o paciente ou a pessoa autorizada por escrito a buscar os medicamentos por ele deverá apresentar documento de identificação com foto.
- 5 A documentação necessária para dispensação dos medicamentos antirretrovirais será de acordo com a categoria do usuário:

5.1 Início de terapia. Formulário de Solicitação de Medicamentos com os campos devidamente preenchidos, notificação SINAN AIDS, receita em duas vias, cópias dos exames com valores de CD4 e carga viral, documento com foto e comprovante de residência. A documentação entregue será submetida à avaliação da Comissão Local de Antirretroviral (CLA). Será feito o agendamento da consulta farmacêutica, quando será feito o cadastramento do paciente, a dispensação do esquema de tratamento e as orientações farmacêuticas.

5.2 Abandono de terapia. Formulário de Solicitação de Medicamentos com os campos devidamente preenchidos, receita em duas vias. (Vide POP 06 - Conferência de validade do Formulário).

5.3 Transferência de UDM. Formulário de Solicitação de Medicamentos com os campos devidamente preenchidos, Formulário de Transferência da unidade de origem, receita em duas vias e relatório médico. A documentação entregue será submetida à avaliação da Comissão Local de Avaliação de Terapia Antirretroviral (CLA) de cada serviço com agendamento prévio para atendimento farmacêutico para efetivar transferência no SICLOM e dispensa dos ARV, se necessária.

5.4 Troca de Esquema Terapêutico. Formulário de Solicitação de Medicamentos com os campos devidamente preenchidos, inclusive justificativa para troca do esquema e receita em duas vias. A documentação entregue será submetida à Comissão Local de Avaliação de Terapia Antirretroviral de cada serviço com agendamento de retorno para dispensação dos medicamentos. Para medicamentos de **uso restrito** (enfuvirtida, darunavir, raltegravir, tipranavir e/ou etravirina e maraviroque) incluir resultado de genotipagem completo realizado nos últimos 12 meses e o Formulário de Dispensação de Antirretrovirais de Uso Restrito devidamente preenchido segundo NT nº 68/2011 - UAT e Logística/DST-AIDS-HV/SVS/MS. Liberar mediante deferimento do médico autorizador responsável pela Comissão Local de Avaliação de Antirretrovirais de Uso Restrito (conforme POP 07 Dispensação de Medicamentos ARV de uso restrito).

5.5 Dispensa de retorno. Formulário de Solicitação de Medicamentos com todos os campos devidamente preenchidos, incluindo a data de emissão. A dispensa está liberada a partir de 25 dias a partir da última dispensação e nos casos de fornecimento superior a 30 dias está só ocorrerá após avaliação da disponibilidade do estoque da unidade.

5.6 Gestantes. Formulário de Solicitação de Medicamentos com os campos devidamente preenchidos, Notificação de gestante HIV+ (apenas para o primeiro atendimento) e receita em duas vias. Se gestação acima de 14 semanas, liberação imediata dos ARV. Se inferior, agendamento prévio de atendimento farmacêutico (cadastramento e orientações farmacêuticas).

5.7 Profilaxia Pós-exposição. Formulário de Solicitação de Medicamentos com os campos devidamente preenchidos, notificação de Exposição à Material Biológico de Risco (se for o caso) e receita em duas vias (conforme POP 07 - Profilaxia antirretroviral Pós-Exposição a material biológico de risco e exposição sexual de risco consentida).

5.8 Paciente Internado(em início ou sequência da terapia). Formulário de Solicitação de Medicamentos com os campos devidamente preenchidos, notificação SINAN AIDS, receita em duas vias, relatório médico. A documentação entregue será submetida à avaliação da

Comissão Local de Avaliação de Terapia Antirretroviral de cada serviço.

5.9 **Usuário SUS em trânsito.** Formulário de Solicitação de Medicamentos devidamente preenchido.

5.10 **Usuários SUS lesados por roubo, furto e extravio.**

Boletim de Ocorrência policial, documento expedido por órgão público com foto, segunda via do Formulário de Solicitação de Medicamentos (se ainda possuir). Caso o paciente esteja em trânsito, deve ainda declarar endereço da UDM de origem e passar por nova consulta.

5.11 **Usuários SUS em situação de rua.** A documentação é a mesma para qualquer outro tipo de dispensação. Deverão ser encaminhados para Serviço Social para solicitação de documentação, se necessário.

5.12 **Paciente com leucemia/linfoma associado ao HTLV-1.** Receituário de controle especial em duas vias e Formulário de Solicitação de Medicamentos – HTLV.

6 Procedimentos

6.1 Agendamento de início de terapia.

- A) Reter o Formulário de Solicitação de Medicamentos devidamente preenchido, datado e assinado pelo prescritor, a receita original e a notificação do SINAN. Realizar o agendamento de consulta farmacêutica conforme disponibilidade de agenda e após avaliação da Comissão Local de Terapia Antirretroviral, respeitando os prazos máximos do quadro 01. Registrar na agenda o dia, hora, o nome do paciente, telefone de contato e registro do tipo de atendimento. Sempre que possível, agendar o atendimento farmacêutico pelo SISREDE.
- B) Arquivar os documentos recolhidos do paciente na pasta “Formulários para análise da Comissão de Avaliação de Terapia Antirretroviral” registrar em planilha de controle específica de cada UDM.
- C) O esquema de primeira escolha poderá ser autorizado pelo farmacêutico e os que forem diferentes deverão ser submetidos à avaliação do médico da Comissão Local de Avaliação de Terapia Antirretroviral.

Quadro 01 – Prazos para agendamento de pacientes para atendimento farmacêutico nas UDM.

Perfil	Prazo
Gestantes	72 horas
Abandono	Prioritariamente no momento em que comparecerem à UDM. No máximo em 07 dias.
AIDS sintomático (pontuação maior ou igual a 10 nos Critérios de Rio de Janeiro e Caracas ou pelo menos um item positivo para o Critério CDC adaptado, segundo notificação SINAN AIDS e/ou relatório médico).	07 dias
Alta hospitalar com diagnóstico durante a internação	07 dias
Crianças	07 dias
Pacientes que realizam troca de TARV por intolerância, reação adversa ou toxicidade ao esquema anterior.	07 dias
Pessoas com CD4 menor 350 cópias/ml, independente dos sintomas	07 dias
Todos os outros casos	21 dias

6.2 Primeira dispensação para adultos

- A) Deverá ser feita pelo farmacêutico.
- B) O cadastramento deverá ser on-line e, após, impresso para que o paciente possa assinar. Caso não seja possível o cadastro on-line, usar o impresso de Formulário de Cadastramento no SICLOM para posterior digitação (ANEXO O).
- C) Todas as informações sobre as rotinas de dispensação como datas de retorno, horário de atendimento, documentos necessários para dispensas de retorno, informes sobre os medicamentos, modo de usar, possíveis reações adversas, importância da adesão ao esquema terapêutico e do uso do preservativo, dentre outras, serão repassadas pelo farmacêutico.

- D) Arquivar as Fichas de Notificação para posterior envio à GEREPI via malote.

6.3 Primeira dispensação para crianças

- A) Deverá ser feita pelo farmacêutico.
- B) O medicamento deve ser dispensado após liberação da Comissão Local Pediátrica de Avaliação de Terapia Antirretroviral e cadastramento no SICLOM.
- C) O cadastramento deverá ser on-line e impresso para que o responsável possa assinar. Caso não seja possível o cadastro on-line, usar o impresso de Formulário de Cadastramento no SICLOM para posterior digitação (ANEXO O).
- D) Arquivar as Fichas de Notificação para posterior envio à GEREPI via malote.
- E) Fazer uma orientação minuciosa com a mãe ou responsável pela administração do medicamento, enfatizando cada etapa: higienização, preparação, administração, conservação.
- F) Sempre que possível, preparar e administrar a primeira dose do medicamento, ensinando ao cuidador o manejo da administração.
- G) Dispensar os medicamentos enfatizando a importância da conferência de cada item recebido.
- H) Dispensar também seringa medidora, copo medidor e, quando for necessário, marcar o volume a ser administrado.
- I) Solicitar ao cuidador que repita as informações recebidas para avaliar o nível de entendimento e, nos casos necessários, explicar tudo novamente.
- J) Orientar que o cuidador ou responsável, em cada retorno à farmácia, informe a atendente caso tenha algum frasco de medicamento lacrado para que ela possa descontar na quantidade a ser dispensada e registrar como posse do usuário no SICLOM, evitando assim o acúmulo desnecessário de medicamento.
- K) Orientar quando ocorrer solicitação de troca ou não uso do ARV e devolver para unidade dispensadora que providenciará o descarte adequado.

6.4 Abandono

- A) Será considerado abandono paciente com a última retirada de medicamentos ARV acima de 90 dias do período de cobertura referente à última dispensa.
- B) Se mantiver mesmo esquema, a dispensação será realizada pelo farmacêutico.
- C) Se ocorrer troca do esquema terapêutico, será necessária a avaliação da Comissão Local de Avaliação de Terapia Antirretroviral e agendamento para atendimento farmacêutico.
- D) O farmacêutico deverá atualizar o cadastro, imprimir e recolher assinatura do paciente ou cuidador.
- E) Orientar o paciente quanto à importância da adesão à terapia medicamentosa de ARV, seus horários

de tomadas, a resistência do HIV aos medicamentos e sugerir procedimentos para amenizar as dificuldades encontradas.

6.5 Transferência (usuário com ou sem Formulário de Transferência da UDM de origem)

- A) Realizar o agendamento farmacêutico conforme disponibilidade de agenda e após avaliação da Comissão Local de Terapia Antirretroviral, registrando na agenda o dia, hora, o nome do paciente, telefone de contato e registro do tipo de atendimento. Sempre que possível, agendar o atendimento farmacêutico pelo SISREDE.
- B) Buscar no SICLOM online o cadastro do paciente, atualizar os dados cadastrais baseado nos documentos de identidade, CPF e comprovante de endereço atual. Efetivar a transferência. Imprimir, colher assinatura do paciente ou cuidador responsável legal. Dispensar somente se a última dispensa é superior a 25 dias. Orientar o paciente quanto aos procedimentos e normas de funcionamento da UDM para a qual o paciente foi transferido.

6.6 Troca de esquema Terapêutico

- A) Submeter os documentos referentes à troca de esquema ARV para avaliação da Comissão Local de Terapia Antirretroviral registrando em planilha específica de cada UDM.
- B) A dispensação deverá ser realizada pelo farmacêutico mediante agendamento prévio para atendimento individual, sempre que possível.
- C) Fazer a troca do esquema terapêutico no SICLOM. Orientar o paciente quanto à importância da adesão à terapia medicamentosa ARV e seus horários de tomadas, a resistência do HIV aos medicamentos e sugerir procedimentos para amenizar as dificuldades encontradas.

6.7 Dispensações subsequentes

- A) As dispensas subsequentes estão liberadas a partir de 25 dias da última dispensa.
- B) O paciente deverá apresentar Formulário de Solicitação de Medicamentos. Cada Formulário de Solicitação de Medicamentos poderá ser aceito por prazo de até sete meses após sua emissão. Registrar data, quantidade dispensada no Formulário e assinatura do funcionário responsável pela dispensação.
- C) Na dispensa para dois meses referente ao direito de férias, observar:
 - direito de férias: são permitidas duas dispensas para um período de 60 dias de tratamento, por ano, por usuário;

- dispensa vinculada à disponibilidade de estoque na UDM;
- 25 dias decorridos da última dispensa;
- apresentação de Formulário de Solicitação de Medicamento com campo 05 assinalado com o prazo de dispensa para 60 dias.

6.8 Gestantes

- A) Se Idade Gestacional acima de 14 semanas: atendimento prioritário e em caráter de URGÊNCIA efetuada pelo farmacêutico responsável no turno. Na ausência do farmacêutico, liberar como paciente internada e agendar para atendimento farmacêutico o mais breve possível.
- B) Se Idade Gestacional inferior e igual a 14 semanas: agendar consulta farmacêutica para o prazo máximo de 72 horas.

6.9 Profilaxia pós-exposição

- A) A dispensa deverá ser registrada no campo do SICLOM Dispensa/ Exposição Ocupacional.
- B) Nos casos de SICLOM inoperante: registrar dados em Impresso próprio (Fornecimento de Medicamento para Exposições Ocupacionais e Não Ocupacionais - ANEXO K) e anexar os documentos no Formulário de Solicitação de Medicamento e/ou receita médica, para posterior digitação no SICLOM.

6.10 Paciente Internado

Os documentos deverão ser analisados pela Comissão Local de Avaliação de Terapia Antirretroviral e a dispensa registrada no campo adequado no SICLOM.

6.11 Dispensa para 90 dias.

A documentação do paciente deverá ser enviada à Coordenadoria Estadual de Medicamentos Antirretrovirais e só poderá dispensada após autorização desta.

6.12 Usuário SUS em trânsito

A dispensação em trânsito é prevista para os pacientes que se encontram a 100 km de distância da UDM de origem do usuário. Dispensar o esquema completo do qual o usuário faz uso, em um quantitativo não superior a 30 dias. O número máximo de dispensações em trânsito é de 2 (duas) ao

ano para cada UDM, considerando o mesmo paciente.

Estrangeiros não naturalizados e não enquadrados nas condições de “cadastramento” não são consideradas usuários em trânsito.

- A) Situação 1 - Usuário já recebeu o quantitativo físico para o tratamento, mas não o porta consigo e não tem a documentação: usuário deverá passar por nova consulta médica, declarar seu endereço e a UDM de origem e apresentar documento expedido por órgão público com foto para dispensação.
- B) Situação 2 - Usuário não recebeu o quantitativo físico para o tratamento e está com a documentação: usuário deverá passar por nova consulta e UDM deverá proceder a dispensação não superior a 30 dias.
- C) Situação 3 - Usuário não recebeu o quantitativo físico e não está com a documentação: usuário deverá passar por nova consulta médica, declarar seu endereço e a UDM de origem e apresentar documento expedido por órgão público com foto (conforme POP ARV 06 Dispensação de Medicamentos ARV para pacientes em trânsito).

6.12 Usuários SUS residindo no exterior

- A) São os usuários SUS brasileiros natos ou naturalizados, cadastrados em uma UDM, residindo no exterior, mas que fazem acompanhamento médico no Brasil.
- B) Esses usuários (ou a pessoa autorizada em seu nome) devem retirar os medicamentos na UDM onde estão cadastrados mediante apresentação do formulário de solicitação de medicamentos e carteira de identidade. Sugere-se que a pessoa autorizada a buscar o medicamento em nome do usuário faça o envio deste via Correios.
- C) Em todos os casos de impossibilidade de envio pelos Correios e em longas viagens internacionais (exemplo: funcionários de empresas no exterior que passam meses fora do país ou em plataformas de petróleo) e quando o usuário solicita dispensa para mais de 90 dias, deverá ser solicitado ao usuário SUS documentação comprobatória da situação. A documentação deverá ser enviada à Coordenadoria Estadual de Medicamentos Antirretrovirais do Estado e a dispensação só ocorrerá mediante autorização da Coordenadoria.

6.13 Usuários SUS em regime de privação de liberdade

Para dispensação dos ARV, um profissional do Sistema Prisional deverá comparecer à UDM com a “pasta funcional” de cada usuário SUS em privação de liberdade.

6.14 Usuários SUS em situação de rua

- A) Usuários SUS virgens de tratamento deverão ser acompanhados no Serviço Social por equipe multidisciplinar e encaminhados a uma UDM.
- B) Usuários SUS transferidos de outra UDM não deverão ter seu tratamento interrompido; porém, deverão ser encaminhados concomitantemente a um Serviço Social para acompanhamento por equipe multidisciplinar.
- C) Em todos os casos, o Serviço Social deverá providenciar os documentos de identificação do usuário SUS sem residência comprovada. A documentação necessária à dispensação será a mesma que para os usuários SUS que não estão em situação de rua.

6.15 Paciente com leucemia/linfoma associado ao HTLV-1

- A) A zidovudina será dispensada nas UDM aos pacientes com leucemia/linfoma associado ao HTLV-1, de acordo com o Protocolo de Uso da Zidovudina para Tratamento da Leucemia/Linfoma associado ao Vírus HTLV-1 do Ministério da Saúde.
- B) A primeira via do receituário de controle especial, assim como o Formulário de Solicitação de Medicamentos –HTLV, deverão ser arquivados na UDM. A cópia do receituário deverá ser entregue ao paciente como orientação de uso.

Elaborado por: Farmacêuticos da UDM

Data: Setembro/2014

Conferido por: Betânia Pontelo, Bruno Paulino, Délcia Destro, Josymeire Vasconcelos, Juliana Borlido, Letícia Gomes, Patrícia Abrantes e Simone Furtado.
Data: Fevereiro/2016

Aprovado por:
Ana Emília Ahouagi
Data: Fevereiro/16

ANEXO 2

ANEXO II – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais

<p>UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS</p> 
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP
DADOS DA EMENDA
Título da Pesquisa: Efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV / leishmaniose visceral em Belo Horizonte
Pesquisador: Maria das Graças Braga Ceccato
Área Temática:
Versão: 4
CAAE: 31192914.3.0000.5149
Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Patrocinador Principal: Universidade Federal de Minas Gerais
DADOS DO PARECER
Número do Parecer: 1.422.896
Apresentação do Projeto:
A infecção pelo HIV atinge 34 milhões de pessoas no mundo, sendo considerado um desafio à saúde pública pelos danos que causa à saúde, dentre eles, a ocorrência de infecções oportunistas (UNAIDS 2012). As coinfeções aumentam a morbidade e mortalidade das pessoas que vivem com HIV/AIDS (PVHA), como por exemplo: tuberculose (TB), leishmaniose visceral (LV), hanseníase, hepatite C, sífilis entre outras. As mesmas apresentam-se, muitas vezes, sob formas mais graves, mais prolongadas e mais resistentes à terapêutica. METODOLOGIA: Estudo analítico do tipo coorte prospectiva, realizado no Hospital Eduardo de Menezes. Serão avaliados indivíduos infectados pelo HIV/aids, em tratamento, independente do tempo de sua utilização da TARV, com autonomia mínima para responder às entrevistas, com idade igual ou superior a 13 anos, inscrito no HEM, e diagnosticados com TB ou hanseníase ou LV. Os pacientes serão recrutados em agosto de 2014 e serão acompanhados por no mínimo um e no máximo de 12 meses. A medida de efetividade do tratamento antirretroviral será coletada no 1º, 3º, 6º e 12º mês de acompanhamento e comparada com as medidas laboratoriais coletadas dos prontuários na avaliação basal. A amostra foi calculada a partir do total de 1620 pacientes em uso da TARV vinculados ao HEM. Foram considerados: a) pacientes somente com infecção pelo HIV (n=1190), incidência a priori de 50%, devido a heterogeneidade dos eventos avaliados, nível de significância de 5%, intervalo de confiança de
<p>Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901 UF: MG Município: BELO HORIZONTE Telefone: (31)3409-4562 E-mail: coep@prpq.ufmg.br</p>
<small>Página 01 de 06</small>

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.422.896

95%, efeito de desenho igual a um, com uma perda de 10% totalizando 291 indivíduos; b) pacientes coinfectados HIV: tuberculose, leishmaniose e hanseníase (n=430) (dados obtidos segundo a dispensação da farmácia da HEM), incidência a priori de 50%, devido a heterogeneidade dos eventos avaliados, nível de significância de 5%, intervalo de confiança de 95%, efeito de desenho igual a um, com uma perda de 10% totalizando 224 indivíduos (total 515). A pesquisa será conduzida de acordo com a Resolução 466/2012. O TCLE será aplicado de acordo com o modelo em anexo (Apêndice I). Para as pessoas com idade entre 13 e 17 anos, será solicitada a autorização e assinatura do TCLE pelos responsáveis legalmente. Os dados necessários ao desenvolvimento deste estudo serão obtidos, a partir da utilização dos seguintes instrumentos: TCLE, Folha de cadastro do indivíduo, Formulário A–entrevista basal, Formulário B–questionário de qualidade de vida, escala de ansiedade e depressão e escala de adesão terapêutica Formulário C–questionário de acompanhamento, contendo dados do tratamento farmacológico específico para cada infecção, Formulário D para coleta de dados secundários. Será realizada a entrevista basal (Formulário A) e aplicados os instrumentos de Avaliação da Qualidade de Vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-bref), da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD) e da Escala de Adesão Terapêutica de oito itens de Morisky (MMAS-8) validada (Formulário B). A entrevista basal contém dados socioeconômicos e demográficos, de comportamento e estilo de vida, perfil de utilização de medicamentos, compreensão da prescrição e das orientações recebidas quanto à terapia medicamentosa, convivência com o tratamento ARV, utilização de serviços de saúde e apoio social e psicológico. O nível de compreensão dos indivíduos sobre o farmacoterapia será medido após consulta e ou dispensação de medicamentos por meio de perguntas relativas aos itens: nome, dose, frequência de administração, RAMs, indicação, duração do tratamento, precauções de uso ou situações que requerem uma especial vigilância durante o uso e recomendações quanto à alimentação. Para avaliar a convivência do paciente com o tratamento, será aplicado um questionário de avaliação de dificuldades e facilidades com o uso de ARV, desenvolvido com base em análise qualitativa e revisão bibliográfica prévias (ALMEIDA, 2014), para posterior validação. Nas visitas de seguimento, os participantes serão entrevistados quanto à ocorrência de trocas ou ajustes no tratamento ARV ou da coinfeção e RAMs a esses tratamentos. O formulário B será novamente aplicado para medir a qualidade de vida, sintomas de ansiedade e depressão e adesão à TARV. O formulário para coleta de dados inclui medidas de efetividade (registro de contagem de linfócitos T CD4+ e registro de quantificação de carga viral) e dados sobre a farmacoterapia (registros de RAMs, trocas de medicamentos e ajustes de doses) para avaliar o nível de complexidade e compreensão do indivíduo. Critério de Inclusão: indivíduos com

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.422.896

autonomia mínima para responder às entrevistas, com idade igual ou superior a 13 anos, que aceitem em participar do estudo e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecimento (TCLE). Critério de Exclusão: O critério de exclusão será quem não esta sendo acompanhados no HEM , ter outras coinfeções que não as avaliadas e aqueles que não aceitem a participar do estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar a efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV/leishmaniose visceral em um Centro de Referência, Belo Horizonte. Objetivos Secundários: 1 Descrever a prevalência das coinfeções em PVHA em tratamento; 2 Avaliar as características sociodemográficas, econômicas, comportamentais, clínicas, laboratoriais, psicossociais e qualidade de vida em relação às coinfeções; 3 Descrever as características relacionadas ao tratamento farmacológico, profissionais de saúde e ao serviço de saúde; 4 Avaliar o nível de compreensão em relação ao tratamento antirretroviral; 5 Descrever a frequência das reações adversas aos medicamentos no tratamento das coinfeções; 6 Validar um questionário de avaliação de dificuldades (escala ADARV) e facilidades (escala AFARV) relacionadas ao uso de antirretrovirais; 7 Avaliar a não adesão ao tratamento antirretroviral; 8 Mensurar a complexidade da farmacoterapia; 9 Avaliar os fatores independentemente associados com a efetividade do tratamento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos às pessoas participantes estão relacionados aos possíveis desconforto ou constrangimento durante a entrevista. Os participantes do estudo terão seus dados garantidos sob sigilo na informação dos dados e privacidade pela equipe de pesquisadores. Benefícios:

- Conhecer a prevalência das principais coinfeções HIV/tuberculose, HIV/hanseníase e HIV/LV no Hospital Eduardo de Menezes que poderá impactar na gestão pública;
- Conhecer a qualidade e estilo de vida das PVHIV coinfectadas;
- Identificar os fatores associados com a efetividade da terapia antirretroviral nas coinfeções;
- Propor intervenções para aumentar adesão a TARV;
- Implantação de indicadores de qualidade da gestão clínica

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Segundo a pesquisadora a presente emenda 3 se justifica para solicitar correção da inclusão do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte devido a uma

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.422.896

inconsistência no sistema Plataforma Brasil, no qual não houve replicação automática das emendas 1 e 2 (vide abaixo e documentos em anexo) ao referido CEP. JUSTIFICATIVA DA EMENDA 2 O projeto de pesquisa "EFETIVIDADE DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/TUBERCULOSE, HIV/HANSENÍASE OU HIV/ LEISHMANIOSE VISCERAL EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA, BELO HORIZONTE", previamente aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa da UFMG (CAAE- 31192014.3.0000.5149) e do Comitê de Ética de Pesquisa do Hospital Eduardo de Menezes (HEM) da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG) sob o CAEE: 31192914.3.0001.5124 e com a aprovação da emenda sob o número 1.174.520, tem como objetivo geral avaliar a efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV/leishmaniose visceral, nos serviços de referência HEM, Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infetoparasitárias - CTR/DIP - Orestes Diniz e Centro de Aconselhamento e Testagem Sagrada Família, Belo Horizonte. Solicitamos: 1- inclusão dos serviços de referência para coleta de dados: Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infetoparasitárias - CTR/DIP - Orestes Diniz e Centro de Aconselhamento e Testagem Sagrada Família; e da inclusão do endereço do CEP –SMSA/BH (Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (CEP-SMSA/BH) –Fone: 31 3277-5309, Rua Frederico Bracher Junior, 103 – 3º andar/sala. Bairro: Padre Eustáquio – CEP: 30.720-000-Email: coep@pbh.gov.br) nos TCLEs e TALEs pelos quais a pesquisa foi aprovada. 2- Alteração do título para : "EFETIVIDADE DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/TUBERCULOSE, HIV/HANSENÍASE OU HIV/ LEISHMANIOSE VISCERAL, BELO HORIZONTE", A presente solicitação se justifica pela necessidade de atender a aprovação da emenda sob o número 1.174.520 e adequação do título ao objetivo proposto. JUSTIFICATIVA DA EMENDA 1 O projeto de pesquisa "EFETIVIDADE DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/TUBERCULOSE, HIV/HANSENÍASE OU HIV/ LEISHMANIOSE VISCERAL EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA, BELO HORIZONTE", previamente aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa da UFMG (CAAE-31192014.3.0000.5149) e do Comitê de Ética de Pesquisa do Hospital Eduardo de Menezes (HEM) da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG) sob o CAEE: 31192914.3.0001.5124, tem como objetivo geral avaliar a efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV/leishmaniose visceral em um serviço de referência em Belo Horizonte. Solicitamos a inclusão dos seguintes serviços de referência para coleta de dados: 1.Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecto parasitárias -CTR/DIP - Orestes Diniz; 2.Centro de Aconselhamento e Testagem Sagrada Família. A presente solicitação se justifica pela necessidade de se obter uma amostra representativa para melhorar a capacidade de generalização dos resultados obtidos, de

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.422.896

forma que estes representem a população que vive com HIV/aids em Belo Horizonte. Os três centros do município de Belo Horizonte especializados em atender pessoas vivendo com HIV (Hospital Eduardo de Menezes, CTR/DIP - Orestes Diniz e Centro de Aconselhamento e Testagem Sagrada Família) atendem pacientes de diferentes perfis clínicos e, juntos, fornecem uma amostra representativa de pessoas vivendo com HIV do Estado de Minas Gerais. Ademais, um dos objetivos específicos é validar uma escala de percepções de dificuldades com o tratamento antirretroviral. Para isso, o tamanho da amostra deve ser representativo da população alvo, caso contrário a amostra será inadequada para a validação fatorial. Este fato também é relevante para avaliar os resultados de efetividade antirretroviral, que é influenciada pelo perfil clínico dos pacientes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram devidamente apresentados

Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_664276_E3.pdf	22/02/2016 07:22:25		Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_1174520_E1.pdf	22/02/2016 07:21:27	Maria das Graças Braga Ceccato	Aceito
Outros	CartadeanuenciaGeas.pdf	22/02/2016 07:12:51	Maria das Graças Braga Ceccato	Aceito
Outros	Cartadeanuenciasagradafamilia.pdf	19/02/2016 10:32:04	Maria das Graças Braga Ceccato	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.422.896

Outros	justificativadaemenda1E2E3.pdf	19/02/2016 10:30:42	Maria das Graças Braga Ceccato	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	EFETIVIDADE DATERAPIA ANTIRRETR OVIRAL160216.pdf	19/02/2016 10:27:50	Maria das Graças Braga Ceccato	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE _ TERMO DE ASSENTIMENTO 06.08.15.pdf	06/08/2015 19:35:17		Aceito
Outros	Justificativa da emenda.pdf	22/07/2015 17:42:29		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE E TERMO DE ASSENTIMENTO 18082014.pdf	18/08/2014 10:25:54		Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto de pesquisa.pdf	22/04/2014 12:56:47		Aceito
Outros	Termo Compromisso Assinaturas.pdf	14/04/2014 15:10:40		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

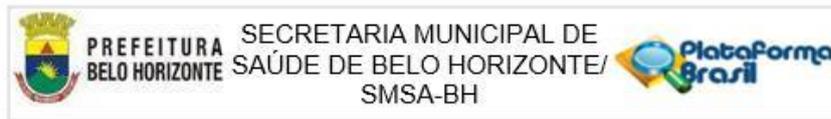
Não

BELO HORIZONTE, 24 de Fevereiro de 2016

Assinado por:
Telma Campos Medeiros Lorentz
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

ANEXO 3 - Parecer do Comitê de Ética da Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura de Belo Horizonte



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV / leishmaniose visceral em Belo Horizonte

Pesquisador: Maria das Graças Braga Ceccato

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 31192914.3.3002.5140

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Universidade Federal de Minas Gerais

DADOS DO PARECER

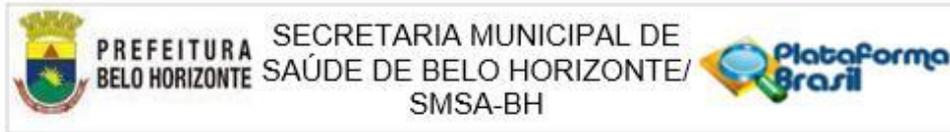
Número do Parecer: 1.451.291

Apresentação do Projeto:

Estudo analítico do tipo coorte prospectiva, realizado no HEM, CTR/DIP - Orestes Diniz e Centro de Aconselhamento e Testagem Sagrada Família, Belo Horizonte. Serão avaliados indivíduos infectados pelo HIV/aids, em tratamento, independente do tempo de sua utilização da TARV, com autonomia mínima para responder às entrevistas, com idade igual ou superior a 13 anos, inscrito no HEM, mono infectados e diagnosticados com TB ou hanseníase ou LV. Os pacientes serão recrutados em setembro de 2015 e serão acompanhados por no mínimo um e no máximo de 12 meses. A medida de efetividade do tratamento antirretroviral será coletada no 1º, 3º, 6º e 12º mês de acompanhamento e comparada com as medidas laboratoriais coletadas dos prontuários na avaliação basal. A amostra foi calculada a partir do total de 1620 pacientes em uso da TARV vinculados ao HEM. Foram considerados: a) pacientes somente com infecção pelo HIV (n=1190), incidência a priori de 50%, devido a heterogeneidade dos eventos avaliados, nível de significância de 5%, intervalo de confiança de 95%, efeito de desenho igual a um, com uma perda de 10% totalizando

291 indivíduos; b) pacientes coinfectados HIV: tuberculose, leishmaniose e hanseníase (n=430) (dados obtidos segundo a dispensação da farmácia da HEM), incidência a priori de 50%, devido a heterogeneidade dos eventos avaliados, nível de significância de 5%, intervalo de confiança de

Endereço: Rua Frederico Bracher Júnior, 103/3ª andar/sala 02
Bairro: Padre Eustáquio **CEP:** 30.720-000
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3277-5309 **E-mail:** coep@pbh.gov.br



Continuação do Parecer: 1.451.291

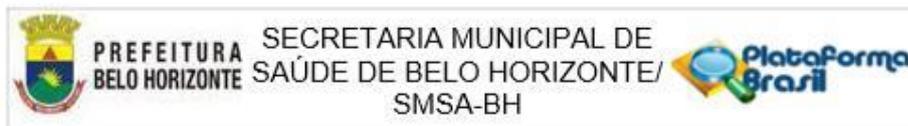
95%, efeito de desenho igual a um, com uma perda de 10% totalizando 224 indivíduos (total 515). A pesquisa será conduzida de acordo com a Resolução 488/2012. O TCLE será aplicado de acordo com o modelo em anexo (Apêndice I). Para as pessoas com idade entre 13 e 17 anos, será solicitada a autorização e assinatura do TCLE pelos responsáveis legalmente. Os dados necessários ao desenvolvimento deste estudo serão obtidos, a partir da utilização dos seguintes instrumentos: TCLE, Folha de cadastro do indivíduo, Formulário A–entrevista basal, Formulário B–questionário de qualidade de vida, escala de ansiedade e depressão e escala de adesão terapêutica Formulário C–questionário de acompanhamento, contendo dados do tratamento farmacológico específico para cada infecção, Formulário D para coleta de dados secundários. Será realizada a entrevista basal (Formulário A) e aplicados os instrumentos de Avaliação da Qualidade de Vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-bref), da Escala

Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD) e da Escala de Adesão Terapêutica de oito itens de Morisky (MMAS-8) validada (Formulário B). A entrevista basal contém dados socioeconômicos e demográficos, de comportamento e estilo de vida, perfil de utilização de medicamentos, compreensão da prescrição e das orientações recebidas quanto à terapia medicamentosa, convivência com o tratamento ARV, utilização de serviços de saúde e apoio social e psicológico. O nível de compreensão dos indivíduos sobre o farmacoterapia será medido após consulta e ou dispensação de medicamentos por meio de perguntas relativas aos itens: nome, dose, frequência de administração, RAMs, indicação, duração do tratamento, precauções de uso ou situações que requerem uma especial vigilância durante o uso e recomendações quanto à alimentação. Para avaliar a convivência do paciente com o tratamento, será aplicado um questionário de avaliação de dificuldades e facilidades com o uso de ARV, desenvolvido com base em análise qualitativa e revisão bibliográfica prévias (ALMEIDA, 2014), para posterior validação. Nas visitas de seguimento, os participantes serão entrevistados quanto à ocorrência de trocas ou ajustes no tratamento ARV ou da coinfeção e RAMs a esses tratamentos. O formulário B será novamente aplicado para medir a qualidade de vida, sintomas de ansiedade e depressão e adesão à TARV. O formulário para coleta de dados inclui medidas de efetividade (registro de contagem de linfócitos T CD4+ e registro de quantificação de carga viral) e dados sobre a farmacoterapia (registros de RAMs, trocas de medicamentos e ajustes.

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese:

Endereço: Rua Frederico Bracher Júnior, 103/3º andar/sala 02
Bairro: Padre Eustáquio **CEP:** 30.720-000
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3277-5309 **E-mail:** coep@pbh.gov.br



Continuação do Parecer: 1.451.291

Hipóteses principais: O impacto das coinfeções HIV/tuberculose, HIV/hanseníase e HIV/leishmaniose visceral na efetividade da terapia antirretroviral varia segundo as dimensões:

- Características demográficas, sociais, de estilo de vida e de comorbidades das pessoas;
- Características da doença principal, coinfeções e do tratamento.

Objetivo Primário:

Avaliar a efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV/leishmaniose visceral em três Serviços Referência, em Belo Horizonte.

Objetivo Secundário:

- 3.2.1 Descrever a prevalência das coinfeções em PVHA em tratamento;
- 3.2.2 Avaliar as características sócio demográficas, econômicas, comportamentais, clínicas, laboratoriais, psicossociais e qualidade de vida em relação às coinfeções;
- 3.2.3 Descrever as características relacionadas ao tratamento farmacológico, profissionais de saúde e ao serviço de saúde;
- 3.2.4 Avaliar o nível de compreensão em relação ao tratamento antirretroviral;
- 3.2.5 Descrever a frequência das reações adversas aos medicamentos no tratamento das coinfeções;
- 3.2.6 Validar um questionário de avaliação de dificuldades (escala ADARV) e facilidades (escala AFARV) relacionadas ao uso de antirretrovirais;
- 3.2.7 Avaliar a não adesão ao tratamento antirretroviral;
- 3.2.8 Mensurar a complexidade da farmacoterapia;
- 3.2.9 Avaliar os fatores independentemente associados com a efetividade do tratamento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Consideramos que os objetivos da pesquisa são relevantes e o alcance dos objetivos propostos possibilitará conhecimentos adicionais sobre o objeto estudado, estando esta bem embasada e com metodologia adequada.

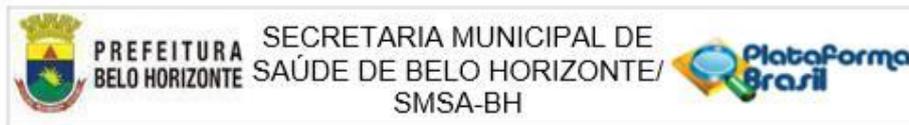
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Riscos:

Os riscos às pessoas participantes estão relacionados aos possíveis desconforto ou constrangimento durante a entrevista. Os participantes do estudo terão seus dados garantidos sob sigilo na informação dos dados e privacidade pela equipe de pesquisadores.

Benefícios:

Endereço: Rua Frederico Bracher Júnior, 103/3º andar/sala 02
Bairro: Padre Eustáquio **CEP:** 30.720-000
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3277-5309 **E-mail:** coep@pbh.gov.br



Continuação do Parecer: 1.451.291

O estudo terá os seguintes benefícios:

- Conhecer a prevalência das principais coinfeções HIV/tuberculose, HIV/hanseníase e HIV/LV no Hospital Eduardo de Menezes, CTR/DIP - Orestes Diniz e Centro de Aconselhamento e Testagem Sagrada Família que poderá impactar na gestão pública;
- Conhecer a qualidade e estilo de vida das PVHIV coinfectadas;
- Identificar os fatores associados com a efetividade da terapia antirretroviral nas coinfeções;
- Propor intervenções para aumentar adesão a TARV;
- Implantação de indicadores de qualidade da gestão clínica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A Folha de Rosto assinada pelo(a) pesquisador(a) Maria das Graças Braga Ceccato e pelo representante da Instituição proponente foi devidamente apresentada.

Carta de anuência da Instituição Coparticipante da pesquisa foi apresentada.

O TCLE foi apresentado com linguagem clara, acessível aos possíveis participantes da pesquisa e contém contatos do pesquisa.

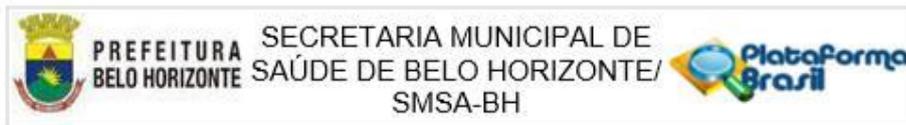
Recomendações:

1) incluir nos modelos de TCLEs e TALE os dados de contato do CEP da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte: Rua Frederico Bracher Júnior, 103/3º andar - Padre Eustáquio - Belo Horizonte - MG. CEP: 30.720-000 Telefone: 3277-5309;

2) incluir em todos os modelos de TCLE e TALE informações relativas à garantia de reparação dos danos causados na execução da pesquisa e do reembolso no caso de gastos em decorrência de sua participação na pesquisa, segundo a Resolução 466/12:IV.3 - O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deverá conter, obrigatoriamente: ... g) explicitação da garantia de ressarcimento e como serão cobertas as despesas tidas pelos participantes da pesquisa e dela decorrentes; e h) explicitação da garantia de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

3) incluir no modelo de TCLE o destino do instrumentos de coleta de dados a serem adotados na pesquisa. Se há o planejamento de se armazenar os dados, imagens ou transcrições de fitas, após o término do prazo prescrito na Resolução CNS 466/12, explicar durante quanto tempo, e quem será o responsável pela guarda do material e local da guarda. Segundo a resolução CNS 466/12, cabe ao pesquisador "manter em arquivo, sob sua guarda, por 5 (cinco) anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP".

Endereço: Rua Frederico Bracher Júnior, 103/3º andar/sala 02
Bairro: Padre Eustáquio **CEP:** 30.720-000
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3277-5309 **E-mail:** coep@pbh.gov.br



Continuação do Parecer: 1.451.291

4) Incluir no modelo de TCLE informações relativas aos possíveis riscos e desconfortos que a pesquisa poderá trazer ao participante (descrever todos os riscos e desconfortos possíveis pois, segundo a Resolução 486/12 "... toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e graduações variados.

Quanto maiores e mais evidentes os riscos, maiores devem ser os cuidados para minimizá-los e a proteção oferecida pelo Sistema CEP/CONEP aos participantes. Quanto a este tema, a mesma Resolução preconiza: "...IV.3 - O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deverá conter, obrigatoriamente: ... b) explicitação dos possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa, além dos benefícios esperados dessa participação e apresentação das providências e cautelas a serem empregadas para evitar e/ou reduzir efeitos e condições adversas que possam causar dano, considerando características e contexto do participante da pesquisa ...".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não encontrando objeções éticas, recomendo a aprovação do projeto Efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV / leishmaniose visceral em Belo Horizonte.

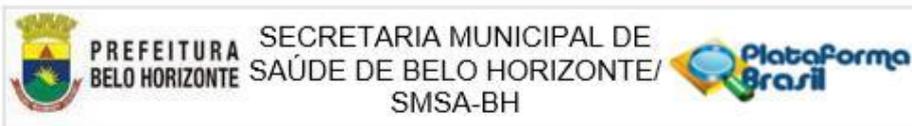
Considerações Finais a critério do CEP:

Salienta-se que o sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto nos casos previstos na Resolução CNS 486/12. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser previamente apresentadas para apreciação do CEP através da Plataforma Brasil, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios semestrais, a partir da data de aprovação, devem ser apresentados ao CEP para acompanhamento da pesquisa. Ao término da pesquisa deve ser apresentado relatório final.

Endereço: Rua Frederico Bracher Júnior, 103/3º andar/sala 02
Bairro: Padre Eustáquio **CEP:** 30.720-000
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3277-5309 **E-mail:** coep@pbh.gov.br



Continuação do Parecer: 1.451.291

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_664276_E3.pdf	22/02/2016 07:22:25		Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_1174520_E1.pdf	22/02/2016 07:21:27	Maria das Graças Braga Ceccato	Aceito
Outros	CartadeanuenciaGeas.pdf	22/02/2016 07:12:51	Maria das Graças Braga Ceccato	Aceito
Outros	Cartadeanuenciasagradafamilia.pdf	19/02/2016 10:32:04	Maria das Graças Braga Ceccato	Aceito
Outros	justificativadaemenda1E2E3.pdf	19/02/2016 10:30:42	Maria das Graças Braga Ceccato	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	EFETIVIDADEDEATERAPIAANTIRRETR OVIRAL160216.pdf	19/02/2016 10:27:50	Maria das Graças Braga Ceccato	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE _ TERMO DE ASSENTIMENTO 08.08.15.pdf	08/08/2015 19:35:17		Aceito
Outros	Justificativa da emenda.pdf	22/07/2015 17:42:29		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE E TERMO DE ASSENTIMENTO 18082014.pdf	18/08/2014 10:25:54		Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto de pesquisa.pdf	22/04/2014 12:56:47		Aceito
Outros	Termo Compromisso Assinaturas.pdf	14/04/2014 15:10:40		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 15 de Março de 2016

Assinado por:
Eduardo Prates Miranda
(Coordenador)

Endereço: Rua Frederico Bracher Júnior, 103/3º andar/sala 02
Bairro: Padre Eustáquio **CEP:** 30.720-000
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3277-5309 **E-mail:** coep@pbh.gov.br