

**ALINE SANTAREM ERNESTO**

**AVALIAÇÃO DA ADESÃO À TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM  
CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

**CAMPINAS**

**2011**



---

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
Faculdade de Ciências Médicas

# **AVALIAÇÃO DA ADESÃO À TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

Aline Santarem Ernesto

Dissertação de Mestrado apresentada  
à Pós-Graduação da Faculdade de  
Ciências Médicas da Universidade  
Estadual de Campinas para obtenção  
do título de Mestre em Saúde da  
Criança e Adolescente. Sob orientação  
do Prof. Dr. Marcos Tadeu Nolasco da Silva.

Campinas, 2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR  
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP

Er65a Ernesto, Aline Santarem, 1977 -  
Avaliação da adesão à terapia antirretroviral em  
crianças e adolescentes. / Aline Santarem Ernesto. --  
Campinas, SP: [s.n.], 2011.

Orientador: Marcos Tadeu Nolasco da Silva  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de  
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Síndrome de imunodeficiência adquirida. 2.  
Crianças. 3. Adolescentes. 4. Terapia antirretroviral de  
alta atividade. 5. Adesão à medicação. I. Silva, Marcos  
Tadeu Nolasco da. II. Universidade Estadual de  
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em inglês:** Evaluation of adherence to antiretroviral therapy in pediatrics

**Palavras-chave em inglês:**

Acquired immunodeficiency syndrome

Child

Adolescent

Highly active antiretroviral therapy

Medication adherence

**Área de concentração:** Saúde da Criança e do Adolescente

**Titulação:** Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente

**Banca examinadora:**

Marcos Tadeu Nolasco da Silva [Orientador]

Jorge Andrade Pinto

José Dirceu Ribeiro

**Data da defesa:** 29-08-2011

**Programa de Pós-Graduação:** Faculdade de Ciências Médicas

---

## Banca Examinadora de Dissertação de Mestrado

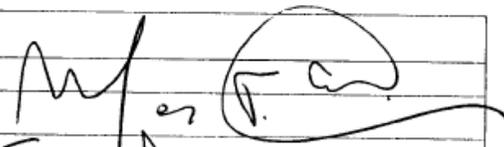
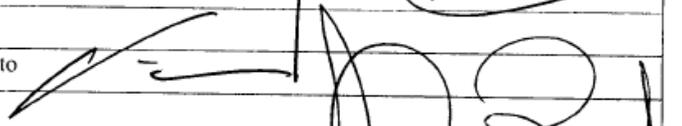
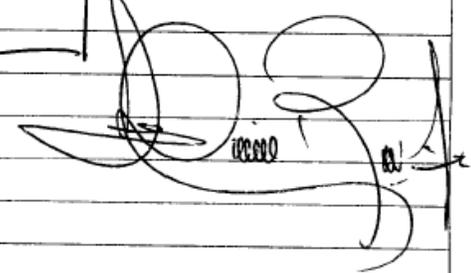
---

Aluna Aline Santarem Ernesto

---

**Orientador:** Prof. Dr. Marcos Tadeu Nolasco da Silva

---

<b>Membros:</b>	
Professor Doutor Marcos Tadeu Nolasco da Silva	
Professor Doutor Jorge Andrade Pinto	
Professor Doutor José Dirceu Ribeiro	

Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

---

**Data:** 29/08/2011

---

***Com muito carinho dedico este trabalho,***

*Ao Carlos Dario Ernesto, meu marido, pelo amor incondicional e por incentivar, respeitar e valorizar minhas escolhas.*

*Às minhas princesas, Rafaela Santarem Ernesto e Valentina Santarem Ernesto, por suas presenças luminosas em minha vida.*

*Aos meus pais, José Eduardo Santarem e Vera Lúcia Braga de Araújo Santarem, os grandes responsáveis por minha formação e por me ensinarem princípios e valores tão fundamentais para a realização deste trabalho.*

***Sem a existência e apoio de vocês, nada disso teria sentido.***

## AGRADECIMENTOS

---

*Apesar dos momentos de necessária solidão que a pesquisa acadêmica propicia, tive o privilégio de inesquecíveis encontros.*

*Meu eterno agradecimento ao **Prof. Dr. Marcos Tadeu Nolasco da Silva**, uma das pessoas mais humanas e dedicadas ao trabalho que tive o prazer de conviver durante estes anos de formação. Obrigada pela confiança, paciência, disposição e por respeitar e acolher minha “visão crítica”.*

*Aos **pacientes e cuidadores**, pela paciência e disponibilidade em colaborar com este trabalho.*

*Ao **Prof. Dr. André Moreno Morcillo** por despertar em mim o gosto pela estatística e pela perfeita colaboração na análise multivariada.*

*À querida **Dra. Renata Muller Banzato Pinto de Lemos**, pela amizade, colaborações intelectuais, conselhos preciosos e por me permitir compartilhar de sua paixão pelo que faz.*

*À **Dra. Maria Marluce dos Santos Vilela** pelas sábias sugestões e exemplo de dedicação à pesquisa.*

*À **Dra. Maraísa Centeville, Dra. Adyléia Aparecida Dalbo Contrera Toro**, residentes e equipe de enfermagem pelo apoio, compreensão e colaboração para o bom andamento da pesquisa em meio às rotinas do ambulatório.*

*À **Maria Ivone Huerara** e toda sua equipe pela disposição e auxílio com o registro de dispensação da farmácia.*

*À enfermeira **Maria do Carmo Vênega** e a assistente social **Márcia Cristina Gimenez Corrêa** pelas ricas contribuições durante as reuniões de equipe.*

*À **Carina Caires Gazini Sobrino**, pelo apoio e indicação do meu projeto.*

*À **Beatriz Abramczuk** pela rica sugestão.*

*Aos companheiros de luta, que se tornaram amigos especiais, **Simone Taulois Lidington, Luiz Carlos de Barros Ramalho, Alessandra Bizeli Oliveira Sartori e Taís Nitsch Mazzola**, por todos os bons momentos que vivenciamos juntos.*

*Ao **Dr. Antônio de Azevedo Barros Filho e Dra. Lília Rodrigues Freire de Souza Li**, membros da Banca de Qualificação, pelas importantes e oportunas sugestões.*

*Ao meu marido **Carlos Dario Ernesto** e nossas pequenas **Rafaela Santarem Ernesto e Valentina Santarem Ernesto**, pela paciência em dividir com este trabalho minha atenção. O amor de vocês me serve de alimento para a concretização dos meus sonhos.*

*Aos meus pais **José Eduardo Santarem e Vera Lúcia Braga de Araújo Santarem**, pelo amor, carinho e apoio sempre.*

*Aos meus irmãos, **Fabiana Elisabeth Santarem, José Eduardo Santarem Segundo e Vinícius Santarem**, pelo incentivo e por tudo o que já vivemos juntos.*

*Às minhas cunhadas **Luci Carla Ernesto e Susi Carla Ernesto** pelo apoio com as meninas na hora do “aperto”.*

*À **Fapesp** (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) pela concessão da Bolsa de mestrado, processo nº 2009/06948-0*

*Ao Fundo de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Extensão (**Faepex**) da UNICAMP, pelo suporte operacional, processo nº 0449/08.*

*A **todos** que direta ou indiretamente participaram da realização deste trabalho, meu carinho e consideração.*

*Se procurar bem, você acaba encontrando*

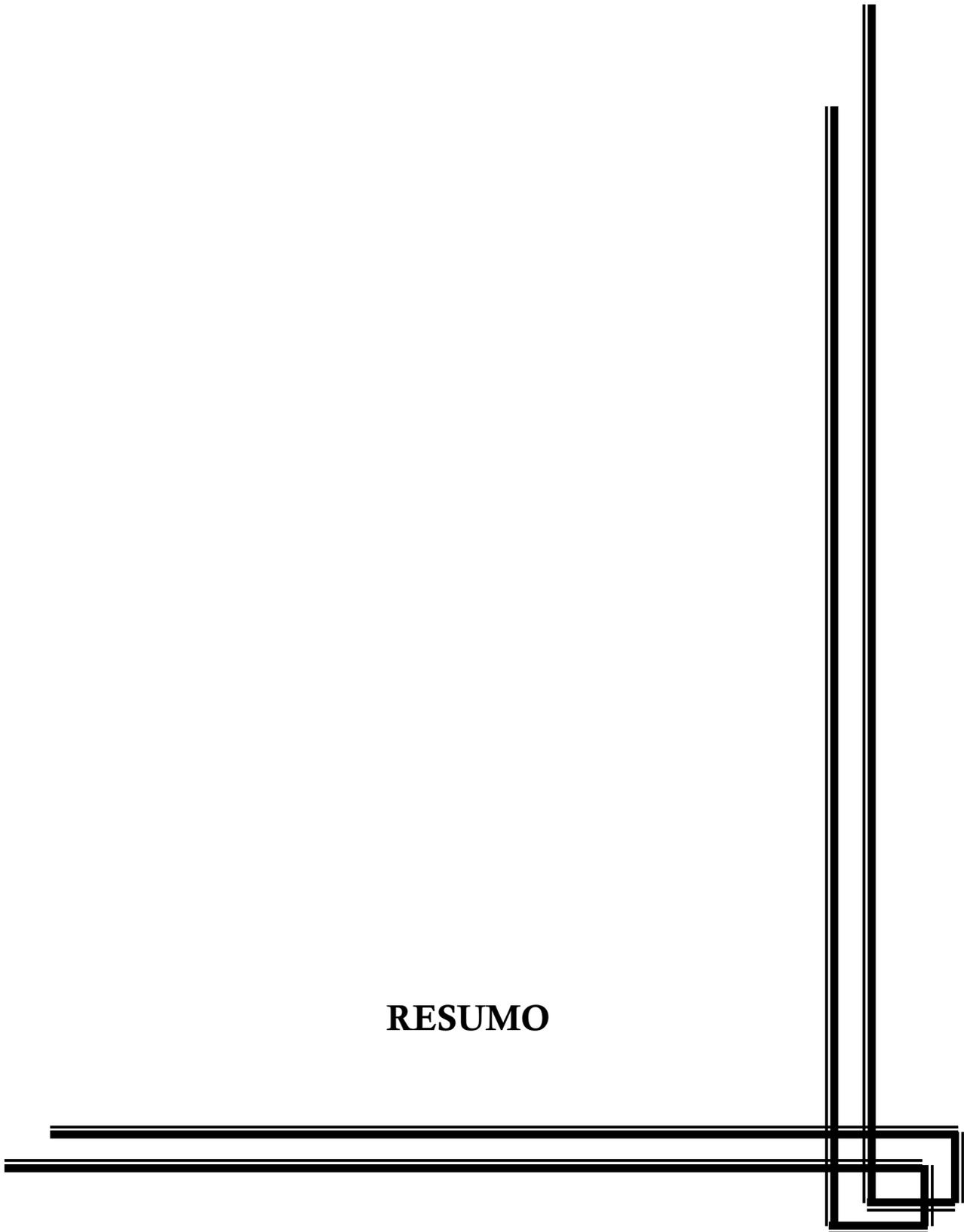
*não a explicação (duvidosa) da vida,*

*mas a poesia (inexplicável) da vida.*

*Carlos Drummond de Andrade*



# RESUMO



### **AVALIAÇÃO DA ADESÃO À TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

#### **Introdução**

A Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (Aids) é atualmente uma doença crônica, controlável graças à Terapia Antirretroviral de Alta Atividade (TARV). Em um contexto de acesso universal ao tratamento, a adesão do paciente torna-se um fator limitante e desafiador. Este estudo teve como objetivo avaliar a prevalência da não-adesão à TARV em uma coorte de crianças e adolescentes com o uso de instrumentos complementares, bem como identificar e compreender os fatores associados a ela.

#### **Casuística e Métodos**

Estudo analítico, observacional, prospectivo do tipo corte transversal. A população foi composta por 108 pacientes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) em TARV (60 meninos), com idades entre 8 e 19 anos. A adesão foi avaliada por meio de um questionário padronizado, consulta a registros de dispensação de farmácia (RDF) e uma escala de auto-eficácia. Foram entrevistados os responsáveis pela administração da medicação, cuidadores ou pacientes. Indivíduos que receberam menos de 95% das doses prescritas nas 24 horas ou nos 7 dias anteriores à entrevista, ou que apresentaram um intervalo maior que 37 dias no RDF nos três meses anteriores à entrevista, foram considerados não-aderentes. A escala de auto-eficácia forneceu um escore contínuo, com amplitude de 0 a 100. Foi avaliada a associação de variáveis independentes ligadas a condições demográficas, clínicas, imunológicas, virológicas, e psicossociais aos desfechos de adesão. Na análise estatística univariada foi utilizada a determinação de *Odds Ratios* (OR) para a comparação entre variáveis categóricas, o teste de Mann-Whitney para a comparação entre variáveis contínuas e categorias, e determinado Coeficiente de Correlação de Spearman ( $r_s$ ) para a comparação entre

variáveis contínuas. Resultados foram considerados significativos com valor de  $p \leq 0,05$ . Para o controle de variáveis de confundimento, foi utilizada a análise multivariada com o uso de regressão logística. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

## Resultados

A prevalência de não-adesão variou entre 11,1% (pacientes não aderentes por 3 instrumentos), 15,8% (auto-relato de 24 horas), 27,8% (auto-relato semanal), 45,4% (RDF) e 56,3% (ao menos um dos 3 desfechos). Os auto-relatos de 24 horas e 7 dias, quando comparados ao RDF, mostraram baixa sensibilidade (29% e 43%, respectivamente) e alta especificidade (95% e 85%, respectivamente).

As seguintes variáveis independentes apresentaram associação estatisticamente significativa com a não-adesão na análise univariada, de acordo com o instrumento:

Auto-relato de 24 horas: dificuldade de administração pelo cuidador (OR = 9,11; IC95% = 2,87 – 28,98); paciente não-praticante de religião (OR = 2,76; IC95% = 0,92 – 8,32); intolerância à medicação (OR=4,61; IC95% =1,47 – 14,42); renda *per capita* (medianas de US\$ 137,91 vs US\$ 208,33;  $p = 0,016$ ); número de ITRNs com mutações de resistência (medianas de 6 vs 1;  $p = 0,016$ );

Auto-relato de 7 dias: dificuldade de administração pelo cuidador (OR = 2,91; IC95% = 1,05 – 8,12; administração da TARV pelo paciente (OR = 3,59; IC95% = 1,47 – 8,78); cuidador com 8 ou menos anos de escolaridade (OR = 3,25; IC95% = 1,03 – 10,30); paciente com mais de 8 anos de escolaridade (OR = 3,70; IC95% = 1,41 – 0,70); idade do paciente (medianas de 13,94 vs 12,94;  $p = 0,03$ ); renda *per capita* (medianas de US\$ 131,67 vs US\$ 201,39;  $p = 0,009$ );

Registro de dispensação de farmácia: dificuldade de administração pelo cuidador (OR = 3,19; IC95% = 1,11 – 9,17); administração da TARV pelo paciente (OR = 2,70; IC95% = 1,15 – 6,33); falha de controle virológico (OR = 3,70; IC95% = 1,67 – 8,33); falta a consulta nos últimos 6 meses (OR = 3,27 IC95% = 1,38 – 7,78); paciente não-praticante de religião (OR = 2,47 IC95% = 1,10 – 5,57); cuidador não-praticante de

religião (OR = 3,19; IC95% = 1,36 – 7,50); cuidador com emprego fora do domicílio (OR = 2,27; IC95% = 1,05 – 4,92); renda *per capita* (medianas de US\$ 166,67 vs US\$ 222,22;  $p = 0,014$ );

As seguintes variáveis independentes apresentaram associação estatisticamente significativa com a não-adesão na análise multivariada, de acordo com o instrumento:

Auto-relato de 24 horas: intolerância à medicação (OR = 9,11; IC95% = 2,87 – 28,98);

Auto-relato de 7 dias: dificuldade de administração pelo cuidador (OR = 2,91; IC95% = 1,05 – 8,12); administração da TARV pelo paciente (OR = 3,59; IC95% = 1,47 – 8,78); classe socioeconômica C+D (3,54; 0,97 – 2,85);

Registro de dispensação de farmácia: falha de controle virológico (OR = 3,73; IC95% = 1,68 – 8,31); falta a consulta nos últimos 6 meses (OR = 3,27 (IC95% = 1,38 – 7,78); cuidador não-praticante de religião (OR = 3,19; IC95% = 1,36 – 7,50);

O escore de auto-eficácia teve mediana de 95,20 (11,90 - 100) e mostrou associação significativa com dificuldade de administração da medicação pelo cuidador (mediana de 78,5 vs 95,2;  $p = 0,001$ ), falha de controle virológico (mediana de 90,4 vs 100;  $p = 0,001$ ), administração da TARV pelo paciente (mediana de 89,8 vs 95,2;  $p = 0,05$ ), falta à consulta nos últimos seis meses (mediana de 86,3 vs 100,  $p < 0,001$ ), categoria clínica N, A ou B (mediana de 90,47 vs 100;  $p = 0,018$ ), paciente não praticante de religião (mediana de 90,4 vs 95,2,  $p = 0,037$ ), orfandade (mediana de 95,2 vs 90,4  $p = 0,05$ ), relação CD4/CD8 ( $r_s = 0,220$ ;  $p = 0,025$ ), número de classes de antirretrovirais com resistência viral ( $r_s = 0,583$ ;  $p < 0,001$ ), número de ITRNs com resistência viral ( $r_s = 0,44$ ;  $p = 0,009$ ), renda *per capita* ( $r_s = 0,302$ ;  $p = 0,001$ ), Escore PedsQL domínio emocional ( $r_s = 0,265$ ;  $p = 0,007$ ).

## **Conclusão**

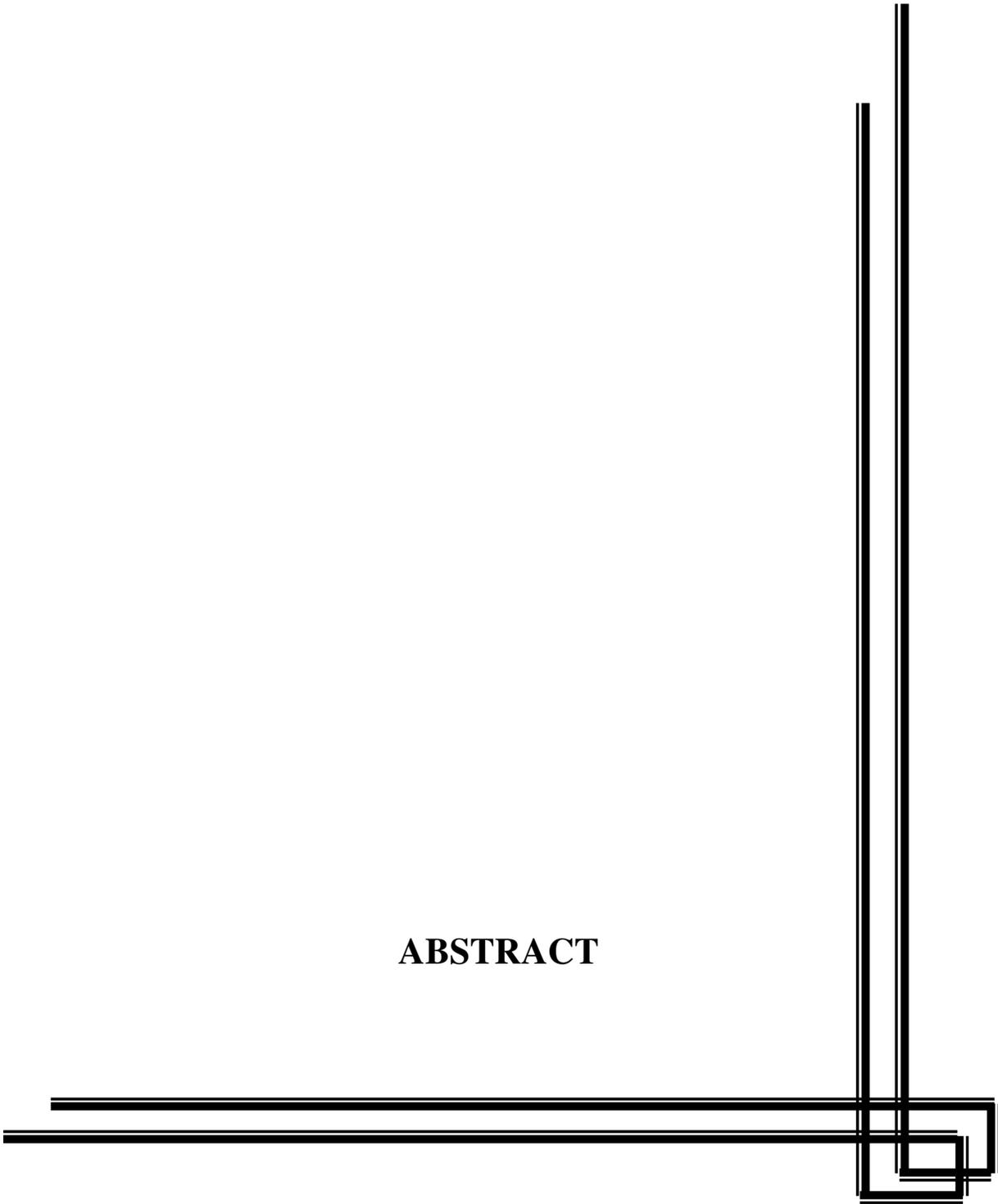
Na população estudada, observou-se alta prevalência de falha de adesão à TARV, com maior sensibilidade de detecção pela análise da retirada de medicamentos na farmácia. Adicionalmente, observou-se associação entre os escores de auto-eficácia e as categorias de adesão. Os instrumentos utilizados mostraram-se complementares na identificação de fatores de risco para a não-adesão.

Com o objetivo de eliminar variáveis de confundimento, sete fatores foram identificados como associados a dificuldade de adesão: intolerância à medicação, dificuldade de administração da medicação pelo cuidador, responsabilidade de administração medicação pelo próprio paciente, classe socioeconômica mais baixa, ausência de controle virológico, cuidador não praticante de religião e faltas às consultas.

Palavras-chave: Síndrome de Imunodeficiência Adquirida; Criança; Adolescente; Terapia Antirretroviral de Alta Atividade; Adesão à Medicação.



**ABSTRACT**



### EVALUATION OF ADHERENCE TO ANTIRETROVIRAL THERAPY IN PEDIATRICS

#### Background

The Acquired Immunodeficiency Syndrome (Aids) is currently a chronic disease, manageable by Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). In a setting of universal access to treatment, patient adherence arises as a limiting and challenging issue. This study aimed to evaluate the prevalence of nonadherence to HAART in a cohort of children and adolescents, using complementary instruments, and also identify and understand associated factors.

#### Patients and Methods

Observational, analytical, prospective, cross-sectional study. The study population comprised 108 Human Immunodeficiency Virus (HIV) –infected patients on HAART (60 boys), from 8 to 19 years-old. Adherence was evaluated by a standardized questionnaire, pharmacy refill data (PRD) and a self-efficacy scale. Patients or caregivers were interviewed (whoever was in control of medicine administration). Patients who received less than 95% of prescribed doses in the 24 hours of 7 days before the interview, or who had a record of an interval of more than 37 days between refills, were considered nonadherent. The self-efficacy scale provided a continuous score, varying from 0 to 100. The association between adherence outcomes and independent variables related to demographical, clinical, immunological, virological and psychosocial conditions was estimated. Statistical analysis was performed with the use of Odds Ratios (OR) for comparison between categorical variables, Mann-Whitney test for comparison between continuous variables and categories, and Spearman Correlation Coefficient ( $r_s$ ) for comparison between continuous variables. Results were

considered statistically significant if  $p \leq 0.05$ . Confounding variables were controlled by multivariate analysis with logistic regression. The study was approved by the Human Research Ethics Committee of the State University of Campinas Faculty of Medical Sciences.

## Results

Nonadherence prevalence varied from 11.1% (nonadherent patients in 3 instruments), 15.8% (24-hour self-report), 27.8% (7-day self-report), 45.4% (PRD) and 56.3% (at least one of the outcomes). Self-reports from 24 hours and 7 days, when compared to PRD, showed low sensitivity (29% and 43%, respectively) and high specificity (95% and 85%, respectively).

The following independent variables showed statistically significant association with nonadherence on univariate analysis, according to each instrument:

Twenty-four hour self-report: difficulty of ministration by caregiver (OR = 9.11; 95%CI = 2.87 – 28.98); lack of religious practice by patient (OR = 2.76; 95%CI = 0.92 – 8.32); medication intolerance (OR=4.61; 95%CI =1.47 – 14.42); *per capita* income (median US\$ 137.91 vs US\$ 208.33;  $p = 0.016$ ); number of nucleoside/nucleotide analogues (NRTIs) with resistant mutations (median 6 vs 1;  $p = 0.016$ );

Seven-day self-report: difficulty of ministration by caregiver (OR = 2.91; 95%CI = 1.05 – 8.12; HAART ministration by the patient (OR = 3.59; 95%CI = 1.47 – 8.78); caregiver with 8 or less years of school attendance (OR = 3.25; 95%CI = 1.03 – 10.30); patient with 8 or more years of school attendance (OR = 3.70; 95%CI = 1.41 – 0.70); patient age (median 13.94 vs 12.94;  $p = 0.03$ ); *per capita* income (median US\$ 131.67 vs US\$ 201.39;  $p = 0.009$ );

Pharmacy refill data: difficulty of ministration by caregiver (OR = 3.19; 95%CI = 1.11 – 9.17); HAART ministration by the patient (OR = 2.70; 95%CI = 1.15 – 6.33); lack of virological control (OR = 3.70; 95%CI = 1.67 – 8.33); missed consultations in the former 6 months (OR = 3.27 (95%CI = 1.38 – 7.78); lack of religious practice by patient (OR = 2.47 (95%CI = 1.10 – 5.57); lack of religious practice by caregiver (OR =

3.19; 95%CI = 1.36 – 7.50); caregiver working outside the home (OR = 2.27; 95%CI = 1.05 – 4.92); *per capita* income (median US\$ 166.67 vs US\$ 222.22 ;  $p = 0.014$ );

The following independent variables showed statistically significant association with nonadherence on multivariate analysis, according to each instrument:

Twenty-four hour self-report: medication intolerance (OR = 9.11; 95%CI = 2.87 – 28.98);

Seven-day self-report: difficulty of ministration by caregiver (OR = 2.91; 95%CI = 1.05 – 8.12); HAART ministration by the patient (OR = 3.59; 95%CI = 1.47 – 8.78); socioeconomical classes C+D (3.54; 0.97 – 2.85);

Pharmacy refill data: lack of virological control (OR = 3.73; 95%CI = 1.68 – 8.31); missed consultations in the former 6 months (OR = 3.27 (95%CI = 1.38 – 7.78); lack of religious practice by caregiver (OR = 3.19; 95%CI = 1.36 – 7.50);

The self-efficacy score had a median of 95.20 (11.90 – 100) and showed significant association with difficulty of ministration by caregiver (median 78.5 vs 95.2;  $p = 0.001$ ), lack of virological control (median 90.4 vs 100;  $p = 0.001$ ), HAART ministration by patient (median 89.8 vs 95.2;  $p = 0.05$ ), missed consultations in the former 6 months (median 86.3 vs 100,  $p < 0.001$ ), clinical categories N, A or B ( median 90.47 vs 100;  $p = 0.018$ ), lack of religious practice by patient (median 90.4 vs 95.2,  $p = 0.037$ ), being orphan (median 95.2 vs 90.4  $p = 0.05$ ), CD4/CD8 ratio ( $r_s = 0.220$ ;  $p = 0.025$ ), number or antiretroviral classes with resistance ( $r_s = 0.583$ ;  $p < 0.001$ ), number of NRTIs with resistance ( $r_s = 0.44$ ;  $p = 0.009$ ), *per capita* income ( $r_s = 0.302$ ;  $p = 0.001$ ), PedsQL score, emotional domain ( $r_s = 0.265$ ;  $p = 0.007$ ).

## Conclusion

A high prevalence of HAART nonadherence was observed in the study population, being pharmacy refill data the most sensitive measurement. Additionally, an association was observed between adherence outcomes and self-efficacy scores. The instruments employed showed complementarity in the recognition of nonadherence risk factors.

Aiming to eliminate confounding variables, seven factors were identified as associated to lack of adherence: medication intolerance, difficulty of ministration by the caregiver, ministration of medicines by the patient, lower socioeconomic class, lack of virological control, lack of religious practice by the caregiver and missed consultations.

Keywords: Acquired Immunodeficiency Syndrome; Child; Adolescent; Highly Active Antiretroviral Therapy; Medication Adherence.



## LISTA DE ABREVIATURAS

---

AIDS - *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (Síndrome de Imunodeficiência Adquirida)

AZT - Zidovudina

CCR5 - Receptor 5 de quimiocinas

CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*

CD4 - Linfócitos T portadores do receptor CD4

CD8 - Linfócitos T portadores do receptor CD8

CXCR4 - Receptor X4 de quimiocinas

DNA - Ácido Deoxirribonucleico

DST - Doenças sexualmente transmissíveis

GP160 - Glicoproteína de peso molecular de 160 Kilodaltons

HAART - Terapia antirretroviral de alta atividade, do inglês *Highly Active Antiretroviral Therapy*

HC - Hospital de Clínicas

HIV - *Human immunodeficiency virus* (vírus da imunodeficiência Humana)

IP - Inibidores da enzima protease

ITRNs - Inibidores da enzima transcriptase reversa análogos de nucleosídeos

ITRNTs - Inibidores da enzima transcriptase reversa análogos de nucleotídeos

ITRNNs - Inibidores da enzima transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos

LTCD4<sup>+</sup> - Linfócitos T portadores do receptor CD4

LTCD8<sup>+</sup> - Linfócitos T portadores do receptor CD8

MS – Ministério da Saúde

MED - Monitoramento eletrônico de drogas

OMS - Organização Mundial de Saúde

RDF - Registro de dispensação da farmácia

RNA - Ácido Ribonucleico

SICLOM - Sistema de Controle Logístico de Medicamentos

TARV - Terapia Antirretroviral

UNAIDS - *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*

UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

---

	pg
Quadro 1. Agentes antirretrovirais disponíveis no Brasil.....	33
Tabela 1. Características clínicas e demográficas da população de estudo.....	60
Tabela 2a. Avaliação de fatores associados a não-adesão usando diferentes métodos (resultados significativos) – variáveis categóricas.....	64
Tabela 2b. Avaliação de fatores associados a não-adesão usando diferentes métodos (resultados significativos) – variáveis contínuas.....	66
Tabela 3. Análise comparativa dos diferentes instrumentos de avaliação da adesão.....	67
Tabela 4. Comparação da acurácia das adesões 24 horas e semanal, usando a retirada da farmácia como padrão.....	69
Tabela 5. Fatores Associados a não-adesão de acordo com os escores da auto-eficácia.....	70
Tabela 6. Associação entre os escores da escala de auto-eficácia e indicadores categóricos.....	71



## SUMÁRIO

---

RESUMO.....	ix
ABSTRACT.....	xv
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>27</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>45</b>
2.1. Objetivos Gerais.....	46
2.2. Objetivos Específicos.....	46
<b>3. HIPÓTESES.....</b>	<b>47</b>
<b>4. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....</b>	<b>49</b>
4.1. Modelo de Estudo.....	50
4.2. População e local do Estudo.....	50
4.3. Critérios de Inclusão.....	50
4.4. Critérios de Exclusão.....	51
4.5. Instrumentos de Coleta de dados.....	51
4.5.1. Questionário Padronizado Adaptado.....	52
4.5.2. Dados do Registro de Dispensação da Farmácia.....	52
4.5.3. Escala de Auto-eficácia para Adesão ao Tratamento Antirretroviral.....	52
4.5.4. Questionário Genérico sobre Qualidade de vida Pediátrica PedsQl™ 4.0.....	53
4.6. Variáveis.....	53
4.6.1. Variáveis Dependentes.....	53

4.6.2. Variáveis Independentes.....	54
4.7. Análise dos Resultados.....	57
4.8. Considerações Éticas.....	58
5. RESULTADOS.....	59
5.1. Características gerais da população de estudo.....	60
5.2. Avaliação da prevalência e dos fatores associados à não adesão.....	63
5.3. Avaliação da auto-eficácia e de sua associação com variáveis independentes.....	69
5.4. Avaliação da associação entre o escore de auto-eficácia e os instrumentos de avaliação da prevalência de adesão.....	71
6. DISCUSSÃO.....	73
7. CONCLUSÃO.....	85
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	87
REFERÊNCIAS.....	89
ANEXOS.....	103
ANEXO 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (cuidador).....	104
ANEXO 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (adolescente).....	106
ANEXO 3 – Questionário Padronizado.....	108
ANEXO 4 - Escala de Auto-Eficácia para Adesão ao Tratamento Antirretroviral.....	114
ANEXO 5 – Ficha de Coleta de Dados.....	116
ANEXO 6 - Classificação Socioeconômica Brasil (ABEP 2008).....	118
ANEXO 7 – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa.....	119
ANEXO 8 - Anais do VIII Simpósio Brasileiro de Pesquisa em HIV/Aids 2009.....	120
ANEXO 9 - Pôster apresentado na 3ª Semana de Pesquisa da FCM – 2009.....	122

# 1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (Aids, do original inglês *Acquired Immune Deficiency Syndrome*) foi identificada no final do século XX, causando grande impacto na ciência, na mídia e no imaginário popular. Antes da identificação do seu agente etiológico, o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), em 1983, motivou o surgimento de diversas hipóteses em torno de suas causas e mecanismos. Em uma época de rápidas mudanças sociais, descobrimentos e inovações tecnológicas, a humanidade foi desafiada por uma moléstia desconhecida, contagiosa, incurável e com grande poder de mortalidade. A associação epidemiológica com grupos sociais tradicionalmente estigmatizados, como os homossexuais masculinos e usuários de drogas ilícitas, despertou visões sociais negativas da doença. Tal contexto social e cultural proporcionou à Aids a alcunha de uma das pestes do século XX, resultando em estigmatização e atitudes irracionais contra os doentes, que, em boa parte, ainda persistem.<sup>1, 2</sup>

Trinta anos após seu início, a pandemia da Aids ainda desperta medos, angústias e dificuldades em lidar com questões subjetivas, profundamente enraizadas na natureza humana, como o estigma e o preconceito. Hoje, com a evolução da pesquisa e o próprio tempo de existência da doença, a sociedade está mais informada e menos temerosa. Conhecer mais sobre a Aids provocou algumas mudanças nos comportamentos das pessoas e também dos órgãos públicos, que passaram a desenvolver ações de prevenção e cuidados específicos.

A primeira notificação à comunidade científica foi um breve relato, em uma página e meia, da série pioneira de 5 pacientes, homossexuais masculinos, de hospitais de Los Angeles. Todos apresentaram, entre outubro de 1980 e maio de 1981, o diagnóstico de pneumonia por *Pneumocystis*, infecção oportunista rara e altamente letal. Nos 3 sobreviventes, foi identificada profunda depleção de linfócitos T<sup>3</sup>. Ao se completarem 30 anos da epidemia, estima-se que globalmente mais de 34 milhões de pessoas estejam vivendo com o HIV. É um número bastante elevado, mas que tende a se estabilizar. Entre 2001 e 2009, a taxa anual global de novas infecções pelo HIV diminuiu cerca de 25%<sup>4</sup>.

Dentro deste cenário, 2,5 milhões são crianças abaixo de 15 anos. A estimativa é positiva já que houve um declínio no número estimado de crianças infectadas pelo HIV durante o período perinatal e amamentação, de 500.000 em 2001 para 370.000 em 2009. Embora seja uma redução significativa, o HIV continua a pesar sobre a mortalidade materna e infantil em muitos países<sup>4</sup>.

As estimativas de infecção pelo HIV em crianças são baseadas na prevalência da doença em mulheres adultas (15 - 49 anos). Estima-se que mais de 90% das crianças que vivem com HIV, contraíram a doença durante a gravidez, o parto e a amamentação, caracterizando a transmissão vertical. Esta forma de transmissão pode ser prevenida com grande efetividade pela implantação de protocolos de cuidado iniciados no pré-natal, abrangendo o diagnóstico e o tratamento na gestante, a escolha de parto cesáreo e o uso de antirretrovirais durante o parto. Adicionalmente, administram-se antirretrovirais para o bebê, nas primeiras semanas de vida, e contraindica-se o aleitamento materno. A implantação completa de tais medidas tem o potencial de reduzir a taxa de transmissão vertical de aproximadamente 20% para cerca de 2% ou menos. Só uma pequena porcentagem das infecções pelo HIV em pediatria são resultado de seringas contaminadas, transfusão de sangue, abuso e relações sexuais. Com base nestes dados, podem-se estabelecer metas realistas de prevenção da quase totalidade das infecções por HIV em pediatria, as quais têm sido alcançadas em países desenvolvidos. Nos Estados Unidos, em 2009, foram notificados apenas 141 casos novos de infecção por transmissão vertical<sup>5-7</sup>.

Segundo dados do Ministério da Saúde, de 1980 a junho de 2009, foram registrados 544.846 casos de Aids no Brasil. Durante este período, 217.091 mortes ocorreram em decorrência da doença. Por ano, são notificados entre 33 mil e 35 mil novos casos de Aids no país, estimando um total de 630 mil pessoas infectadas<sup>8</sup>.

De acordo com o Boletim Epidemiológico de Aids e Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) o primeiro caso de Aids em jovens brasileiros foi notificado em 1982. A partir desta data, foram notificados 18.000 casos da doença em crianças de até 13 anos de idade. Cerca de 95% desses casos ocorreram devido à transmissão vertical, e

os demais por transfusão de sangue ou hemoderivados, ou, mais raramente, exposição sexual<sup>9</sup>.

No Brasil, de 1996 até junho de 2009, foram identificados 10.739 casos de Aids em menores de cinco anos de idade, o que representa 2,0% do total de casos identificados no país<sup>8</sup>. O número de casos diminuiu de 6,2/100.000 habitantes em 2002 para 3/100.000 em 2009. Esta queda é resultado do decréscimo observado nas Regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste, uma vez que as Regiões Norte e Nordeste apresentam aumento desta taxa. Tal situação reflete principalmente diferenças de acesso ao cuidado pré-natal, bem como dificuldades de registro epidemiológico, nas regiões Norte e Nordeste. Apesar do relativo sucesso da implantação das medidas preventivas, em 2009 foram notificados 815 casos em crianças menores de 13 anos, sendo metade deles abaixo de 5 anos. Tal incidência, considerando-se estimativa anterior de 16.600 nascimentos ao ano de crianças expostas ao HIV, sugere uma taxa de transmissão vertical em torno de 4,9%, superior à meta desejável com a implantação nacional do protocolo de prevenção da transmissão vertical.<sup>9,10</sup>

No ano de 2009 foram identificados, 3.398 casos de Aids em jovens de 13 a 24 anos de idade (8,3/100.000 habitantes). O número de óbitos nesta faixa etária, de 1998 a 2009 foi de 7.443, registrando uma redução de 31,6% no coeficiente de mortalidade de 1999 (1,9 óbitos/100.000 habitantes) para 2009 (1,3/100.000 habitantes). Cerca de 63,6% destes casos, relaciona-se à categoria de exposição sexual e sanguínea.<sup>9</sup>

O HIV, agente etiológico da Aids, é um vírus da família *Retroviridae*, com genoma constituído por fita única de Ácido Ribonucleico (RNA). Tal família é definida pela presença da enzima Transcriptase Reversa como elemento coordenador da replicação viral.<sup>11</sup>

O ciclo da infecção se inicia com a penetração do HIV no hospedeiro, através das barreiras naturais das mucosas ou pele, e a ligação das proteínas do envelope (complexo gp160), com receptores proteicos (CD4 e CCR5 ou CXCR4) presentes em células do sistema imune (linfócitos T CD4<sup>+</sup> e macrófagos). Após a penetração na célula, ocorre a transcrição reversa do genoma viral, de RNA para Ácido

Deoxirribonucleico (DNA) e a integração do DNA viral ao genoma da célula hospedeira. A integração do DNA viral ao genoma do hospedeiro e a subsequente replicação viral caracterizam o estabelecimento de um parasitismo crônico e irreversível sobre populações celulares com papéis fundamentais na organização da resposta imune inata e adaptativa.<sup>11</sup>

Nos períodos iniciais de sua história natural, a infecção pelo HIV é controlada pela resposta imune citotóxica do hospedeiro, que se beneficia também da alta taxa de regeneração das populações de linfócitos. No entanto, após um período de latência variável (alguns meses a cerca de uma década), iniciam-se alterações de regulação imune e imunossupressão. Destes fenômenos resultam as principais manifestações clínicas da infecção, destacando-se em pediatria o déficit de crescimento, a desnutrição, o retardo no desenvolvimento neuropsicomotor, a incidência de infecções oportunistas (principalmente do trato respiratório), fenômenos auto-ímmunes e neoplasias.<sup>12</sup>

A história natural da infecção pelo HIV em pediatria resulta do acometimento de um sistema imune imaturo e em processo de constante ativação pelo ambiente. Tais características mostram-se favoráveis à replicação viral e ao estabelecimento de infecção sintomática, com curto período de latência, alta morbidade e mortalidade. Cerca de 25% das crianças infectadas evoluem com imunodepressão precoce e deterioração clínica ao longo dos dois primeiros anos de vida, caracterizando-se como progressores rápidos. A maioria das crianças, de 50% a 70%, apresenta progressão intermediária, com sinais e sintomas leves a moderados ao longo dos cinco primeiros anos de vida. Uma pequena porcentagem, cerca de 10% a 15%, apresenta uma progressão lenta e livre de manifestações clínicas até os oito anos de idade.<sup>13</sup>

O acompanhamento de coortes de crianças infectadas, no período de escassas opções terapêuticas, levou ao estabelecimento de um sistema de classificação da infecção, proposto pelos *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) norte-americanos, em 1994, e adotado com adaptações pelo Ministério da Saúde do Brasil. Tal sistema estadia a infecção com base em parâmetros clínicos e imunológicos (contagem de linfócitos TCD4<sup>+</sup>). As categorias clínicas são progressivas, conforme a

gravidade dos sinais e sintomas, sendo divididas em: N (ausência de sintomas), A (sintomas leves), B (sintomas moderados) e C (sintomas graves). As categorias imunológicas são divididas em 1 (ausência de imunossupressão), 2 (imunossupressão moderada) e 3 (imunossupressão grave) de acordo com a contagem dos Linfócitos T CD4<sup>+</sup> adaptada para a idade da criança.<sup>8,14</sup>

A repercussão social da pandemia da Aids, atingindo grande contingente populacional em países desenvolvidos, desencadeou o desenvolvimento da pesquisa biomédica nos campos da imunologia, da virologia e da farmacologia, resultando em dramáticos progressos. Da liberação do primeiro medicamento antirretroviral, a zidovudina (AZT), em 1987, até a implantação da Terapia Antirretroviral de Alta Atividade (HAART, do inglês *Highly Active Antiretroviral Therapy*), em 1996, os resultados foram modestos. Esta modalidade de terapia antirretroviral (TARV) consiste na combinação de pelo menos 3 agentes, de dois grupos distintos. Após a implantação da TARV combinada, de forma sustentada até a atualidade, obteve-se controle efetivo da replicação viral e reconstituição imune, mesmo em indivíduos com infecção avançada. Neste período, pudemos testemunhar a conversão de uma infecção invariavelmente incapacitante e fatal em uma doença crônica e controlável.<sup>15</sup>

Os medicamentos antirretrovirais, cujo uso combinado constitui a TARV, caracterizam-se pela ação em diferentes fases da replicação e da montagem do HIV. Os grupos disponíveis atualmente para uso em pediatria são os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs) ou nucleotídeos (ITRNts); inibidores da transcriptase reversa não-análogos (ITRNNs); inibidores da protease (IPs), inibidores de fusão, bloqueadores do receptor CCR5, e inibidores da integrase (15). No quadro abaixo, estão sumarizados os agentes antirretrovirais atualmente disponíveis no Brasil, para uso em crianças e adolescentes.

Quadro 1. Agentes antirretrovirais disponíveis no Brasil.

Inibidores de Entrada	Inibidores da Transcriptase Reversa			Inibidores da Protease	Inibidores da Integrase
	Nucleosídeos	Nucleotídeos	Não-Nucleosídeos		
Enfuvirtida	Abacavir	Tenofovir	Efavirenz	Amprenavir	Raltegravir
Maraviroc	Didanosina		Etravirina	Atazanavir	
	Entricitabina		Nevirapina	Darunavir	
	Estavudina			Fosamprenavir	
	Lamivudina			Indinavir	
	Zidovudina			Lopinavir/r	
				Nelfinavir	
				Ritonavir	
				Saquinavir	
				Tipranavir	

A eficácia no tratamento aumentou a sobrevivência das crianças infectadas, permitindo que a maior parte delas atinja a adolescência e a idade adulta. O uso da TARV tem transformado a infecção pelo HIV em crianças de uma doença fatal para um problema de saúde crônico. Tal como acontece com outras condições crônicas, o tratamento a longo prazo, o monitoramento e o gerenciamento são fundamentais na infância e adolescência, preparando o indivíduo para desafios que serão enfrentados na idade adulta.<sup>16,17</sup>

A população jovem apresenta muita vulnerabilidade em relação à epidemia, tendo dificuldades em assimilar seu diagnóstico e seguir um esquema terapêutico, comparecer ao serviço de saúde e realizar exames laboratoriais, em avaliar seu próprio risco, com o uso indiscriminado do álcool e outras drogas e a necessidade de aceitação e inserção nos diversos grupos sociais. A atitude contestadora e transgressora e a busca de independência costumam dificultar uma boa adesão ao tratamento.<sup>17,18</sup>

O Ministério da Saúde conceitua adolescência como a etapa da vida compreendida entre a infância e a fase adulta, envolvendo um complexo processo de crescimento e desenvolvimento biopsicossocial. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) e o Ministério da Saúde é considerada adolescência, o período compreendido entre 10 e 19 anos, havendo discordância com a faixa etária determinada pelo Estatuto da Criança e do Adolescente, entre 12 e 18 anos de idade. De qualquer forma é importante, independentemente da faixa etária estabelecida, enfatizar o desenvolvimento biológico, psicológico e social na abordagem da adolescência.<sup>19</sup>

No seu sentido literal, o termo adolescência, do latim *adolescencia*, *ad* (para) + *olere*, (forma incoativa de *olere*, crescer) significa a condição ou o processo de crescimento. O termo se aplica ao período compreendido entre a puberdade e o desenvolvimento completo do corpo, ou seja, geralmente entre os 12 e os 23 anos. O tema central da adolescência é a descoberta de si mesmo. É uma época de mudança contínua e, portanto de grande vulnerabilidade. O adolescente sente que deve planejar a sua vida, controlar as mudanças; precisa adaptar o mundo externo às suas necessidades imperiosas, o que explica seus desejos e necessidades de reformas sociais.<sup>20</sup>

O crescimento é um processo que envolve um entrelaçamento altamente complexo entre tendências herdadas e o meio ambiente. Se a família, núcleo social original, não se apresenta em condições favoráveis, torna-se necessária a busca por pequenas unidades sociais, para conter este processo, tais como recursos da comunidade, casas de apoio, instituições e mentores.<sup>21</sup>

A doença crônica, quando presente na vida dos adolescentes, provoca um confronto crítico com a realidade interna e externa, numa tentativa de remodelamento e requestionamento profundo do valor da escolha de suas vidas. É um processo vital de estruturação e desestruturação. As evoluções psíquicas diferem de um sujeito para o outro, já que estão comprometidas com as histórias e vivências de cada um. Este processo não modifica a estrutura psíquica básica do sujeito ao longo dos acontecimentos traumáticos da realidade. Seu foco de interesse e conflito, bem como os

movimentos dinâmicos da personalidade, permanecem os mesmos, adequando-se às necessidades e possibilidades de cada momento.<sup>22</sup>

Os adolescentes vivendo com HIV/Aids constituem uma população heterogênea, que apresenta diferentes conseqüências para suas condições clínicas, imunológicas, psicossociais, culturais e histórico de tratamento, quando nos referimos à forma e idade de aquisição da infecção. No entanto, compreender e acolher suas necessidades é fundamental para uma atenção mais ampla à sua saúde.<sup>17</sup>

O objetivo da TARV é a supressão da replicação do HIV (mensurável pela determinação da quantidade de cópias do vírus por mililitro de plasma) e recuperação imunológica, com elevação e estabilização do número de linfócitos T-CD4<sup>+</sup>. Estes dois parâmetros são regularmente monitorados, no paciente em seguimento regular. Desta forma, podem-se fazer ajustes no esquema terapêutico do paciente, quando necessário.<sup>17</sup>

De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde, emitidos no início de 2010, mais de 5 milhões de pessoas estão agora recebendo o tratamento para o HIV. No entanto, tal número ainda representa apenas cerca de 35% das pessoas que precisam da terapia.<sup>5</sup>

A estratégia usada pela UNAIDS após 30 anos de epidemia visa promover o progresso global no alcance de metas definidas para o acesso universal ao HIV, cuidados de prevenção, tratamento, apoio para deter e reverter a propagação do HIV e contribuir para a realização de objetivos de desenvolvimento até 2015.<sup>5</sup>

Na medida em que vão surgindo novas descobertas no combate ao HIV, em países em que o acesso ao tratamento é universal, outras dificuldades emergem, relacionadas aos novos procedimentos propostos. O aumento da expectativa de vida entre as pessoas que vivem com Aids, fez crescer o número de estudos acerca dos aspectos ligados à saúde integral. O surgimento TARV possibilitou a queda da mortalidade e da ocorrência de infecções oportunistas, aumento na sobrevivência e resgate da qualidade de vida dos portadores da infecção.<sup>10, 23</sup> A expansão do acesso ao tratamento tem contribuído para um declínio de 19% de mortes entre pessoas que vivem

com HIV entre 2004 e 2009.<sup>5</sup> Os desafios enfrentados na gestão da infecção pelo HIV pediátrico devem incluir cuidados com a saúde mental, física (enfocando principalmente as alterações metabólicas importantes, problemas cardiovasculares, redução da densidade mineral óssea, osteopenia, osteoporose e doença renal) e todas as potenciais complicações decorrentes da doença e do tratamento a longo prazo.<sup>23</sup>

Estudos apontam a existência de dificuldades e falhas nas informações sobre o complexo esquema da terapêutica medicamentosa utilizada por indivíduos portadores de HIV/Aids.<sup>24</sup> Steele<sup>25</sup>, conclui em sua revisão de literatura sobre a adesão a terapia antirretroviral de crianças infectadas pelo HIV que os avanços no tratamento médico das crianças infectadas pelo HIV têm produzido extraordinários resultados em termos de longevidade e qualidade de vida, mas infelizmente estes avanços ainda não têm se convertido em uma melhora das condições psicossociais das crianças com HIV/Aids.

Um dos grandes desafios enfrentados atualmente pelos serviços de saúde é garantir a frequência e o seguimento do tratamento, já que a sociedade, em muitos países, incluindo-se o Brasil, conquistou o acesso universal e gratuito ao tratamento antirretroviral, aos exames de monitoramento e aos insumos e ações de prevenção de DST e Aids. A aceitação de tais medidas, pelo paciente e/ou cuidadores, caracteriza a adesão ao tratamento.

De acordo com a definição do dicionário *Michaelis* de língua portuguesa<sup>26</sup> a palavra adesão (do latim *adhaesione*) significa ação ou efeito de aderir; acordo, ligação; anuência, consentimento; aquiescência; adequação. Por sua vez, o dicionário médico *Stedman's*<sup>27</sup> apresenta a seguinte definição para o termo *adherence*: a amplitude na qual um paciente continua seu tratamento, sob supervisão limitada.

A adesão é um processo dinâmico, multifatorial, que requer decisões compartilhadas e co-responsabilizadas entre o usuário do serviço, a equipe de saúde e a rede social de apoio, e com abordagem que atenda às singularidades sócio-culturais e subjetivas, visando a uma melhor qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV/Aids.<sup>28</sup> Entre os aspectos fundamentais para o sucesso na adesão ao regime de

medicação da criança ou adolescente com HIV, é necessário um cuidador que se responsabilize, e a cooperação de quem está sendo cuidado.<sup>29</sup>

Estudos revelam que as crianças e adolescentes fazem parte de um grupo com maior vulnerabilidade na adesão ao tratamento e que estes necessitam de um acompanhamento eficaz para manter o uso dos medicamentos a longo prazo. E ainda ressaltam que o conceito de adesão tem uma abrangência muito maior. Envolve aspectos complexos relacionados à doença, ao tipo de esquema de tratamento oferecido, à qualidade da relação com a equipe e com o serviço, e por fim relacionados à subjetividade do paciente, como ansiedade, depressão, sua própria aceitação e percepção da doença, incluindo a maneira como foi infectado. Outro aspecto fundamental é o conhecimento do diagnóstico, pois muitas crianças e adolescentes ignoram seu estado de infecção, pela dificuldade dos pais ou cuidadores em realizar a revelação do diagnóstico.<sup>30,31</sup>

A percepção da doença muda nos diferentes grupos. Crianças e adolescentes têm entendimentos que lhes são próprios sobre as enfermidades e as causas e o modo como devem ser tratadas. Da mesma forma que os adultos, eles especulam sobre quando, como e por que determinados fenômenos lhes afetam. As idéias das crianças e adolescentes, muitas vezes têm uma lógica interna muito clara, mesmo não sendo científicas. Em geral, são capazes de reconhecer sintomas anormais e entender muito do que os médicos lhe dizem. Mesmo as crianças de menos idade não são meros espectadores passivos de seus problemas de saúde. Desta forma, é importante dar a elas explicações que façam sentido, seguindo um ponto de referência dado por elas mesmas, adequado a seu estágio de desenvolvimento.<sup>32</sup>

Aderir de forma inadequada à terapia antirretroviral provoca conseqüências sérias às pessoas que vivem com HIV/Aids, já que o tratamento tem por objetivo inibir a replicação do vírus e a deterioração do sistema imunológico. A não-adesão ao tratamento, desta forma, traduz-se em grave risco aos pacientes infectados, resultando em diminuição da eficácia no tratamento, emergência de mutações genotípicas resistentes, vulnerabilidade no controle replicação viral, redução das opções de

tratamento e maior risco de transmissão.<sup>33, 34</sup> Por outro lado, a adesão ao tratamento traz ao paciente uma maior percepção dos benefícios da terapia e dos riscos associados ao desenvolvimento de doenças intercorrentes.<sup>35</sup>

Estudos revelam que o sucesso das estratégias de adesão ao tratamento requer um monitoramento regular da resposta terapêutica, para medir a intensidade do controle da doença e garantir a prevenção de sua progressão clínica. A supressão incompleta da replicação viral favorece a seleção de variantes do HIV resistentes aos componentes da TARV, podendo limitar irreversivelmente as futuras opções de tratamento. Métodos efetivos de controle devem incluir o monitoramento da adesão, com o objetivo de intervenção, prevenindo o descontrole da replicação viral, que possibilita a emergência de mutações de resistência.<sup>36</sup> Tais estratégias informariam a utilização da medicação e prolongariam a eficácia dos esquemas atuais e futuros.

Harrigan et al.<sup>37</sup> realizaram uma análise retrospectiva com o objetivo de caracterizar a incidência e determinantes da resistência antirretroviral no tratamento. E confirmaram a hipótese de associação entre adesão (avaliada pela monitorização de retiradas de farmácia e dosagens séricas de antirretrovirais) e o desenvolvimento de resistência às drogas (avaliada pela presença e mutações de resistência). Pacientes com adesão inferior a 95% ou níveis séricos baixos de antirretrovirais apresentaram um elevado risco 4 vezes maior de resistência às drogas. . Kouanfack, et.al,<sup>38</sup> relatam que a monitorização dos níveis de droga tem maior poder preditivo de falha virológica do que o auto-relato, mas argumentam que tal método não poderia ser utilizado na prática clínica rotineira, devido ao alto custo e da necessidade intensiva de recursos laboratoriais.

Estudos utilizando diferentes métodos de avaliação da adesão, isoladamente ou em conjunto, são encontrados na literatura. A maior parte aborda o relato de pacientes ou cuidadores, por meio de resposta a questionários.<sup>39 - 43</sup> Também são analisados dados de registro de dispensação de farmácia (RDF),<sup>44, 45</sup> monitoramento eletrônico de drogas (MED),<sup>46 - 48</sup> avaliação subjetiva pelo profissional de saúde,<sup>49</sup> contagem de comprimidos

retornados pelo pacientes,<sup>50</sup> contagem de comprimidos no domicílio do paciente ou por telefone,<sup>50,51</sup> e determinação do nível sérico de drogas.<sup>35</sup>

Apesar da demonstração da associação entre baixa adesão e o risco de extinção das combinações entre os antirretrovirais em função da resistência viral, a falha de adesão à TARV em pediatria apresenta alta prevalência, variando, em estudos nacionais e internacionais, de acordo com os métodos de avaliação, entre 30% a 70%.<sup>31,52</sup>

No contexto pediátrico, a participação dos pais e cuidadores é fundamental. Os pais devem aprender como administrar a medicação de seus filhos, entender o significado dos principais aspectos do tratamento, e assumir responsabilidades neste cuidado. O conhecimento dos aspectos básicos da importância da adesão também contribui para a motivação dos pacientes e cuidadores.<sup>53</sup> Williams et al.<sup>54</sup> verificaram que a administração da medicação por um adulto pode reduzir à metade as chances de falha de adesão.

Independentemente da estratégia específica para se trabalhar questões da adesão ao tratamento, a informação do usuário sobre seus direitos e a co-responsabilização com os profissionais de saúde frente ao seu tratamento são imprescindíveis.<sup>55</sup>

Uma revisão sistemática avaliando estudos observacionais e de intervenção, em adultos, sobre a adesão à TARV, identificou, dentre os facilitadores para um seguimento adequado do tratamento, fatores socioculturais, suporte familiar, bom relacionamento com os cuidadores de saúde e certeza sobre a eficácia do tratamento.<sup>56</sup>

Um estudo recente sobre o comportamento das crianças em relação à TARV, delineou um panorama sobre os fatores que influenciam a adesão e identificou potenciais áreas de intervenção nesta população vulnerável, que necessita constantemente de apoio.<sup>57</sup>

Davies<sup>41</sup> em um estudo prospectivo com crianças e jovens na África do Sul descreve a utilidade das diferentes medidas na detecção de falhas de adesão. Encontraram-se dificuldades na viabilidade do instrumento escolhida, que propunha a medição do retorno da medicação mensalmente, durante o primeiro ano de tratamento,

mas destacou a necessidade de desenvolvimento de ferramentas práticas de monitoramento intensivo. Problemas ligados ao uso de drogas, situação sócio-econômica e de educação do cuidador, foram identificados entre como potencialmente prejudiciais à adesão ao tratamento.

Giacomet et. al.<sup>58</sup> investigaram os níveis e os fatores determinantes de adesão à terapia antirretroviral em crianças italianas infectadas pelo vírus HIV, com um estudo transversal multicêntrico realizado através de entrevistas estruturadas com os cuidadores. Os maiores determinantes da boa adesão incluíram os cuidadores e os fatores psicossociais das crianças. Observou-se melhor adesão à TARV em crianças que recebiam os cuidados de pais adotivos.

Reddington et al.<sup>29</sup> entrevistaram cuidadores de crianças infectadas pelo HIV para contarem sobre suas experiências na administração da TARV, opinião a respeito da possibilidade de resultados favoráveis e o potencial benefício das intervenções para aumentar a adesão. Cuidadores com dificuldades de adesão tenderam a apresentar atitudes negativas em relação à própria capacidade, expressar maior necessidade de auxílio, e maior preocupação com o sigilo sobre o sigilo em relação às equipes de escolas e creches. Tais cuidadores apontaram como fatores potenciais de auxílio à adesão a melhora no sabor das formulações orais, intervalos mais longos de dosagem, ausência da necessidade de refrigeração, acesso telefônico à equipe de saúde e dispositivos para organizar comprimidos.

Wachholz e Ferreira<sup>52</sup> conduziram um estudo transversal com cuidadores em Porto Alegre, no Brasil. Identificaram elevada taxa de não-adesão (49,5%), contrastando com o livre acesso aos antirretrovirais fornecidos pelo Programa Nacional de DST / Aids. Crianças criadas em ambiente familiar apresentaram maior risco (55,7%) do que as crianças institucionalizadas (22,2%). A não-adesão também apresentou associação com os baixos níveis educacionais dos cuidadores.

Com o objetivo de avaliar a capacidade individual de aderir à prescrição médica, tem sido proposta a estimativa da auto-eficácia, que caracteriza o julgamento do

indivíduo sobre sua habilidade para desempenhar com sucesso um padrão específico de comportamento.<sup>59</sup>

Em um estudo recente, Haberer et.al.<sup>60</sup> avaliaram a adesão de 96 crianças infectadas pelo HIV através da contagem de comprimidos e sistema de monitorização de medicamentos. A prevalência geral de adesão revelou-se alta (em torno de 94%) estando associada ao controle da replicação viral ao final de 1 ano. Foram identificados como preditores de falha adesão: mudança de residência, frequência à escola, falta de conhecimento do diagnóstico por crianças de 9 a 15 anos e, paradoxalmente, maior renda familiar.

Uma tentativa de comparação de métodos foi feita por Naar-King,<sup>40</sup> em uma coorte pediátrica, por meio da contagem de comprimidos, questionários aplicados ao paciente e ao cuidador, e impressão do profissional de saúde. A proposta do estudo foi realizar um exame preliminar da utilidade e validade de múltiplos métodos. A contagem de comprimidos ou líquidos retornados foi considerada inválida, por baixa taxa de retorno. Os relatos do profissional e do cuidador foram considerados mais viáveis do que a contagem de comprimidos, apesar da amostra ser pequena e considerada um limitador pelos autores. Não foi observada associação entre os diferentes métodos.

Em um estudo retrospectivo para avaliar a adesão de 127 crianças por meio da relação entre o registro da farmácia, o auto-relato e a carga viral, apenas 24% dos pacientes relataram adesão completa. A adesão auto-relatada e a idade (menor de 13 anos) foram preditores significativos de alcançar carga viral indetectável. Não houve associação entre o auto-relato e a análise do registro de farmácia.<sup>42</sup>

O auto-relato também foi comparado aos dados de retirada da farmácia em um estudo observacional em adultos, feito por Grossberg et al.<sup>44</sup> As respostas virológicas também foram consideradas e demonstraram diferenças. Apenas o registro de farmácia apresentou associação estatisticamente significativa com mudanças na carga viral.

Outro estudo com adultos sul africanos identificou a associação entre a adesão, estimada pelas retiradas da farmácia e sobrevida. Os autores destacam a viabilidade

prática desta técnica e sua grande utilidade potencial, devido ao poder de identificação do desfecho clínico mais importante.<sup>45</sup>

As características do Programa Nacional de DST/AIDS, adotado pelo Ministério da Saúde do Brasil, podem ser utilizadas de modo a favorecer a avaliação e o aprimoramento da adesão à TARV. O atendimento aos pacientes é centralizado em serviços especializados, sendo os medicamentos antirretrovirais fornecidos, sem custos, exclusivamente pelo sistema público de saúde, e dispensados por farmácias centralizadas, que dispõem de controle informatizado das prescrições e das retiradas.<sup>61</sup>

Vreeman et. al.<sup>62</sup> realizaram uma revisão sistemática de artigos avaliando as medidas de adesão à TARV pediátrica em países de renda média e baixa. As estratégias utilizadas para medir a adesão incluíram o auto-relato ou relato de cuidadores, contagem de pílulas, controle da farmácia, níveis séricos de medicamentos, adesão às consultas e terapia diretamente observada. Nos estudos com questionários, observou-se grande heterogeneidade. Os relatos de cuidadores tenderam a mostrar prevalências mais baixas de falha de adesão do que os auto-relatos. A maior taxa de não-adesão foi observada nos estudos com contagem de pílulas. Tanto nas medidas de auto-relato como do relato dos cuidadores, os instrumentos de coleta de dados foram heterogêneos e poucos empregaram estratégias de validação.

A idéia de se avaliar a adesão em um mesmo paciente, utilizando métodos diferentes, tem por objetivo inibir possíveis resultados superestimados ou tendenciosos, que nem sempre revelam a realidade vivenciada por aquele paciente.

Cada método de avaliação da adesão apresenta vantagens e desvantagens, em termos de acurácia, viabilidade e custo. Resultados de estudos prospectivos indicam que múltiplas avaliações ao longo do tempo, utilizando diferentes métodos, podem ser eficientes para se obterem níveis mais elevados de confiabilidade, com maior capacidade preditiva de desfechos clínicos e biológicos.<sup>63</sup>

Instrumentos validados para medir a adesão são criticamente necessários para identificar pacientes que necessitam de apoio e aqueles com maior risco de falhas no

tratamento.<sup>64</sup> É uma abordagem ampla e complexa que necessita de intervenções culturais específicas para alcançar um patamar próximo ao ideal.<sup>65</sup>

Além da importância dos instrumentos de avaliação, os fatores associados a não-adesão devem ser identificados, visando-se potenciais intervenções, já que a falha no tratamento vai muito além do que a simples tomada da medicação. Cada vez mais fica clara a amplitude em que a doença está inserida, bem como os desafios a serem enfrentados tanto pelos pacientes, comunidade, equipe de saúde e pesquisadores.

Estudos voltados para a busca de respostas para a não-adesão ao tratamento antirretroviral, devem explorar aspectos clínicos e psicossociais. Em uma coorte adulta europeia, destacaram-se, entre fatores associados, a presença de efeitos adversos dos medicamentos e os esquemas de maior complexidade. Entre as variáveis psicossociais, destacaram-se diagnóstico recente, idade mais jovem, cuidado de filhos, história de consumo diário de álcool e sentimentos de baixa cooperação pelos parceiros.<sup>66</sup> Uma análise transversal feita na Índia sobre adesão a TARV identificou diversos fatores de risco modificáveis para a não-adesão. Um maior risco de falha foi verificado para os participantes com contagem de CD4 superior a 500/mm<sup>3</sup>, em tratamento há mais de 2 anos, usuários de álcool e com baixa percepção da própria saúde e vivendo situações estressantes.<sup>65</sup>

Em uma coorte adulta na Espanha, a adesão foi avaliada por meio da aplicação de um questionário simplificado, comparando-o ao registro de dispensação de medicamentos. Foram identificadas variáveis sócio-demográficas e outros fatores associados à falha de adesão, como sexo feminino, uso de substâncias ilícitas e condições psiquiátricas, falta de apoio social e familiar e complexidade dos esquemas. Não houve associação entre os dois métodos, mas ambos mostraram associação com o controle da replicação viral.<sup>67</sup>

Para obter uma compreensão mais profunda dos fatores que interferem a adesão a TARV em uma população pediátrica no Sul da Índia, foi realizado um estudo qualitativo, com entrevistas semi-estruturadas aplicadas aos cuidadores. Estes apontaram como fatores dificultadores da adesão a baixa palatabilidade das formulações

pediátricas, complexidade dos regimes, isolamento comunitário e familiar e desconfiança em relação à qualidade dos medicamentos fornecidos pelo sistema público.<sup>68</sup>

Durante o período de acompanhamento do Serviço de Imunodeficiência Pediátrica do HC – UNICAMP identificou-se a adesão à terapia antirretroviral como uma preocupação constante da equipe de saúde, exigindo a participação efetiva de todos os envolvidos no tratamento. Mas para propor ações e estratégias que visem facilitar o processo de adesão à terapia antirretroviral, percebemos a necessidade de conhecer o grau de adesão destes pacientes e os fatores associados às dificuldades.

A partir do exposto acima, o presente trabalho pretende avaliar a adesão à TARV utilizando instrumentos complementares, em uma população de crianças e adolescentes acompanhadas em um serviço especializado.

Tendo em vista o aumento da sobrevivência em crianças e adolescentes infectadas pelo HIV/Aids, após o surgimento da terapia antirretroviral (TARV) e a importância do uso contínuo desses medicamentos para sua sobrevivência e melhora da qualidade de vida, surge a proposta de avaliar, com a utilização de uma escala semi-quantitativa validada para a faixa etária proposta, a adesão ao tratamento antirretroviral dos adolescentes acompanhados no Serviço de Imunodeficiência Pediátrica do HC - UNICAMP.

Embora haja um número significativo de estudos ligados ao cuidado de crianças e adolescentes com HIV/Aids, a questão da adesão ao tratamento antirretroviral ainda é preocupante. A diversidade de relatos disponíveis mostra que os fatores de risco para falha de adesão podem ser muito específicos de cada população, devido à grande complexidade de contextos psicossociais e clínicos. Levando-se em consideração o acompanhamento realizado durante quase 1 ano para diagnosticar as maiores dificuldades enfrentadas pelo Serviço de Imunodeficiência Pediátrica do HC - UNICAMP, a avaliação da adesão foi considerada uma medida fundamental para que o próprio serviço possa se adequar às necessidades dos pacientes e cuidadores.

## **2. OBJETIVOS**

## **2.1. OBJETIVO GERAL**

Avaliar a adesão ao tratamento antirretroviral (TARV) dos adolescentes acompanhados no Serviço de Imunodeficiência Pediátrica do HC - UNICAMP e analisar os fatores associados com a não-adesão entre os pacientes que estão em TARV.

## **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- 1.** Avaliar semi-quantitativamente a prevalência da não-adesão ao tratamento antirretroviral das crianças e adolescentes acompanhados no Serviço de Imunodeficiência Pediátrica do HC - UNICAMP, com o uso de instrumentos padronizados e validados (questionários e escala de auto-eficácia).
- 2.** Analisar a associação entre o grau de adesão à TARV e variáveis ligadas a aspectos demográficos, psicossociais, clínicos e imunológicos da população de estudo.
- 3.** Comparar os resultados obtidos com o uso de questionários e os dados de registro de dispensação de farmácia (RDF) disponíveis no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde.

### **3. HIPÓTESES**

- 3.1.** A prevalência de adesão observada em um serviço de referência em HIV/Aids pediátrico está abaixo do desejável para um controle adequado da replicação viral e para a prevenção da resistência aos medicamentos;
- 3.2.** Fatores sócio-econômicos, demográficos, clínicos e imunológicos podem estar associados à não-adesão ao tratamento antirretroviral.
- 3.3.** Devido às características de fornecimento universal e centralizado de medicamentos antirretrovirais, a associação de instrumentos poderá elevar a sensibilidade na detecção da não-adesão.

## **4. CASUÍSTICA E MÉTODOS**

### **3.1. MODELO DE ESTUDO**

Caracteriza-se como um estudo analítico, observacional, prospectivo, do tipo corte transversal.

### **3.2. POPULAÇÃO E LOCAL DO ESTUDO**

A população elegível foi composta por pacientes em seguimento no Serviço de Imunodeficiência Pediátrica HC-FCM-Unicamp. Tal serviço realiza o atendimento especializado de crianças e adolescentes com diagnóstico de infecção por HIV/Aids, consistindo no serviço de referência para a Região Metropolitana de Campinas e municípios do sul de Minas Gerais. A população total da área de cobertura é de aproximadamente 4 milhões de habitantes. A fase de campo do estudo foi realizada entre novembro de 2008 e dezembro de 2009. Uma lista dos pacientes, fornecida pela divisão de informática do HC-UNICAMP, serviu como base para identificar as crianças e adolescentes a serem entrevistados. Adicionalmente, utilizou-se a relação fornecida pelo sistema de agendamento. Todos os pacientes e seus cuidadores foram entrevistados pela pesquisadora na área física do serviço, individualmente e em salas adequadas.

### **3.3. Critérios de Inclusão**

- Idade entre 8 e 19 anos no momento da avaliação;
- Estar em seguimento regular no serviço;
- Estar em tratamento antirretroviral há pelo menos 6 meses;
- Consentimento por parte dos pais ou responsáveis legais para pacientes menores de 18 anos, e do próprio paciente, nos casos de maiores de 18 anos. O consentimento se deu por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexos 1 e 2);

### **3.4. Critérios de Exclusão:**

Ausência de consentimento em participar do estudo, por parte do paciente ou do cuidador;

Retardo mental, implicando em deficiência cognitiva que impedisse a compreensão das questões propostas;

Presença de doenças com comprometimento neurológico agudo, que impedissem a compreensão das questões propostas.

### **3.5. INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS**

Três diferentes medidas foram utilizadas para avaliar a adesão a terapia antirretroviral (TARV), bem como as dificuldades que acompanham o não uso dos medicamentos. Um questionário padronizado adaptado<sup>52, 69</sup>(anexo 3) e uma escala de auto-eficácia validada<sup>70</sup>(anexo 4) foram aplicados nos responsáveis pela administração da medicação, cuidadores ou pacientes. A terceira medida de avaliação de adesão foi a consulta aos registros de dispensação da farmácia no SICLOM.<sup>71</sup>

Os questionários foram aplicados individualmente, após aprovação dos cuidadores ou dos adolescentes. Nos casos de desconhecimento do diagnóstico pelo paciente, apenas o cuidador foi entrevistado. Foram também coletados dados demográficos, perfil socioeconômico (renda, escolaridade, condições de habitação, emprego) sexo, idade, fatores relacionados à doença, tipo de tratamento (tempo de tratamento, tipo de regime terapêutico) e fatores relacionados ao serviço de saúde (anexo 5). Adicionalmente, utilizou-se o questionário genérico sobre qualidade de vida pediátrica PedsQL<sup>TM</sup> 4.0,<sup>72</sup> aplicado em separado ao paciente e ao cuidador.

#### **4.5.1. QUESTIONÁRIO PADRONIZADO ADAPTADO**

A aplicação do questionário padronizado era acompanhada de um *kit* de medicamentos fornecidos pela farmácia, contendo as medicações antirretrovirais utilizadas pelas crianças e adolescentes na faixa etária pesquisada. A utilização deste *kit* tinha por objetivo auxiliar a memória dos entrevistados, questionados sobre a tomada da medicação nas 24 horas e também nos 7 dias que antecederam a entrevista. Foram considerados não-aderentes os pacientes que, na resposta ao questionário padronizado, relataram ter recebido menos de 95% das doses prescritas nas últimas 24 horas ou nos 7 dias anteriores (valor associado ao controle efetivo da replicação viral e prevenção de resistência à TARV<sup>37</sup>).

#### **4.5.2. DADOS DO REGISTRO DE DISPENSAÇÃO DA FARMÁCIA**

Além da aplicação dos questionários, utilizamos os dados do registro de dispensação da farmácia, extraídos do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM), relativos às retiradas dos medicamentos pelos pacientes.<sup>71</sup>

Pela análise dos registros do SICLOM, foram considerados não-aderentes as crianças e adolescentes que ultrapassaram 37 dias entre uma retirada e outra (valor atribuído pelo Ministério da Saúde em nota técnica sobre má adesão).<sup>73</sup>

#### **4.5.3. ESCALA DE AUTO-EFICÁCIA PARA ADESÃO AO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL**

A escala de auto-eficácia é composta por 21 situações nas quais o paciente decide se vai conseguir cumprir a prescrição médica ou não. A validação da escala foi feita por Costa et. al.,<sup>70</sup> avaliando a adesão à terapia antirretroviral em crianças e adolescentes com HIV/ Aids, diante da perspectiva de pais/ responsáveis por crianças de 6 meses a 20 anos acompanhadas por um serviço com consultas de rotina. Esta escala foi validada a partir de um questionário desenvolvido por Leite et. al.<sup>59</sup> para aplicação em adultos em estágios avançados da doença. Ela foi construída com o objetivo de

refletir a experiência de sujeitos em tratamento para HIV/Aids no Brasil. O resultado é expresso pela média dos “escores”, graduados de 0 a 4 pontos, obtidos nas 21 situações avaliadas com uma amplitude potencial de 0 a 100.

#### **4.5.4. QUESTIONÁRIO GENÉRICO SOBRE QUALIDADE DE VIDA PEDIÁTRICA PEDSQL™ 4.0<sup>72</sup>**

Desenvolvido nos Estados Unidos por Varni et al. (1999)<sup>72</sup> e validado para uso no Brasil por Klatchoian et al.<sup>74</sup> É um instrumento modular, desenhado para medir ou avaliar a qualidade de vida de crianças e adolescentes com idades entre 02 e 18 anos. Foi idealizado para avaliar a qualidade de vida, através da medida de pontuação dos desempenhos físico, mental, social, social e escolar (os três últimos compoendo a dimensão psicossocial). O escore PedsQL™ 4.0 varia de 0 a 100 pontos, sendo diretamente proporcional à qualidade de vida. Nesse estudo, em decorrência da faixa etária da população estudada, utilizamos a versão relato da criança (8 a 12 anos) e a versão relato do adolescente (13 a 18 anos).

## **4.6 VARIÁVEIS**

### **4.6.1 VARIÁVEIS DEPENDENTES**

Prevalências de falha de adesão à TARV pela aplicação dos questionários de 24 horas e 1 semana (expressas em porcentagem);

Prevalência de falha de adesão à TARV, pela consulta ao registro de dispensação dos medicamentos antirretrovirais na farmácia, de acordo com o SICLOM, determinando-se a retirada pelo cuidador ou pelo paciente nos 3 meses anteriores à aplicação do questionário (categorias SIM ou NÃO), expressa em porcentagem.

Escore da escala de auto-eficácia (média aritmética de 21 situações, cujo escore varia de de 0 a 4), expressa em pontos com amplitude de 0 a 100.

#### **4.6.2 VARIÁVEIS INDEPENDENTES**

##### **Demográficas e psicossociais**

Sexo (masculino e feminino);

Idade em anos;

Escore de classificação sócio-econômica, padronizado pela Associação Brasileira de Empresas de Publicidade (ABEP),<sup>75</sup>(anexo 6) consolidado em duas categorias:

1. Classes A + B;

2. Classes C + D;

Escolaridade dos pais ou cuidadores, consolidada em duas categorias:

1. Ensino fundamental completo ou menos;

2. Ensino médio ou superior;

Escolaridade do paciente, consolidada em duas categorias:

1. Ensino fundamental completo ou menos;

2. Ensino médio ou superior;

Cidade de moradia, consolidada em duas categorias:

1. Município de Campinas;

2. Outros municípios;

Renda familiar mensal *per capita* em dólares;

Conhecimento do diagnóstico pelo paciente (sim ou não);

Estado de soropositividade do cuidador principal (sim ou não);

Uso de terapia antirretroviral pelo cuidador (sim ou não);

Atividade profissional do cuidador (sim ou não);

Uso de drogas ilícitas pelo cuidador (sim ou não);

Escore de qualidade de vida avaliado com a aplicação do questionário PEDSQL<sup>TM</sup> 4.0 (0 a 100);<sup>72</sup>

Orfandade em relação a pelo menos um dos pais biológicos (sim ou não);

Cuidador adotivo ou institucional (sim ou não);

Falta às consultas nos últimos 6 meses (sim ou não);

Prática de religião pelo cuidador (sim ou não);

Prática de religião pelo paciente (sim ou não);

Dificuldade de administração dos medicamentos pelo cuidador (sim ou não);

Pessoa responsável pela administração dos medicamentos (cuidador / outro ou paciente);

### **Clínicas, imunológicas e virológicas**

Gravidade clínica, de acordo com a classificação do CDC<sup>14</sup> adaptada pelo Ministério da Saúde<sup>17</sup>, consolidada da seguinte forma:

1. Categorias N, A e B

2. Categoria C;

Complexidade do esquema de terapia antirretroviral, definida da seguinte forma:

1. Esquema de baixa complexidade: 2 ITRNs ou 2 ITRNs + 1 ITRNN ou 2 ITRN + 1 IP;

2. Esquema de alta complexidade: 4 ou mais ARVs.

Número de esquemas prévios de terapia antirretroviral;

Uso de Inibidor de Protease (sim ou não)

Intolerância aos antirretrovirais (sim ou não)

Classificação imunológica, de acordo com a classificação do CDC<sup>14</sup> adaptada pelo Ministério da Saúde, <sup>17</sup> consolidada da seguinte forma:

1. Categorias 1 e 2

2. Categoria 3

Contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> de acordo com rotina do Laboratório de Pesquisa em Aids do HC - UNICAMP;

Imunodepressão, definida da seguinte forma:

Sim: contagem de LTCD4<sup>+</sup> < 500 / mm<sup>3</sup>;

Não: contagem de LTCD4<sup>+</sup> ≥ 500 / mm<sup>3</sup>;

Relação CD4 / CD8, definida da seguinte forma:

Normal: ≥ 1;

Invertida: < 1;

Carga Viral, em cópias por mL, de acordo com rotina do Laboratório de Pesquisa em Aids do HC - UNICAMP;

Controle virológico, definido da seguinte forma:

Controlado: < 50 cópias / mL;

Não Controlado: ≥ 50 cópias / mL;

Resistência aos antirretrovirais, de acordo com resultados de Genotipagem do HIV em pacientes com falha de controle virológico, definida da seguinte forma:

Número de classes (0 a 4);

Número de ITRNs (0 a 6);

Número de IPs (0 a 8);

Número total de ARVs (0 a 16)

#### **4.7. ANÁLISE DOS RESULTADOS**

Os questionários apresentam um manual de instruções para a contagem dos pontos e os dados foram armazenados em base de dados do programa de computador SPSS, para Windows, versão 7.5.1 (SPSS Inc., Chicago, IL; EUA). A análise dos resultados também foi realizada através do mesmo programa. Na análise estatística foram utilizados os testes de McNemar, para diferenças entre proporções de dados pareados, Mann-Whitney, para associação entre variáveis contínuas e categorias, e o Coeficiente de Correlação de Spearman ( $r_s$ ), para associação entre variáveis contínuas. Os testes não paramétricos foram escolhidos pelo fato de um número significativo de variáveis apresentar distribuição não-normal. Associações foram consideradas significativas com  $p \leq 0,05$ . O risco foi avaliado por meio de “Odds Ratios” e intervalos de confiança para 95% das amostras.

Também consideramos importante a realização da análise multivariada, complementando os resultados, devido ao grande número de variáveis independentes, com a possibilidade de fatores de confundimento. Os dados foram processados com o software SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Avaliou-se a associação entre as variáveis qualitativas pelo teste do qui-quadrado. Os valores de OR bruto e respectivos IC95% foram determinados por Regressão Logística Univariada, método ENTER. Os

valores de “*Odds Ratio*” ajustados e IC95% foram obtidos por Regressão Logística Multivariada, método forward Wald, com *p* de inclusão de 0,05 e de exclusão de 0,10.

#### **4.8. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, por meio do parecer 711/2008, de 23 de setembro de 2008 (anexo 7).

## **5. RESULTADOS**

Todos os pacientes com idades entre 8 e 19 anos acompanhados no Serviço de Imunodeficiência Pediátrica do HC – UNICAMP, num total de 129, foram selecionados para participar do estudo. Deste total, tivemos 8 recusas em participar das entrevistas, 8 pacientes sem indicação de tratamento antirretroviral, e 1 entrevista não realizada por falta de condições de saúde do cuidador. Cinco pacientes que haviam perdido o seguimento foram resgatados após contato pela equipe. Deste grupo, apenas 1 deles preencheu todos os critérios de inclusão. Um total de 108 díades (paciente / cuidador) foi entrevistado.

### 3.1. Características gerais da população de estudo

As principais características clínicas e demográficas da população estudada estão descritas na tabela 1.

**Tabela 1. Características clínicas e demográficas da população de estudo**

<b>Características</b>	<b>Valores</b>
Sexo *	60(55,5%) masculino; 48(44,5%) feminino
Idade em anos †	13,22(7,9 - 19,6)
Escore de classificação sócio-econômica, padronizado pela ABEP*	A+B = 25(23,1%) C+D = 83(76,9%)
Escolaridade dos pais ou cuidadores*	Ensino fundamental completo ou menos = 78 (72,2%) Ensino Médio ou superior = 30 (27,8%)
Escolaridade do paciente*	Ensino fundamental completo ou menos = 84(77,8%) Ensino Médio ou Superior = 24(22,2%)
Cidade de Moradia*	Município de Campinas = 48 (44,4%) Outros Municípios = 60 (55,6%)

**Tabela 1. Características clínicas e demográficas da população de estudo (continuação)**

<b>Características</b>	<b>Valores</b>
Renda familiar mensal <i>per capita</i> em dólares <sup>†</sup>	185,18 (11,11 – 1.296,27)
Conhecimento do diagnóstico pelo paciente*	65 (60,2%)
Estado de soropositividade do cuidador principal*	57 (52,8%)
Uso de TARV pelo cuidador*	52(48,1%)
Atividade Profissional do cuidador*	52(48,1%)
Uso de drogas ilícitas pelo cuidador*	1(0,9%)
Escore de qualidade de vida avaliado com a aplicação do questionário PedsQL 4.0 – cuidador †	85,8(9,78 – 98,9)
Escore de qualidade de vida avaliado com a aplicação do questionário PedsQL 4.0 – paciente †	84,7(34,7 – 100)
Orfandade em relação a pelo menos um dos pais biológicos*	61(56,5%)
Cuidador adotivo ou institucional*	44(40,7%)
Falta às consultas nos últimos 6 meses*	1 ou mais=32(29,6%)
Prática de religião pelo cuidador*	60(55,6%)
Prática de religião pelo paciente*	59(54,6%)
Dificuldade de administração dos medicamentos pelo cuidador*	19(17,6%)
Quem administra os medicamentos*	Cuidador/outro = 76(70,4%)
Gravidade clínica e imunológica, de acordo com a classificação do CDC adaptada pelo MS - 1994*‡	N, A, B = 77(71,3%)
	C = 31(28,7%)
Complexidade do esquema de TARV*§	Baixa complexidade (menos de 4 ARVs) = 72(66,7%)
	Alta complexidade: 4 ou mais ARVs = 36(33,3%)
Número de esquemas prévios de terapia antirretroviral*	4 ou mais = 59(54,6%)
	Menos de 4 = 49(45,4%)
Uso de inibidor de protease*	66(61,1%)
Intolerância à medicação*	19(17,6%)
Contagem de linfócitos TCD4+ Imunodepressão < 500 / mm <sup>3</sup> *	24(22,2%)
Relação CD4/CD8 (Normal: ≥ 1; Invertida: < 1) *	Normal = 22(20,4%)

**Tabela 1. Características clínicas e demográficas da população de estudo (continuação)**

<b>Características</b>	<b>Valores</b>
Carga Viral em cópias por ml (Controlado: < 50 cópias / mL; Não Controlado: ≥ 50 cópias / mL) *	54(50%)
Resistência aos antirretrovirais (34 genotipagens)	Classes: 3,5 (0 – 4) ITRNs: 5,5 (0 – 6) ITRNNs: 2 (0 – 2) IPs: 3,5 (0 – 8) Total de ARVs: 10 (0 – 16)

\*Proporções

† Mediana e extremos

‡Centers for Disease Control and Prevention / Ministério da Saúde

§TARV – terapia antirretroviral; ITRN - inibidor da transcriptase reversa, análogo de nucleosídeo; ITRNN - inibidor da transcriptase reversa, não análogo de nucleosídeo; IP – inibidor da protease

### 3.2. Avaliação da prevalência e dos fatores associados à não-adesão

A prevalência de não-adesão foi de 15,8% (auto-relato 24 horas), 27,8% (auto-relato de 7 dias) e 45,4% segundo os registros do SICLOM. Os resultados estatisticamente significativos resultantes da análise univariada da avaliação dos fatores associados à adesão estão sumarizados na tabela 2.

A prevalência de não-adesão variou entre 11,1% (pacientes não aderentes por 3 instrumentos), 15,8% (auto-relato de 24 horas), 27,8% (auto-relato semanal), 45,4% (RDF) e 56,3% (ao menos um dos 3 desfechos). Os dados estão representados graficamente na figura 1, abaixo.

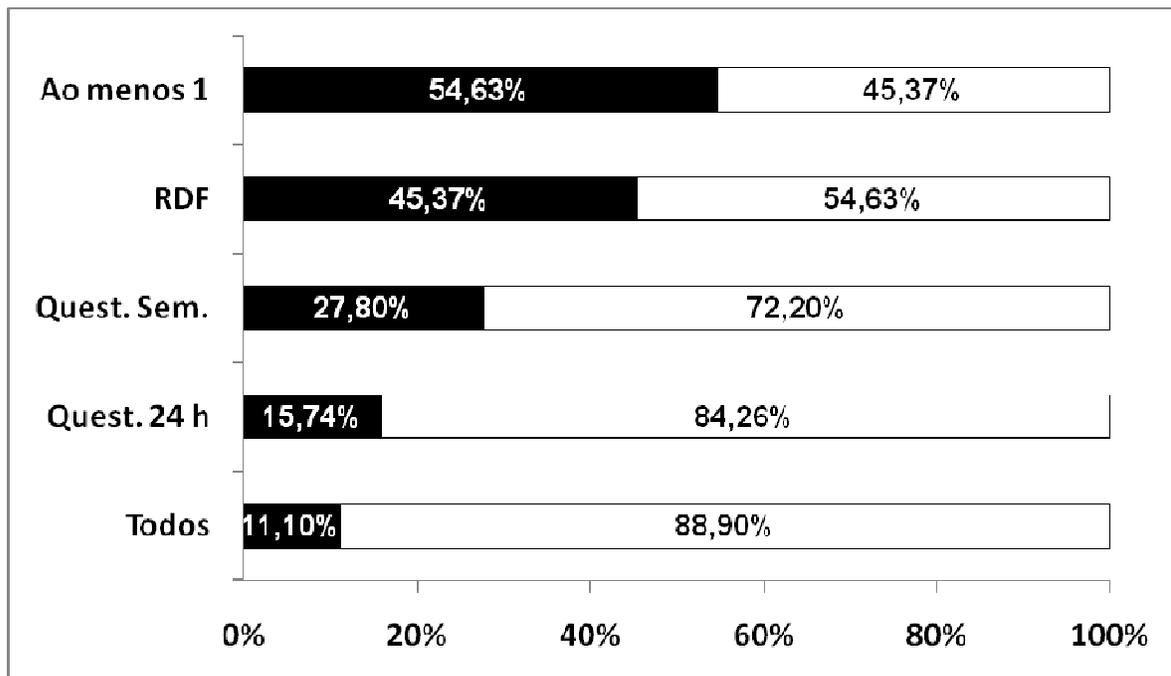


Figura 1. Prevalência de não-adesão (barras pretas) à TARV de acordo com a combinação de instrumentos de avaliação.

**Tabela 2a. Avaliação de fatores associados a não-adesão usando diferentes métodos (resultados significativos) – variáveis categóricas**

Variáveis independentes	Variáveis dependentes		
	Adesão 24 horas (“Odds Ratio”; IC95%)	Adesão Semanal (“Odds Ratio”; IC95%)	Adesão – RDF (“Odds Ratio”; IC95%)
Dificuldade de administração	OR = 9,11 (IC95% = 2,87 – 28,98) 52,94% não aderentes 10,98% aderentes	OR = 2,91 (IC95% = 1,05 - 8,12) 30% não aderentes 12,8 % aderentes	OR = 3,19 (IC95% = 1,11 – 9,17) 26,53% não aderentes 10,16% aderentes
Falha de Controle Viroológico (>50 cópias/ml)			OR = 3,70 (IC95% = 1,67 – 8,33) 32,65% não aderentes 64,40% aderentes
Administração dos ARV pelo paciente		OR = 3,59 (IC95% = 1,47 – 8,78) 50% não aderentes 21,8% aderentes	OR = 2,70 (IC95% = 1,15 – 6,33) 40,81% não aderentes 20,33% aderentes
Cuidador com menor escolaridade		OR = 3,25 (IC95% = 1,03 – 10,30) 86,66% não aderentes 66,7% aderentes	
Escolaridade do paciente**		OR = 3,70 (IC95% = 1,41 – 0,70) 40% não aderentes 16% aderentes	

**Tabela 2a. Avaliação de fatores associados a não-adesão usando diferentes métodos (resultados significativos) – variáveis categóricas (continuação):**

Variáveis independentes	Variáveis dependentes		
	Adesão 24 horas (“Odds Ratio”; IC95%)	Adesão Semanal (“Odds Ratio”; IC95%)	Adesão – RDF (“Odds Ratio”; IC95%)
Falta a consulta nos últimos 6 meses			OR = 3,27 (IC95% = 1,38 – 7,78) 42,85% não aderentes 18,64% aderentes
Paciente não praticante de religião	OR = 2,76 (IC95% = 0,92 – 8,32) 62,5% não aderentes 37,6% aderentes		OR = 2,47 (IC95% = 1,10 – 5,57) 53,19% não aderentes 31,48% aderentes
Cuidador empregado			OR = 2,27 (IC95% = 1,05 – 4,92) 59,18% dos não aderentes 38,98% dos aderentes
Cuidador não praticante de religião			OR = 3,19 (IC95% = 1,36 – 7,50) 52,17% dos não aderentes 25,49% dos aderentes
Intolerância aos ARV	OR = 4,61 (IC95% = 1,47 – 14,42) 41,2% não aderentes 13,2% aderentes		

||Odds Ratio e Intervalo de confiança para 95%.

\*\* Maior que 8 anos

**Tabela 2b. Avaliação de fatores associados a não-adesão usando diferentes métodos (resultados significativos) – variáveis contínuas**

	Variáveis dependentes		
	Adesão 24 horas†	Adesão Semanal†	Adesão – farmácia†
<b>Variáveis independentes</b>			
Idade do paciente (anos)		13,94 vs 12,94, ( $p = 0,03$ )	
Renda <i>per capita</i> (dólares)	137,91 vs 208,33 ( $p=0,016$ )	131,67 vs 201,39 ( $p = 0,009$ )	222,22 vs 166,67 ( $p = 0,014$ )
Resistência – ITRN (0 – 6)	6 vs 1 ( $p = 0,026$ )		

†Medianas, extremos,  $p$  (Mann-Whitney)

Os resultados da análise multivariada avaliando a associação entre variáveis independentes e os diferentes desfechos de não-adesão estão sumarizados na tabela 3.

**Tabela 3. Análise comparativa dos diferentes instrumentos de avaliação da adesão**

Fatores de Risco	Adesão 24 horas		Adesão semanal		Adesão farmácia	
	“Odds Ratio”	IC95%	“Odds Ratio”	IC95%	“Odds Ratio”	IC95%
Intolerância à medicação	9,11	2,87-28,98				
Dificuldade em dar a medicação			2,91	1,05-8,12		
Administração de medicamentos pelo paciente			3,59	1,47-8,78		
Nível Social (C+D)			3,54	0,97-2,85		
Carga Viral $\geq 50$ cópias / <i>ML</i>					3,73	1,68 – 8,31
Cuidador não praticante de religião					3,19	1,36 - 7,50

Resultados

Fatores de Risco	Adesão 24 horas		Adesão semanal		Adesão farmácia	
	<i>“Odds Ratio”</i>	IC95%	<i>“Odds Ratio”</i>	IC95%	<i>“Odds Ratio”</i>	IC95%
Paciente com 1 ou mais faltas nos últimos 6 meses					3,27	1,38 - 7,78

As proporções de adesão entre as categorias “adesão nas últimas 24 horas” e “adesão na última semana” mostraram-se significativamente diferentes entre si ( $p = 0,004$ ) e com a proporção determinada pelo RDF ( $p < 0,001$  e  $p = 0,003$ , respectivamente).

Categorias de adesão obtidas através dos questionários mostraram boa especificidade e valores preditivos positivos, porém baixa sensibilidade, como mostra a tabela 4.

**Tabela 4. Comparação da acurácia das adesões 24 horas e semanal, usando a retirada da farmácia como padrão.**

	Auto-relato 24 horas	Auto-relato 7 dias
Valor preditivo positivo	82%	70%
Valor preditivo negativo	38%	64%
Sensibilidade	29%	43%
Especificidade	95%	85%

### **3.3. Avaliação da auto-eficácia e de sua associação com variáveis independentes**

A escala de auto-eficácia apresentou mediana de 95,2 (mínimo = 11,9; máximo = 100).

Os resultados da análise estatística avaliando a associação entre variáveis independentes e os escores de auto-eficácia estão sumarizados na tabela 5.

**Tabela 5. Fatores Associados a não-adesão de acordo com os escores da auto-eficácia.**

Variáveis independentes	Escore de Auto-Eficácia†
<b>Dificuldade de administração</b>	78,5(11,9 - 100) Sim vs 95,2(47,6 - 100) Não; ( $p = 0,001$ )++
<b>Controle Viroológico (&gt;50 cópias/ml)</b>	100(47,6 - 100) Não controlada vs 90,4(11,9 - 100) Controlada; ( $p = 0,001$ )
<b>Relação CD4/CD8</b>	$r_s, \# = 0,220$ ( $p = 0,025$ )
<b>Administração dos ARV pelo paciente</b>	89,8(19 - 100) paciente vs 95,2(11,9 - 100) cuidador; ( $p = 0,05$ )
<b>Renda per capita (dólares)</b>	$r_s = 0,32$ ( $p = 0,001$ )
<b>Falta a consulta nos últimos 6 meses</b>	86,3(11,9 - 100) Sim vs 95,2(47,6 - 100) Não; ( $p < 0,001$ )
<b>Categoria clínica N, A ou B</b>	90,5(11,9 - 100) N, A ou B vs 100(19 - 100) C; ( $p = 0,018$ )
<b>PedsQI (paciente)§§</b>	$r_s = 0,265$ , ( $p = 0,007$ )
<b>Paciente não praticante de religião</b>	90,4(11,9 - 100) não praticante vs 95,2 (35,7 - 100) praticante; ( $p = 0,037$ )
<b>Orfandade</b>	96,4(19 - 100) Sim vs 92,8(11,9 - 100) Não ( $p = 0,05$ )
<b>Intolerância aos ARV</b>	80,9(11,9 - 100) Sim vs 95,2(38 - 100) Não ( $p = 0,043$ )
<b>Resistência – classes (0 – 4)</b>	$r_s = 0,583$ ( $p < 0,001$ )
<b>Resistência – ITRN (0 – 6)</b>	$r_s = 0,44$ ( $p = 0,009$ )

† Mediana, extremos,  $p$

++Teste de Mann-Whitney

## Coeficiente de Correlação de Spearman

§§ Pediatric Quality of Life Inventory, módulo de aspecto emocional<sup>73</sup>

### 3.4. Avaliação da associação entre o escore de auto-eficácia e os instrumentos de avaliação da prevalência de adesão.

Os escores de auto-eficácia mostraram significativa associação com todas as categorias de adesão, como mostra a tabela 6.

**Tabela 6. Associação entre os escores da escala de auto-eficácia e indicadores categóricos**

	Escala de auto-eficácia		
	Não-adesão %; mediana (extremos)	Adesão%; mediana (extremos)	<i>P</i> <sup>++</sup>
Auto-relato – 24 hs	15,8%; 80,9(11,9-100)	84,2%; 95,2 (57,1-100)	<i>p</i> <0,001
Auto-relato – 7 dias	27,8%; 86,9(11,9-100)	72,2%; 97,6(47,6-100)	<i>p</i> <0,001
Adesão farmácia	45,4%; 89,2(11,9-100)	54,6%; 97,6(35,7-100)	<i>p</i> =0,001

<sup>++</sup>Teste de Mann-Whitney



## 6. DISCUSSÃO

A análise do registro de dispensação da farmácia (RDF), na população estudada, demonstrou ser este um instrumento capaz de detectar maior prevalência de falha de adesão à TARV (45,4%), quando comparado ao auto-relato (15,8% para o recordatório de 24 horas e 27,8% para o recordatório de 7 dias). A menor prevalência foi observada ao se caracterizar simultaneamente não-aderentes pelos três instrumentos (11,1%) e a maior ao se considerar a não-aderência em ao menos um dos três (56,3%). Em nosso conhecimento, trata-se do primeiro estudo a realizar tal comparação na América Latina. Vários estudos pediátricos têm demonstrado, de forma semelhante, a utilidade da análise da RDF como indicador de adesão à TARV, destacando sua associação direta com o controle da replicação viral, tanto em países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento.<sup>42, 47, 62, 76, 77</sup>

A utilidade da análise do RDF também foi enfatizada por Grossberg, Zhang, & Gross,<sup>44</sup> em estudo em adultos nos EUA, que observaram maior sensibilidade e melhor associação à resposta virológica do RDF, quando comparado ao auto-relato. Bisson et al.,<sup>78</sup> e Rougemont, Stoll, Elia, & Ngang,<sup>79</sup> também com adultos, demonstraram ser o RDF mais sensível do que a contagem de LTCD4<sup>+</sup> como preditor de falha virológica. Contrariamente, Acri et al.,<sup>48</sup> relatam baixa correlação entre a MED e o RDF, em um estudo em adultos. No entanto, os próprios autores ressaltam que os dados de RDF neste relato foram obtidos retrospectivamente de farmácias comerciais, e não de um RDF centralizado.

Em revisão recente, Bangsberg<sup>36</sup> destaca a praticidade do uso do RDF, com as vantagens de não depender de dispositivos caros, e também, em relação ao auto-relato, de não depender da colaboração do paciente. As características de tal registro de farmácia em nosso meio, com a distribuição universal de antirretrovirais, centralização da distribuição com proximidade física da área de atendimento, provimentos limitados a 30 dias e o controle informatizado, tornam este procedimento, bastante simples, uma forma prática e viável de controle de adesão. Devido a tais características, o procedimento foi recomendado pelo Programa Nacional de DST / Aids.<sup>17</sup>

Os resultados da RDF em estudos em adultos no Brasil destacam também a alta prevalência da não-adesão à TARV em nossa população. Estudos longitudinais em

coortes adultas identificaram uma proporção de 47,5% de retiradas irregulares em 6 meses (78) e 57,9% em um ano.<sup>33</sup> Em ambos os estudos, o RDF mostrou ser um instrumento mais sensível que o auto-relato. Em população pediátrica brasileira, Wachholz & Ferreira,<sup>52</sup> identificaram uma prevalência total de 49,5% de falha de adesão, utilizando uma combinação de auto-relato e RDF, porém sem comparar os resultados destes instrumentos.

Revisões sistemáticas de estudos pediátricos internacionais relatam uma variabilidade da prevalência de adesão entre 49% e 100%, com 76% dos estudos relatando adesão acima de 75%, com tendência a maior adesão em países em desenvolvimento.<sup>62, 77</sup>

Nossos resultados de auto-relato nas 24 horas anteriores à entrevista são semelhantes aos relatados por Reddington et al.,<sup>29</sup> que constataram uma taxa de não-adesão de 17% em um estudo pediátrico. Na adesão medida por meio do auto-relato sobre a tomada das medicações na semana anterior à entrevista, tivemos uma aproximação com os resultados de Gibb et al.,<sup>82</sup> que encontraram uma porcentagem de 26% de crianças não-aderentes.

Também de forma muito próxima aos nossos resultados, Allison et al.<sup>83</sup> e Farley et al.<sup>84</sup> para o recordatório de 3 dias, em entrevistas com o cuidador e paciente respectivamente, encontraram taxa de não-adesão de 13% em estudos com crianças e adolescentes. Resultados semelhantes foram encontrados por Williams et al.,<sup>54</sup> que identificaram uma proporção de 16% de crianças e adolescentes não aderentes nos 3 dias que antecederam a entrevista, em uma população de 2088 pacientes avaliados. Nabukeera-Barungi et al.,<sup>50</sup> em um estudo transversal de 170 crianças com idades entre 2 e 18 anos, apresentaram como resultado do auto relato de 3 dias, 10,6% de não aderentes.

Em relação à prevalência, alguns relatos apresentam resultados contrastantes com aqueles observados neste estudo. Marhefka et al.<sup>85</sup> também avaliaram as 24 horas anteriores à entrevista, e encontraram somente 7% de crianças não aderentes. Na comparação do auto-relato da criança com o do cuidador, Dolezal et al.<sup>86</sup> identificaram

maior prevalência de não-adesão, de 46% para o recordatório de 2 dias e 44% para o recordatório de 7 dias.

Os fatores associados à não-adesão ao tratamento em crianças e adolescentes também são variados, podendo interagir de forma complexa. Tais particularidades reforçam a importância de métodos complementares para identificá-las. Vreeman, et.al.<sup>62</sup> em uma revisão sistemática incluindo 17 relatos, destacam o fato de que as estimativas de adesão tendem a ser mais altas quando se utilizam apenas questionários. Medidas complementares, como uso de RDF e medidas de níveis séricos de antirretrovirais tenderam a mostrar prevalências de não-adesão mais altas. Diante de casuísticas como esta e dos resultados do presente trabalho, observa-se que além da importância de utilizar métodos que se complementem, é fundamental adaptar as medidas de acordo com as características de funcionamento do serviço, para um melhor acompanhamento do estado real dos pacientes.

A avaliação de acurácia do auto-relato, usando o RDF como padrão, mostrou baixa sensibilidade para os métodos de auto-relato (29% para o recordatório de 24 horas e 43% para o recordatório de 7 dias). A baixa sensibilidade da estimativa de adesão com o uso de questionários, quando comparada ao RDF, tem confirmação na literatura em estudos pediátricos com cenários semelhantes. Davies et al.,<sup>41</sup> em uma coorte pediátrica na África do Sul, observaram uma sensibilidade de 31,8% da avaliação por questionários, quando comparada à contagem de medicamentos retornados como padrão. Nabukeera-Barungi et al.,<sup>50</sup> em uma coorte pediátrica em Uganda, observaram uma sensibilidade de 19%, ao comparar o auto-relato com a contagem de medicamentos no domicílio, em visitas não anunciadas, como padrão. Farley et al.,<sup>47</sup> em estudo de coorte prospectiva nos EUA, observaram que a contagem de medicamentos mostrou associação com a carga viral, ao contrário das porcentagens de adesão provenientes de auto-relato, que, no entanto, foi bastante sensível em identificar fatores associados à dificuldade de adesão. Os mesmos autores, em outro relato, demonstraram que a combinação de MED com RDF mostrou a melhor associação com o controle da replicação viral, enquanto o auto-relato pelo cuidador não esteve associado a este desfecho.<sup>84</sup> Concluímos que o auto-relato se trata de método simples e acessível na prática diária, útil para identificar fatores de risco de falha de adesão, porém suscetível a

erros dependentes da capacidade do paciente ou cuidador em recordar eventos, e influenciável por seu receio em relação ao julgamento do profissional.<sup>87, 88</sup> Mesmo com as deficiências citadas acima, o auto-relato pode mostrar-se superior à estimativa de adesão pelo profissional de saúde, como demonstrado por Walshe et al.<sup>43</sup>

Com o objetivo de identificar não apenas a prevalência de falhas de adesão, mas também os fatores de risco associados, possibilitando bases para uma intervenção bem-sucedida, observa-se na literatura uma tendência a recomendar a combinação de métodos, como utilizado em nosso estudo. Os resultados de vários estudos, com cenários diferentes, reforçam tais recomendações.<sup>50, 89</sup> Destacam-se os dados obtidos por Llabre et al.<sup>63</sup> que, em estudo longitudinal, utilizaram diferentes métodos de medida de adesão (auto-relatos e dosagem sérica de drogas), em múltiplas ocasiões. Consistentemente, o uso de ao menos dois métodos apresentou associação significativa com o controle da replicação viral.

Na análise dos fatores associados à não-adesão, destacamos a dificuldade de administração da medicação pelo cuidador e a situação sócio-econômica, que apresentaram associação significativa com todos os métodos de investigação. Outros estudos também verificaram esta associação, mas em nenhum deles o fator de risco foi comparado a mais de um método de avaliação.

A dificuldade de administração da medicação foi relatada como fator associado por Allison, et al.,<sup>83</sup> em um estudo por meio de entrevistas ao cuidador. Tal achado mostrou associação com maior carga viral. Em contrapartida com o presente estudo, Biadgilign S. et al.<sup>90</sup> verificaram que 97,4% dos participantes tinham atitudes favoráveis em relação a administração dos medicamentos antirretrovirais, apesar de 22,3% relatarem dificuldades específicas como: crianças cuspiendo a medicação, resistência e recusa, necessidade de administração de diversos medicamentos, e a mistura dos mesmos.

Apesar da presente análise revelar a administração da medicação realizada pelo próprio paciente como fator de risco para falhas na adesão, não há indícios na literatura que tenham abordado diretamente esta importante associação. Situação análoga, no entanto, é relatada por Williams et al.,<sup>54</sup> que identificaram melhor adesão em situações

de cuidado fornecido por cuidadores sem vínculo biológico, ou em casos de sistemas de suporte social para lembrança dos horários de doses (geralmente por adolescentes em situações semelhantes). Em nossa interpretação, delegar ao adolescente o próprio cuidado em situações de doença crônica, sem estrita supervisão, pode constituir uma carga excessiva de responsabilidade. Os jovens nesta fase estão enfrentando as dificuldades próprias do processo de maturação emocional, além da possibilidade de vivenciarem problemas de saúde mental, relacionados aos estigmas psicossociais associados ao contexto da vivência com HIV/Aids. A importância de tais fatores psicossociais tem sido destacada na literatura sobre adesão em pediatria.<sup>31</sup>

Nosso estudo revelou a importância desta supervisão na associação significativa entre auto-eficácia e orfandade. Vreeman et.al.<sup>62</sup> encontraram, em estudo retrospectivo no Quênia, maior risco de má adesão à TARV em crianças com ambos os pais mortos. Diferente do que foi observado no parágrafo acima, Safreed-Harmon et.al.<sup>91</sup> não encontraram diferença significativa entre as crianças com ambos os pais vivos e nenhum dos pais vivos.

Pacientes com o apoio da família apresentaram probabilidade significativamente maior de serem aderentes, concluíram Frediksen-Goldsen K.I. et.al.<sup>92</sup> em seu estudo na China, analisando o papel do cuidador familiar na promoção da adesão à TARV. Ainda avaliando a importância da presença de responsáveis, que compartilhem ou coordenem os cuidados do tratamento, nosso estudo demonstrou associação entre o fato do cuidador estar empregado faz parte dos fatores de risco para não-adesão ao tratamento. Cuidadores que exercem uma atividade profissional fora de casa possivelmente apresentam menores condições de supervisionar o tratamento das crianças e adolescentes.

A participação efetiva do cuidador na vida destes pacientes afeta até mesmo a qualidade de vida desta população. Um achado interessante em uma análise sobre qualidade de vida das crianças com HIV foi de que, a pontuação do escore PedsQL na saúde psicossocial e o desempenho escolar dos pacientes avaliados mostraram associação direta com o tempo dedicado pelos cuidadores.<sup>93</sup>

No presente estudo também houve a preocupação em avaliar a qualidade de vida das crianças e adolescentes, tanto na perspectiva delas mesmas como do cuidador responsável. Sob o enfoque do próprio paciente destacamos a questão emocional como grande risco para justificar falhas na adesão ao tratamento. Wang, et.al.<sup>94</sup> em um estudo com adultos na China encontraram associação entre não-adesão e limitações por problemas emocionais, além das dificuldades físicas. Já Bajunirwe, et.al.<sup>95</sup> também em um estudo com adultos, encontraram associação significativa entre suporte social, saúde física e mental.

Em nosso estudo, visando explorar a associação entre qualidade de vida e fatores associados à adesão, encontramos correlação significativa entre o escore PedsQL total e a escala de auto-eficácia. Em um estudo explorando os principais fatores de saúde associados à qualidade de vida de crianças vivendo em famílias afetadas pela Aids na China, Xu,T. et.al.<sup>93</sup> encontraram escores significativamente menores de pontuação total, funcionamento psicossocial, emocional e escolar nos pacientes infectados, em relação ao grupo-controle.

Observamos que as características sócio-econômicas demonstraram associação ao risco de não-adesão, tanto em relação à renda per capita como em relação à classe social por avaliação de poder aquisitivo. Crianças e adolescentes pertencentes a famílias com menor renda apresentaram menor prevalência de adesão. Ao categorizarmos os estratos socioeconômicos, o pertencimento às classes C ou D emergiu de forma significativa na análise multivariada, mesmo não tendo sido revelado na análise univariada. Cupsa et al.<sup>96</sup> também verificaram esta associação em seu estudo com 325 pacientes pediátricos na Romênia. Estes autores identificaram, como fatores associados à não-adesão, baixa renda familiar e famílias com baixa renda e também baixo nível educacional da mãe ou cuidador(a). Neste sentido, Williams, et.al.<sup>54</sup> ressaltam que pacientes com experiências de estresse financeiro recente ou alteração na estrutura familiar tinham aumentadas as probabilidades de não-adesão. O contrário foi descrito por Haberer et.al.,<sup>60</sup> em um estudo para verificar a adesão entre 96 crianças infectadas pelo HIV. Crianças de famílias com menos recursos financeiros apresentaram melhor adesão do que aqueles com rendimentos mais elevados. O autor conclui que

possivelmente, nesta população existe um maior apoio social no cenário de maior pobreza. Em nossa avaliação, tanto a renda familiar como a menor escolaridade do cuidador atuam como fatores de estresse social, com potenciais repercussões sobre o ambiente da criança e do adolescente. Adicionalmente, a menor escolaridade do cuidador pode estar associada a crenças pessoais ou comunitárias com o potencial de influenciar negativamente a adesão.

A maioria deles revelou professar uma religião, mas não a praticar regularmente. O grupo de pacientes e cuidadores não praticantes de religião apresentou prevalências significativamente inferiores de adesão. Nossos resultados vão ao encontro dos verificados por Park, James and Nachman,<sup>97</sup> que analisaram os padrões de adesão à TARV em relação às crenças religiosas em uma população de adolescentes infectados. Indivíduos com excelente adesão tinham significativamente maiores escores de crenças religiosas do que aqueles que tiveram baixa adesão. Os autores também avaliaram a associação entre adesão, práticas religiosas e depressão, não encontrando associação. Parsons et.al.,<sup>98</sup> em estudo realizado em uma coorte adulta no sul dos Estados Unidos, reforçam a idéia de que as práticas religiosas regulares têm um efeito positivo sobre a adesão. No entanto, o mesmo estudo mostrou que determinadas crenças, como acreditar que a infecção por HIV é uma punição por pecados cometidos, mostraram associação significativa com falha de adesão. Especificamente sobre a prática do cuidador, não encontramos dados na literatura.

Outro aspecto de relevante, identificado em nosso e outros estudos, é a escolaridade do cuidador. No presente estudo, cuidadores com baixa escolaridade apresentaram maior risco de não-adesão ao tratamento, quando avaliados sobre a tomada da medicação na semana que antecedeu a entrevista. Resultados semelhantes foram encontrados em estudo norte-americano em adultos por Kalichman et.al.,<sup>51</sup> e na Romênia, em cuidadores, por Cupsa et al.<sup>96</sup> Murphy et.al.,<sup>99</sup> em um estudo com adolescentes, não encontraram associação significativa entre adesão e educação em saúde, idade, escolaridade, carga viral ou auto-eficácia.

A maior idade do paciente, como variável contínua, apresentou associação com falha de adesão, em nosso estudo. Outros estudos, em literatura internacional, citam principalmente a associação entre adolescência e não-adesão. Estudo retrospectivo para avaliação da adesão em crianças e adolescentes revelou que os adolescentes tiveram significativamente menor probabilidade de atingir carga viral indetectável do que as crianças menores de 13 anos.<sup>42</sup> Tal associação, com grupos etários específicos que caracterizassem adolescência, não foi observada em nosso estudo. Resultados semelhantes aos de Khan et al.<sup>42</sup> também são apresentados em coortes pediátricas por Mellins et al.<sup>100</sup> e Williams et al.<sup>54</sup> Haberer, et.al<sup>60</sup> também constataram que crianças mais velhas freqüentemente apresentam menor adesão do que crianças mais novas e adultos.

A falta às consultas é um aspecto pouco relatado nos estudos. A população estudada, em sua maioria, tem uma freqüência de consulta trimestral. Os faltosos apresentam maior risco de não conseguir seguir o tratamento adequadamente. Uma das questões que explica esta ocorrência é o fato dos pacientes precisarem da receita médica adquirida na consulta para a retirada do medicamento na farmácia. Vreeman et.al.<sup>62</sup> relatam que mais da metade das crianças avaliadas perderam pelo menos uma consulta mensal, mas não faz associação com a adesão ao tratamento.

A categoria clínica de crianças e adolescentes infectados apresentou associação com auto-eficácia. As crianças classificadas nas categorias N, A e B são as que apresentaram maiores risco de falha de adesão, enquanto que as mais graves tenderam a ser mais aderentes. Nossos resultados vão ao encontro dos relatados por Cupşa,<sup>96</sup> na Romênia, que identificou risco de menor adesão em crianças em fases menos avançadas da infecção. Contraditoriamente, Braitstein et.al.,<sup>101</sup> em uma coorte pediátrica no Quênia, observou que a categoria clínica B ou C foi um dos fatores de risco para a perda de seguimento. Em nossa avaliação, nos casos de menor gravidade clínica, menos sintomáticos, a percepção de menor gravidade da doença pode levar o paciente e/ou o cuidador a subestimarem a importância da TARV.

A intolerância aos antirretrovirais foi significativamente associada à menor adesão, de acordo com as medidas de avaliação de adesão nas 24 horas que antecederam a entrevista e auto-eficácia. Uma análise qualitativa com o objetivo de obter uma compreensão mais profunda dos fatores que interferem na adesão a TARV em uma população pediátrica no sul da Índia, descreveu alguns fatores relacionados com os medicamentos que interferem na adesão, mostrando resultados comparáveis. A dificuldade de adesão foi associada a efeitos colaterais, tamanho e regime dos comprimidos, a palatabilidade e sabor das formulações.<sup>68</sup>

No presente trabalho observou-se que os pacientes não aderentes no questionário de 24 horas apresentavam resistência a um número significativamente maior de ITRNs, e que o grupo não aderente na análise do RDF apresentava risco significativamente maior de falha virológica. Na literatura, há outros relatos demonstrando que pacientes com menor adesão tem maior risco de falha virológica e possível desenvolvimento de resistência viral.<sup>37,102</sup> A inconstância no seguimento diminui as opções de medicações, dificultando assim o sucesso do tratamento. Rougemont et al.<sup>79</sup> verificou que 38% dos não aderentes segundo o RDF apresentaram falha virológica terapêutica, enquanto 95% dos aderentes apresentaram supressão virológica.

O presente estudo encontrou associação significativa entre os níveis de adesão e a relação CD4/CD8, através da escala de auto-eficácia. Não encontramos nenhum trabalho que fizesse tal associação nem relatos sobre os níveis de CD8.

Muitos são os estudos em que a contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup><sup>46, 65, 79, 81, 95</sup> e o controle virológico<sup>35, 42, 44, 51, 54, 67, 76, 79, 83, 84, 85, 103</sup> demonstram associação com a adesão à TARV.

A carga viral, por ser um procedimento de análise clínica freqüente, de grande importância no controle da doença e seguimento do tratamento, aparece como dado importante na maioria dos estudos relacionados à TARV. Nosso estudo revelou associação direta significativa entre controle virológico e adesão ao tratamento, quando avaliada pelos dados da farmácia e escala de auto-eficácia. Resultados similares foram

apresentados por Fumaz, et. al.<sup>35</sup> onde pacientes com adesão acima de 90% apresentaram porcentagem significativamente maior de controle virológico.

Neste mesmo sentido, Farley et al.,<sup>84</sup> avaliando a adesão de crianças e adolescentes, encontraram associação entre adesão no último mês e melhor controle virológico. Williams et.al.,<sup>54</sup> também em um estudo pediátrico, demonstraram que o percentual de crianças com carga viral indetectável foi significativamente maior entre as crianças totalmente aderentes do que entre crianças não aderentes, sendo a carga viral média 10 vezes maior entre os não aderentes.

Em nossa avaliação, as associações com os controles virológico e imunológico insuficientes e a resistência viral, observadas em nosso estudo, representam as conseqüências da replicação viral persistente, com progressiva deterioração imunológica, e a pressão seletiva evolucionária, induzindo seleção de formas mutantes virais.

Dentre as variáveis relacionadas acima, a análise multivariada realizada no presente estudo detectou sete fatores de risco independentes para a não-adesão (dificuldade de administração da medicação pelo cuidador, medicação administrada pelo próprio paciente, classe socioeconômica mais baixa, ausência de controle virológico, cuidador não praticante de religião, faltas às consultas e intolerância à medicação). Neste sentido, uma atuação direcionada se torna fundamental, principalmente para auxiliar nas maiores dificuldades encontradas pelos pacientes e acompanhantes no tratamento. Com esta preocupação, Hazra<sup>23</sup> ressalta que fatores específicos em crianças e adolescentes representam desafios especiais. O papel assumido pela família/cuidador é crucial para o sucesso do tratamento, já que a adesão depende de sua efetiva participação. A complexidade da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes mostra o quanto são necessárias formulações adequadas e estudos farmacocinéticos, já que muitas das novas classes de medicamentos ainda não foram aprovadas para esta população. Os desafios ainda incluem toxicidade potencial pelo tratamento a longo prazo e baixa adesão relacionadas a alta carga e comprimidos e /ou barreiras psicossociais.

A escala de auto-eficácia, proposta por Leite et al.<sup>59</sup> e validada para uso pediátrico por Costa et al.,<sup>70</sup> apresenta potencial de identificação de situações potencialmente adversas à adesão à TARV. A associação encontrada, em nosso estudo, entre os escores determinados por ela e os desfechos definidos pelo auto-relato e pela RDF reforçam sua aplicabilidade clínica. Adicionalmente, destaca-se o fato de ter sido a escala de auto-eficácia o instrumento que detectou maior número de fatores associados à falha de adesão (tabela 5). Fumaz et al.,<sup>35</sup> identificaram, de forma semelhante, em um estudo de corte transversal em adultos, associação entre variáveis de auto-eficácia e categorias de adesão determinadas por auto-relato. Em nosso estudo, nos beneficiamos em empregar, pela primeira vez, uma escala validada em população pediátrica brasileira, embora internacionalmente haja outros exemplos de escalas de auto-eficácia validadas.<sup>104</sup>

Reconhecemos como principal limitação de nosso estudo o desenho de corte transversal, por sua suscetibilidade a fatores de confundimento. Concordamos, também, que nenhuma das medidas de adesão utilizadas é isenta de falhas. O uso de questionários em entrevistas envolve fatores subjetivos, como dificuldades de recordação e constrangimento do paciente ou cuidador, que podem temer o julgamento por parte dos profissionais de saúde.<sup>105</sup> A análise do RDF, que consideramos como instrumento preferencial, é também suscetível a erros. Não há como comprovar se o medicamento retirado foi efetivamente ingerido, nos horários certos, e se alcançou nível terapêutico. Há risco de superestimar as falhas de adesão, principalmente em abordagens de curto prazo, em caso de pacientes que tenham pequenos estoques domiciliares de medicamentos. Consideramos, no entanto, que a maior parte destas deficiências é superada, em nosso meio, pela centralização de dispensação e pelo controle informatizado das retiradas.

## 7. CONCLUSÃO

Concluimos que, na população estudada, observou-se alta prevalência de falha de adesão à TARV, com maior sensibilidade de detecção pela análise da retirada de medicamentos na farmácia. Adicionalmente, observou-se associação entre os escores de auto-eficácia e as categorias de adesão. Os instrumentos utilizados mostraram-se complementares na identificação de fatores de risco para a não-adesão.

Com o objetivo de eliminar variáveis de confundimento, sete fatores foram identificados como associados a dificuldade de adesão: intolerância à medicação, dificuldade de administração da medicação pelo cuidador, responsabilidade de administração medicação pelo próprio paciente, classe socioeconômica mais baixa, ausência de controle virológico, cuidador não praticante de religião e faltas às consultas.

## **8. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A falha de adesão pode resultar em consequências catastróficas para o paciente e para a comunidade. Em um cenário de acesso universal ao tratamento, como ocorre no Brasil, tal desfecho pode conduzir ao fracasso, em casos individuais, de uma iniciativa de saúde pública cujo mérito é internacionalmente reconhecido. Tais fatos ressaltam a importância de que a reflexão sobre tais resultados leve os serviços de saúde a adotarem uma atitude proativa, para a prevenção do descontrole da replicação viral e manutenção da qualidade de vida de nossos pacientes, que necessitarão de cuidados por toda a vida. Para alcançar este objetivo, sugerimos que os fatores de risco associados à não-adesão, identificados neste estudo, passem a ser rotineiramente considerados durante o acompanhamento dos pacientes e seus cuidadores, visando o planejamento de intervenções específicas. Devido à sensibilidade e praticidade, a verificação da adesão por meio do registro de dispensação de farmácia pelo SICLOM deve ser incluída na rotina de preparação da consulta de todos os pacientes em seguimento. Para o sucesso de tal estratégia, impõe-se a abordagem multidisciplinar, proporcionando o preparo da equipe de cuidado para a complexidade biopsicossocial do paciente, da família e da comunidade. Em nosso serviço, a realização deste estudo contribuiu em grande medida para a motivação da equipe, resultando em intensificação do acompanhamento multidisciplinar, em especial dos pacientes com maior vulnerabilidade.

## 9. REFERÊNCIAS

1. Basta, PC. As pestes do século XX: tuberculose e Aids no Brasil, uma história comparada. Cad. Saúde Pública. 2006; p.456-458. v.22.
2. Osborn JE. The past, present, and future of AIDS. JAMA. 2008 Aug 6; 300 (5):581-3.
3. Gottlieb MS, Schanker HM, Fan PT, Saxon A, Weisman JD. Epidemiologic notes and Reports. Pneumocystis Pneumonia. Los Angeles.1981 June; 30 (21); 1-3.
4. UNAIDS: Aids epidemic update, 2011. Disponível em <http://www.unaids.org/globalreport/>. Acesso em 27.06.2011.
5. UNAIDS: Aids epidemic Update. Disponível em <http://www.aids.gov.br/publicacao/aids-epidemic-update-2007-full-report-unaids>. Acesso em 27.06.2011.
6. Menezes Succi R C. Mother-to-child transmission of HIV in Brazil during the years 2000 and 2001: results of a multi-centric study. Cad. Saúde Pública. Rio de Janeiro, 2007; 23 Suppl 3: S379-89.
7. Centers for disease control and prevention. HIV surveillance reports. 2009. Disponível em: <http://www.cdc.gov/hiv/surveillance/resources/reports/2009report/>. Acesso em 11 de julho de 2011.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde – Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico Aids e DST. Brasília(DF). 2010. Ano VI- n°1-27<sup>a</sup> a 52<sup>a</sup> –semanas epidemiológicas – julho a dezembro de 2008. Ano VI-n°1-01<sup>a</sup> a 26<sup>a</sup>-semanas epidemiológicas – janeiro a julho de 2009.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde – Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico Aids e DST. Brasília(DF). 2010. Ano VII- n° 1 – 27<sup>a</sup> a 52<sup>a</sup> – semanas epidemiológicas – julho a dezembro de 2009. Ano VII – n°1 – 01<sup>a</sup> a 26<sup>a</sup> – semanas epidemiológicas – janeiro a junho de 2010.
10. Ramos AN, Matida LH, Hearst N, Heukelbach J. Aids in Brazilian children: history, surveillance, antiretroviral therapy and epidemiologic transition, 1984-2008. AIDS Patient

Care STDS. 2011 Apr; 25(4): 245-55.

11. Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet*. 2006 Aug 5; 368(9534): 489-504.

12. Weinberg GA, Siberry GK. Pediatric human immunodeficiency virus infection. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7<sup>th</sup> ed. London, Churchill Livingstone, pg. 1809-1832, 2009.

13. Dunn D; HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet*. 2003 Nov 15; 362 (9396): 1605-11.

14. Center for Disease Control. Revised Classification System for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children Less Than 13 Years of Age MMWR, 1994; 43(12):1-10.

15. Broder, S. The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV-1/Aids pandemic. *Antiviral Res*. 2010 Jan; 85(1):1-18.

16. Matida LH, Ramos Jr AN, Moncau JE, Marcopito LF, Marques HH, Succi RC, et al. AIDS by mother-to-child transmission: survival analysis of cases followed from 1983 to 2002 in different regions of Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2007; 23 Suppl 3:S435-44.

17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para Terapia Antirretroviral em Crianças e Adolescentes Infectados pelo HIV. Brasília (DF); 2009.

18. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST/Aids. Resposta mais. A experiência do programa brasileiro de Aids. Brasília (DF); 2008. Disponível em <http://www.aids.gov.br/publicacao/resposta-2008>. Acesso em 17.07.2011.

19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Área de Saúde do Adolescente e do Jovem. Marco Legal: Saúde, um direito de adolescentes. Brasília (DF); 2005. 60 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Disponível em

- [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/marco\\_legal.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/marco_legal.pdf). Acesso em 17.07.2011.
20. Aberastury A. Adolescência Normal: um enfoque psicanalítico. Tradução de Suzana Maria Garagoray Ballve. 10 ed. Porto Alegre: Artes Médicas. 1992; 92 p. título original: La adolescencia normal.
21. Winnicott DW. O Brincar e a realidade. Coleção Psicologia Psicanalítica. Imago. Rio de Janeiro, 1975.
22. Maakaroun MF, Souza RP, Cruz AR, et al. Tratado de adolescência: Um estudo multidisciplinar. Rio de Janeiro: Cultura Médica. 1991; 101p.
23. Hazra R, Siberry GK, Mofenson LM. Growing up with HIV: children, adolescents, and young adults with perinatally acquired HIV infection. *Annu Rev Med*. 2010; 61: 169-85.
24. Gir E, Vaichulonis CG, de Oliveira MD. Adhesion to anti-retroviral therapy by individuals with HIV/AIDS seen at na institution in the interior of São Paulo. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2005 Sep-Oct; 13(5): 634-41.
25. Steele RG, Grauer D. Adherence to antiretroviral therapy for pediatric HIV infection: review of the literature and recommendations for research. *Clin Child Fam Psychol Ver*. 2003 Mar; 6(1): 17-30.
26. Dicionário Michaelis de língua portuguesa (on-line). Disponível em : <http://michaelis.uol.com.br/moderno/portugues/index.php?lingua=portugues-portugues&palavra=adesão>. Acesso em 17.07.2011.
27. Stedman's medical dictionary (on-line). Disponível em [www.stedmans.com](http://www.stedmans.com). Acesso em 17.07.2011.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/Aids. Adesão aos anti-retrovirais. Manual para Profissionais de saúde. Brasília (DF). 2005. Disponível em [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dstAids\\_adesao\\_ms\\_2005.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dstAids_adesao_ms_2005.pdf). Acesso em 17.07.2011.

29. Reddington C, Cohen J, Baldillo A, Toye M, Smith D, Kneut C, et al. Adherence to medication regimens among children with human immune deficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Dec; 19 (12): 1148-53.
30. Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS. Adesão - Da teoria à prática. Experiências bem sucedidas no Estado de São Paulo/ organização de Joselita Maria Magalhães Caraciolo e Emi Shimma. São Paulo, 2007. Disponível em [http://www.crt.saude.sp.gov.br/resources/crt\\_Aids/pdfs/adesao.pdf](http://www.crt.saude.sp.gov.br/resources/crt_Aids/pdfs/adesao.pdf). Acesso em 17.07.2011.
31. Reisner SL, Mimiaga MJ, Skeer M, Perkovich B, Johnson CV, Safren SA. A review of HIV antiretroviral adherence and intervention studies among HIV-infected youth. *Top HIV Med*. 2009 Feb-Mar; 17(1): 14-25.
32. Helman CG. Cultura, saúde e doença. Tradução de Cláudia Buchweitz e Pedro M. Garcez. Porto Alegre: Artmed. 2009; 133p. 4 ed.
33. Esteban Gómez MJ, Escobar Rodríguez I, Vicario Zubizarreta MJ, Climente Pollán J, Herreros de Tejada A. Influence of antiretroviral therapy characteristics on pediatric patient adherence. *Fam Hosp*. 2004; 28(6 Suppl 1): 34-9.
34. Malee K, Williams P, Montepiedra G, McCabe M, Nichols S, Sirois PA, et al. Medication adherence in children and adolescents with HIV infection: associations with behavioral impairment. *AIDS Patient Care STDs*. 2011 Mar; 25(3): 191-200.
35. Fumaz CR, Muñoz-Moreno JA, Moltó J, Ferrer MJ, López-Blázquez R, Negredo E, et al. Sustained antiretroviral treatment adherence in Survivors of the pre HAART era – attitudes and beliefs. *AIDS Care*. 2008 Aug; 20(7): 796-805.
36. Bangsberg DR. Preventing HIV antiretroviral resistance through better monitoring of treatment adherence. *J Infect Dis*. 2008 May 15; 197 Suppl 3:S272-8.
37. Harrigan PR, Hogg RS, Dong WW, Yip B, Wynhoven B, Woodward J, et al. Predictors of HIV drug-resistance mutations in a large antiretroviral-naïve cohort initiating triple antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2005 Feb 1; 191(3): 339-47.

38. Kouanfack C, Laurent C, Peytavin G, Ciaffi, Ngolle M, Nkene YM, et al. Adherence to antiretroviral therapy assessed by drug level monitoring and self-report in cameroon. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Jun 1; 48(2): 216-9.
39. Brigido LFM, Rodrigues R, Casseb J, Oliveira D, Rossetti M, Menezes P, et al. Impact of Adherence to Antiretroviral Therapy in HIV-1–Infected Patients at a University Public Service in Brazil. *AIDS Patient Care STDS*. 2001; 15, 597-593.
40. Naar-king S, Frey M, Harris M, Arfken C. Measuring adherence to treatment of paediatric HIV/AIDS. *AIDS Care*. 2005 Apr; 17(3): 345-9.
41. Davies MA, Boulle A, Fakir T, Nuttall J, Eley B. Adherence to antiretroviral therapy in young children in Cape Town, South Africa, measured by medication return and caregiver self-report: a prospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2008 Sep 4; 8:34.
42. Khan M, Song X, Williams K, Bright K, Sill A, Rakhmanina N. Evaluating adherence to medication in children and adolescents with HIV. *Arch Dis Child*. 2009 Dec; 94(12): 970-3.
43. Walshe L, Saple DG, Mehta SH, Shah B, Bollinger RC, Gupta A. Physician estimate of antiretroviral adherence in India: poor correlation with patient self-report and viral load. *AIDS Patient Care STDS*. 2010 Mar; 24(3): 189 – 95.
44. Grossberg R., Zhang Y, Gross R. A time-to-prescription refill measure of antiretroviral adherence predicted changes in viral load in HIV. *J Clin Epidemiol*. 2004; 57, 1107–1110.
45. [Nachega JB](#), Hislop M, Dowdy DW, lo M, Omer SB, Regensberg L, et.al. Adherence to highly active antiretroviral therapy assessed by pharmacy claims predicts survival in HIV-infected South African adults. *J.Acquir Immune Defic.Syndr*. 2006 Sep; 43(1): 78-84.
46. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *.Ann Intern Med*. 2000 Jul 4; 133(1): 21-30.

47. Farley J, Hines S, Musk A, Ferrus S, Tepper V. Assessment of adherence to antiviral therapy in HIV-Infected children using the Medication Event Monitoring System, pharmacy refill, provider assessment, caregiver self-report, and appointment keeping. *J Acquir Immune Defic Syndr (JAIDS)*. 2003 Jun 1; 33(2): 211-8.
48. Acri T, TenHave TR, Chapman JC, Bogner HR, Gross R. Lack of Association between retrospectively collected pharmacy refill data and electronic drug monitoring of antiretroviral adherence. *AIDS Behav*. 2010 Aug; 14(4):748-54.
49. Grant E, Logie D, Masura M, Gorman D, Murray SA. Factors facilitating and challenging access and adherence to antiretroviral therapy in a township in the Zambian Copperbelt: a qualitative study. *AIDS Care*. 2008; 1155 – 1160.
50. Nabukeera-barungi N, Kalyesubula I, Kekitiinwa A, Byakika-Tusiime J, Musoke P. Adherence to antiretroviral therapy in children attending Mulago Hospital, Kampala. *Ann Trop Paediatr*. 2007 Jun; 27(2): 123-31.
51. Kalichman SC, Amaral CM, Cherry C, Flanagan J, Pope H, Eaton L, et al. Monitoring medication adherence by unannounced pill counts conducted by telephone: reliability and criterion – related validity. *HIV Clin Trials*. 2008 Sept-Oct; 9(5): 298-308.
52. Wachholz NI, Ferreira J. Adherence to antiretroviral therapy in children: a study of prevalence and associated factors. *Cad. Saúde Pública*. 2007; 23 Suppl 3: S424-34.
53. Wiener LS, Septimus A, Grady C. Psychosocial support and ethical issues for the child and family. In Pizzo PA, Wilfert CM, editors. *Pediatric Aids: the challenge of HIV infection in infants, children, and adolescents* 3<sup>rd</sup> ed., p. 703-727, 1998.
54. Williams PL, Storm D, Montepiedra G, Nichols S, Kammerer B, Sirois PA, et al. Predictors of adherence to antiretroviral medications in children and adolescents with HIV infection. *Pediatrics*. 2006 Dec; 118(6): e 1745-57.
55. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Diretrizes para o fortalecimento das ações de adesão ao tratamento para

peças que vivem com HIV e Aids. Brasília (DF); 2007. Disponível em [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/Diretrizes\\_adesao\\_2007.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/Diretrizes_adesao_2007.pdf). Acesso em 17.07.2011.

56. Sandelowski M, Voils CL, Chang Y, Lee EJ. A systematic review comparing antiretroviral adherence descriptive and intervention studies conducted in the USA. *AIDS Care*. 2009 Aug; 21(8):953-66.

57. Haberer J, Mellins C. Pediatric Adherence to HIV Antiretroviral Therapy. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2009 Nov; 6(4): 194-200.

58. Giacomet V, Albano F, Starace F, de Franciscis A, Giaquinto C, Gattinara GC, et.al.. Adherence to antiretroviral therapy and its determinants in children with human immunodeficiency virus infection: a multicentre, national study. *Acta Pædiatr*. 2003 Dec; 92(12): 1398-402.

59. Leite J CC, Drachler ML, Centeno, MO, Pinheiro CAT, Silveira VL. Desenvolvimento de uma Escala de Auto-Eficácia para Adesão ao Tratamento Anti-Retroviral. *Psicologia: Reflexão e Crític*. 2002; 15 (1), pp. 121-133.

60. Haberer JE, Cook A, Walker AS, Ngambi M, Ferrier A, Mulenga V, et al. Excellent adherence to antiretrovirals in HIV+ Zambian children is compromised by disrupted routine, HIV nondisclosure, and paradoxical income effects. *Plos One*. 2011 Apr 21; 6(4): e 18505.

61. Greco DB, Simão M. Brazilian policy of universal access to AIDS treatment: sustainability challenges and perspectives. *AIDS*. 2007 Jul; 21 Suppl 4: S37-45.

62. Vreeman RC, Wiehe SE, Pearce EC, Nyandiko WM. A systematic review of pediatric adherence to antiretroviral therapy in low-and middle-income countries. *Pediatr Infect Dis. J*. 2008 Aug; 27(8): 686-91.

63. [Llabre MM](#), Weaver KE, Durán RE, Antoni MH, McPherson-Baker S, Schneiderman N. A measurement model of medication adherence to highly active antiretroviral therapy

and its relation to viral load in HIV-positive adults. *AIDS Patient Care STDS*. 2006 Oct; 20(10); 701-11.

64. Chaiyachati K, Hirschhorn LR, Tanser F, Newell ML, Barnighausen T. Validating Five Questions of Antiretroviral Nonadherence in a Public- Sector Treatment Program in Rural South Africa. *AIDS Patient Care STDS*. 2011 Mar; 25 (3): 163-70.

65. Venkatesh KK, Srikrishnan AK, Mayer KH, Kumarasamy N, Raminani S, Thamburaj E, et al. Predictors of nonadherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected South Indians in clinical care: implications for developing adherence interventions in resource-limited settings. *AIDS Patient Care STDS*. 2010 Dec; 24(12): 795-803.

66. Protopopescu C, Raffi F, Roux P, Reynes J, Dellamonica P, Spire B, et al. Factors associated with non-adherence to long-term highly active antiretroviral therapy: a 10 year follow-up analysis with correction for the bias induced by missing data. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Sep; 64(3): 599-606.

67. Arrondo Velasco A, Sainz Suberviola ML, Andrés Esteban EM, Iruin Sanz AL, Napal Lecumberri V. Factors associated with adherence in HIV patients. *Farm Hosp*. 2009 Jan-Feb; 33(1): 4-11.

68. Paranthaman K, Kumarasamy N, Bella D, Webster P. Factors influencing adherence to anti-retroviral treatment in children with human immunodeficiency virus in South India - a qualitative study. *AIDS Care*. 2009 Aug; 21(8): 1025-31.

69. Wachholz NIR. Prevalência da não-adesão ao tratamento com anti-retrovirais em crianças infectadas pelo HIV por transmissão materno-infantil e fatores associados. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2003.

70. Costa LS, Latorre M do R, Silva MH, Bertolini DV, Machado DM, Pimentel SR, et al. Validity and reliability of a self-efficacy expectancy scale for adherence to antiretroviral therapy for parents and carers of children and adolescents with HIV/Aids. *J. Pediatr (Rio J)*. 2008 Jan-Feb; 84 (1): 41-6.

71. Brasil. Ministério da Saúde. Módulo SICLOM Gerencial. Disponível em <http://sistemas.Aids.gov.br/gerencial/>. Acesso em 01/09/2008.
72. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care*. 1999 Feb; 37(2): 126-39.
73. Brasil. Ministério da Saúde. Orientações para abordagem consentida, alerta de má adesão aos antirretrovirais e critério de abandono ao tratamento. Brasília (DF); 2009. Nota técnica 208/09 – UAT/DST. Disponível em: [http://www.Aids.gov.br/sites/default/files/NT\\_208-09.pdf](http://www.Aids.gov.br/sites/default/files/NT_208-09.pdf). Acesso em 17 jul 2011.
74. Klatchoian DA, Len CA, Terreri MT, Silva M, Itamoto C, Ciconelli RM et al. Quality of life of children and adolescents from São Paulo: reliability and validity of the Brazilian version of the Pediatric Quality of Life Inventory TM version 4.0 Generic Core Scales. *J Pediatr (Rio J)*. 2008; 84:308-315.
75. ABEP - Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critério de Classificação Econômica Brasil [on-line] 2008. [Acesso em 02/09/2008]. Disponível em: [http://www.abep.org/codigosguias/Criterio\\_Brasil\\_2008.pdf](http://www.abep.org/codigosguias/Criterio_Brasil_2008.pdf).
76. Marhefka SL, Farley JJ, Rodrigue JR, Sandrik LL, Sleasman JW, Tepper VJ. Clinical assessment of medication adherence among HIV-infected children: examination of the Treatment Interview Protocol (TIP). *AIDS Care*. 2004 Apr; 16(3):323-38.
77. Simoni JM, Montgomery A, Martin E, New M, Demas PA, Rana S. Adherence to antiretroviral therapy for pediatric HIV infection: a qualitative systematic review with recommendations for research and clinical management. *Pediatrics*. 2007 Jun; 119(6): e1371-83.
78. Bisson,GP, Gross R, Bellamy S, Chittams J, Hislop M, Regensberg L, et al. Pharmacy refill adherence compared with CD4 count changes for monitoring HIV-Infected adults on antiretroviral therapy. *Plos Med*. 2008 May 20; 5(5):e109.
79. Rougemont M, Stoll BE, Elia N, Ngang P. Antiretroviral treatment adherence and its

determinants in Sub-Saharan Africa: a prospective study at Yaounde Central Hospital, Cameroon. *AIDS Res Ther.* 2009 Oct 12; 6:21.

80. Blatt CR, Citadin CB, Souza FG, Mello RS, Galato D. Assessment of adherence to antiretroviral drugs in a municipality in southern Brazil. *Rev Soc Bras de Med Trop.* 2009 Mar-apr; 42 (2), 131-136.

81. Gomes RR, Machado CJ, Acurcio F de A, Guimarães MD. Pharmacy records as an indicator of non-adherence to antiretroviral therapy by HIV-infected patients. *Cad Saúde Pública.* Rio de Janeiro. 2009 Mar; 25(3): 495 – 506.

82. Gibb DM, Goodall RL, Giacomet V, McGee L, Compagnucci A, Lyall H; Paediatric European Network for Treatment of AIDS Steering Committee. Adherence to prescribed antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected children in the PENTA 5 trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 Jan; 22(1): 56-62.

83. Allison SM, Koenig LJ, Marhefka SL, Carter RJ, Abrams EJ, Bulterys M, et al. Assessing medication adherence of perinatally HIV-infected children using caregiver interviews. *J Assoc Nurses Aids Care,* 2010. Nov-Dec; 21(6):478-88.

84. Farley JJ, Montepiedra G, Storm D, Sirois PA, Malee K, Garvie P., et al. Assessment of adherence to antiretroviral therapy in perinatally HIV-Infected children and youth using self-report measures and pill count. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2008 Oct; 29 (5): 377-84.

85. Marhefka SL, Tepper VJ, Farley JJ, Sleasman JW, Mellins CA. Brief Report: assessing adherence to pediatric antiretroviral regimens using the 24-hour recall interview. *J Pediatr Psychol.* 2006 Oct; 31(9): 989-94.

86. Dolezal C, Mellins C, Brackis-Cott E, Abrams EJ. The reliability of reports of medical adherence from children with HIV and their adult caregivers. *J Pediatr Psychol.* 2003 Jul – Aug; 28 (5): 355-61.

87. Van Dyke RB, Lee S, Johnson GM, Wiznia A, Mohan K, Stanley K, et al. Reported adherence as a determinant of response to highly active antiretroviral therapy in children

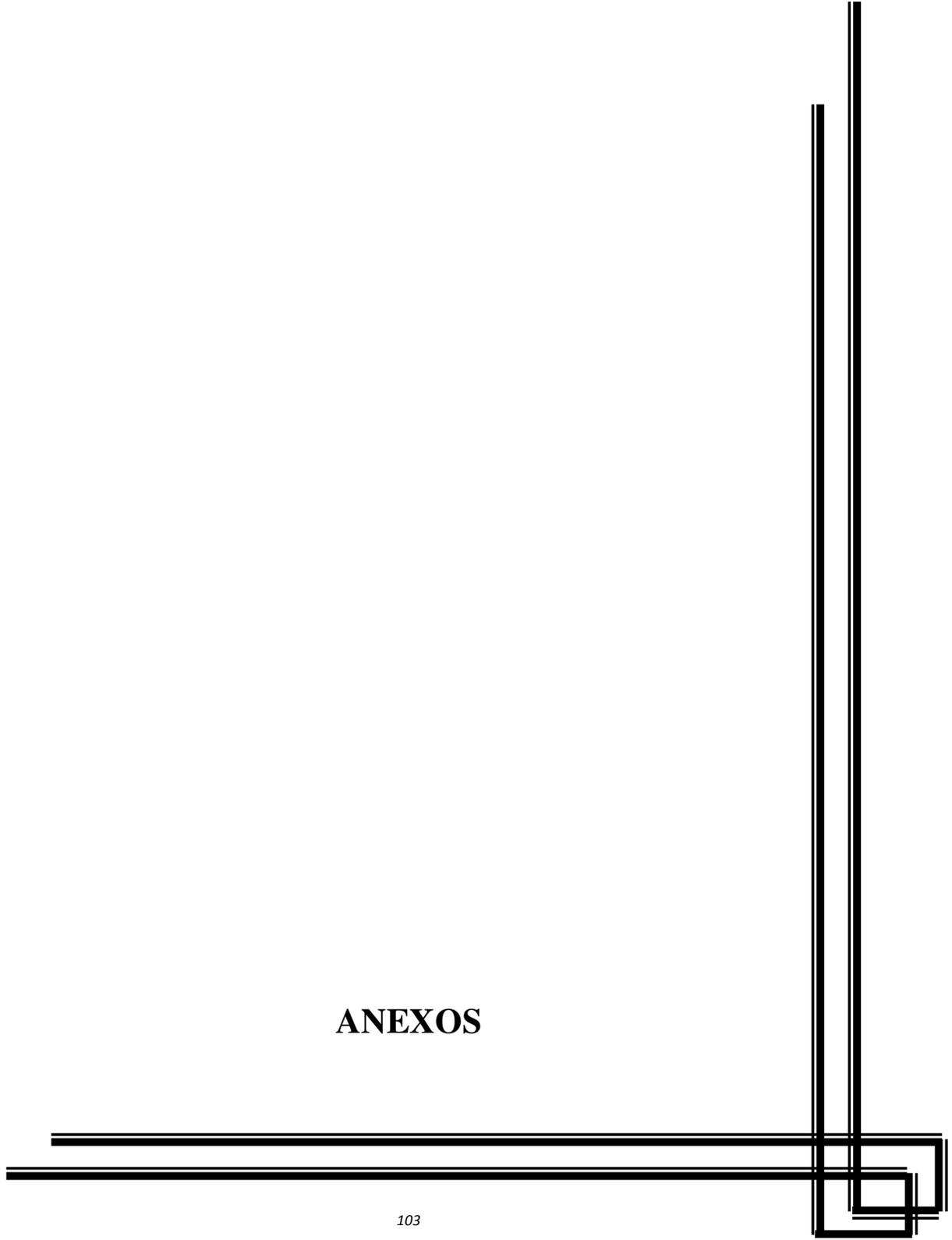
- who have human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics*. 2002 Apr; 109(4): e61.
88. Wilson IB, Carter AE, Berg KM. Improving the self-report of HIV antiretroviral medication adherence: is the glass half full or half empty? *Curr HIV/AIDS Rep*. 2009 Nov; 6(4): 177-86.
89. Martin M, Del Cacho E, Codina C, Tuset M, De Lazzari E, Mallolas J, et al. Relationship between adherence level, type of the antiretroviral regimen, and plasma HIV type 1 RNA viral load: a prospective cohort study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008 Oct; 24(10): 1263-8.
90. Biadgilign S, Reda AA, Deribew A, Amberbir A, Belachew T, Tiyou A, et al. Knowledge and attitudes of caregivers of HIV-infected toward antiretroviral treatment in Ethiopia. *Patient Educ Couns*. 2011 mar 21.
91. Safreed – Harmon K, Siripong A, Kerr SJ, Gruskin S, Pancharoen C, Ananworanich J. Antiretroviral therapy Adherence did not differ between Thai children with biological and those with nonbiological parents. *Clin Infect Dis*. 2007 Sep 1; 45(5): 669-70.
92. Fredriksen-Goldsen KL, Shiu CS, Starks H, Chen WT, Simoni J, Kim HJ, et al. “You must take the medications for you and for me”. Family Caregivers Promoting Medication Adherence in China. *AIDS Patient Care STDs*. 2011 Apr 15.
93. Xu T, Wu Z, Rou K, Duan S, Wang H. Quality of life of children living in HIV/ AIDS-affected families in rural areas in Yunnan, China. *AIDS Care*. 2010 Mar; 22(3): 390-6.
94. Wang H, Zhou J, He G, Luo Y, Li X, Yang A, et al. Consistent ART adherence is associated with improved quality of Life, CD4 counts, and reduced hospital costs in central China. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009 Aug; 25(8): 757-63.
95. Bajunirwe F, Tisch DJ, King CH, Arts EJ, Debanne SM, Sethi AK. Quality of life and social support among patients receiving antiretroviral therapy in Western Uganda. *AIDS Care*. 2009 Mar; 21(3):271-9.
96. Cupsa A, Gheonea C, Bulucea D, Dinescu S. Factors with a negative influence on

- compliance to antiretroviral therapies. *Ann N Y Acad Sci.* 2000 Nov; 918: 351-4.
97. Park J, Nachman S. The link between religion and HAART adherence in pediatric HIV patients. *AIDS Care.* 2010 May; 22(5): 556-61.
98. Parsons SK, Cruise PL, Davenport WM, Jones V. Religious beliefs, practices and treatment adherence among individuals with HIV in the southern United States. *AIDS Patient Care STDS.* 2006 Feb; 20(2): 97-111.
99. Murphy DA, Lam P, Naar-King S, Robert Harris D, Parsons JT, Muenz LR; Adolescent Medicine Trials Network for HIV/AIDS Interventions. Health literacy and antiretroviral adherence among HIV- infected adolescents. *Patient Educ Couns.* 2010 Apr; 79(1): 25-9.
100. Mellins CA, Brackis-Cott E, Dolezal C, Abrams E. The role of Psychosocial and family factors in adherence to antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23:1035-1041.
101. Braitstein P, Katschke A, Shen C, Sang E, Nyandiko W, Ochieng VO, et al. Retention of HIV-infected and HIV-exposed children in a comprehensive HIV clinical care programme in Western Kenya. *Trop Med Int Health.* 2010 Jul; 15(7): 833-41.
102. Hugen PW, Langebeek N, Burger DM, Zomer B, van Leusen R, Schuurman R, et al. Assessment of adherence to HIV protease inhibitors: comparison and combination of various methods, including MEMS (electronic monitoring), patient and nurse report, and therapeutic drug monitoring. *J Acquir Immune Defic Syndr (JAIDS).* 2002 Jul 1; 30(3): 324-34
103. Ruiz I, Olry A, López MA, Prada JL, Causse M. Prospective, randomized, two-arm controlled study to evaluate two interventions to improve adherence to antiretroviral therapy in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clín.* 2010 Aug-Sep; 28(7): 409-15.
104. Johnson MO, Neilands TB, Dilworth SE, Morin SF, Remien RH, Chesney MA. The role of self-efficacy in HIV treatment adherence: validation of the HIV Treatment

Adherence Self-Efficacy Scale (HIV-ASES). J Behav Med. 2007 Oct; 30(5): 359-70

105. Garber MC, Nau DP, Erickson SR, Aikens JE, Lawrencw JB. The concordance of self-report with other measures of medication adherence. A summary of the literature. Med Care. 2004; 42: 649-652.

**ANEXOS**



## ANEXO 1

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - CUIDADOR

#### “Adesão ao tratamento antirretroviral em adolescentes”

Eu, Aline Santarem Ernesto, psicóloga, venho pedir-lhe a permissão para avaliar o grau de adesão ao tratamento antirretroviral do adolescente pelo qual você é responsável. O objetivo será avaliar o grau de adesão à terapia antirretroviral prescrita pelo médico que faz seu acompanhamento no Serviço de Imunologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Será aplicado um questionário, já padronizado no Brasil. Está garantida a não revelação do diagnóstico ao adolescente, caso ele não o conheça claramente. As questões formuladas são simples, de fácil resposta e não causarão nenhum constrangimento ao adolescente e ao cuidador.

Consideramos importante avaliar o grau de adesão à terapia antirretroviral, já que a adesão inadequada pode acarretar prejuízos à saúde de quem vive com HIV/Aids, e também para pensarmos em melhores estratégias que facilitem o processo de adesão.

Também serão feitas outras perguntas, ligadas a aspectos cotidianos, a aspectos gerais do tratamento, e de qualidade de vida, diretamente a seu filho (ou ao menor pelo qual você é responsável).

Todos os questionários serão aplicados por mim.

Sua participação não é obrigatória e você ficará livre para não participar ou para desistir em qualquer momento da pesquisa, sem que o atendimento de seu (sua) filho (a) sofra qualquer interrupção.

Será mantido sigilo das informações obtidas bem como o anonimato dos participantes na pesquisa. As informações coletadas tanto nas avaliações dos adolescentes quanto nas entrevistas direcionadas aos cuidadores serão de uso exclusivo para publicação dos resultados da pesquisa. Os pais não receberão remuneração em troca da participação do adolescente na pesquisa, mas haverá auxílio de transporte para

o paciente e seu acompanhante, caso tenha que vir em dias diferentes dos procedimentos habituais.

Considerando as questões acima, aceito a participar desse estudo. Recebi uma cópia desse termo que foi explicado verbalmente e esclarecidas as dúvidas, e tive a oportunidade de lê-lo com atenção.

De acordo,

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Responsável pelo paciente

\_\_\_\_\_

Responsável pela pesquisa

Aline Santarem Ernesto

Fone: (19) 3521-7989 – 3521-7353

Comitê de Ética em Pesquisa: (19) 3521-8936

e-mail: [cep@fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.unicamp.br)

## ANEXO 2

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - ADOLESCENTE

#### “Adesão ao tratamento antirretroviral em adolescentes”

Eu, Aline Santarem Ernesto, psicóloga, venho pedir-lhe a permissão para avaliar o seu grau de adesão ao tratamento antirretroviral. O objetivo será avaliar o grau de adesão à terapia antirretroviral prescrita pelo médico que faz seu acompanhamento no Serviço de Imunologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Será aplicado um questionário, já padronizado no Brasil. As questões formuladas são simples, de fácil resposta e não causarão nenhum constrangimento.

Consideramos importante avaliar o grau de adesão à terapia antirretroviral, já que a adesão inadequada pode acarretar prejuízos à saúde de quem vive com HIV/Aids, e também para pensarmos em melhores estratégias que facilitem o processo de adesão.

Também serão feitas outras perguntas, ligadas a aspectos cotidianos, do seu tratamento e de sua qualidade de vida.

Todos os questionários serão aplicados por mim.

Sua participação não é obrigatória e você ficará livre para não participar ou para desistir em qualquer momento da pesquisa, sem que seu atendimento sofra qualquer interrupção.

Será mantido sigilo das informações obtidas bem como o anonimato dos participantes na pesquisa. As informações coletadas serão de uso exclusivo para publicação dos resultados da pesquisa. Não haverá remuneração em troca da participação na pesquisa, mas haverá auxílio de transporte para você e seu acompanhante, caso tenha que vir em dias diferentes dos procedimentos habituais.

Considerando as questões acima, aceito a participar desse estudo. Recebi uma cópia desse termo que foi explicado verbalmente e esclarecidas as dúvidas, e tive a oportunidade de lê-lo com atenção.

De acordo,

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Responsável pelo paciente

\_\_\_\_\_

Responsável pela pesquisa

Aline Santarem Ernesto

Fone: (19) 3521-7989 – 3521-7353

Comitê de Ética em Pesquisa: (19) 3521-8936

e-mail: [cep@fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.unicamp.br)

### ANEXO 3

#### QUESTIONÁRIO PADRONIZADO

Nome: \_\_\_\_\_ HC: \_\_\_\_\_

Data da entrevista: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

1. O que o (a) Sr. (Sra.) é da criança?

Mãe biológica (verdadeira)

Pai Adotivo

Mãe adotiva

Pai substituto (não parente)

Mãe substituta (não parente)

Tia/ tio

Irmã/Irmão

Avó/Avô Paterno

Avó/ Avô materno

Outro: \_\_\_\_\_

Pai Biológico

2. O (a) Sr. (Sra.) e a criança moram na mesma casa?

3. Os medicamentos utilizados para combater o vírus da aids, o HIV, são chamados ANTIRRETROVIRAIS e são estes ( mostrar o Kit). Mesmo que a \_\_\_\_\_(nome da criança) tome outros remédios, agora vamos falar só destes.

4. Quais destes medicamentos a criança está tomando?

Identifica todos

Identifica parcialmente/ não identifica

5. Agora, gostaria de saber como estes medicamentos são dados à criança (mostrar o kit contendo as embalagens e /ou frascos dos medicamentos que a criança usa e registrar exatamente como o cuidador relata)

Turno	Nome do medicamento	Quantidade por medicamento	Horário
Manhã			
Tarde			
Noite			

Verificar prontuário ou solicitar a prescrição e transcrevê-la abaixo:

Turno	Nome do medicamento	Quantidade por medicamento	Horário

Manhã			
Tarde			
Noite			

O preenchimento das questões 6 e 7 são respondidas pelo entrevistador, após verificar a receita e/ou prontuário:

6. O relato do uso dos ARV coincide com a prescrição?

sim                      não

7. Complexidade do esquema terapêutico

duplo                      triplo ou mais

8. Agora vamos tentar lembrar como foi o dia de ontem (mencionar o dia da semana). O (a) Sr.(a) lembra como foi o dia ontem?

9. No dia de ontem, por algum motivo, a criança deixou de tomar alguma das doses desses medicamentos?

Não                      Sim. Registrar

Horário	Medicamento	Quantidade	Por quê?

Preenchimento pelo entrevistador:

10. Total de doses que devem ser tomadas em 24 hs \_\_\_\_\_

11. Total de doses tomadas em 24 hs \_\_\_\_\_

12. Percentual de adesão \_\_\_\_\_

13. Consideração quanto a adesão

Não aderente                      Aderente

14. Agora vamos tentar voltar à semana passada (nos 7 dias que antecedem a entrevista). O (a) Sr. (a) consegue lembrar algum fato ocorrido na semana passada?

15. Na semana passada, por algum motivo, a criança deixou de tomar alguma das doses desses medicamentos?

Não                      Sim                      Não lembra

Se sim, registrar:

Horário	Medicamento	Quantidade	Por quê?

16. Gostaria que o (a)Sr (a). pensasse no seu dia a dia e me dissesse que dificuldades têm em dar esses medicamentos à criança.

Não tem

Sim. Qual(is)? Por que?

17. O (a) Sr (a) recebeu orientação no serviço em que a criança consulta, em como dar os medicamentos corretamente?

Não

Sim. Quais profissionais fizeram orientação

18. Os parentes próximos que visitam a família sabem que a criança é HIV+?

Não

Sim (pular para 20)

19. O fato desses familiares não saberem do diagnóstico prejudicou ou prejudica em algum aspecto o cuidado com a saúde da criança?

Não

Sim. Como? \_\_\_\_\_ Por quê? \_\_\_\_\_

20. A criança frequenta algum tipo de instituição de ensino como creche, escola?

Não (pular para 23)

Sim. Que série?

21. Os profissionais da instituição referida sabem que a criança/adolescente é soropositiva?

Não

Sim(pular para a 23)

22. O fato dos profissionais da instituição referida não saberem do diagnóstico prejudicou ou prejudica em algum aspecto o cuidado com a saúde da criança?

Não

Sim. Como? \_\_\_\_\_ Por quê? \_\_\_\_\_

23. Em quantos serviços a criança já foi tratada para o HIV?

Um serviço

Três serviços

Dois serviços

Quatro ou mais serviços

24. Há quanto tempo a criança é atendida neste serviço?

25. Com que frequência o médico da criança solicita que a mesma retorne para realizar as consultas?

todos os meses

de 3 em 3 meses

de 2 em 2 meses

Outro

26. Nos últimos 6 meses, quantas vezes a criança faltou à consulta?

Nunca faltou (pular para a 28)      faltou \_\_\_vezes      Nunca compareceu

27. Qual o motivo da(s) falta(s)? (Aguardar a resposta e classificar em uma das categorias abaixo)

Falta de confiança/desânimo com o tratamento

Insatisfação com o serviço

Uso de drogas ilícitas

Abuso de álcool

Depressão/outra doença psiquiátrica (se mencionada pelo entrevistado)

Falta de condições materiais para comparecer

Cuidado com outra pessoa próxima

Não conseguiu marcar consulta

Outros

28. Nos últimos doze meses, na família da criança/adolescente ocorreu: (Ler para o entrevistado as opções abaixo:

Separação dos pais

Morte de familiares da criança como pai, mãe, irmão/irmã

Hospitalização prolongada (1 mês ou mais) de pai, mãe, irmão/irmã

Perda de emprego do pai, mãe, outra pessoa que colabora com o sustento da família

Outra situação que abalou a família. Qual?\_\_\_\_\_

Para conhecer mais sobre as dificuldades das crianças que usam antirretrovirais precisamos estudar também a situação de vida de quem cuida dessas crianças e de sua família.

29. O(a) Sr.(a) já fez o teste do HIV?

Não (pular para 35)      Sim

30. O resultado do teste foi

Positivo      Indeterminado

Negativo (pular para 35)      Não sabe ou não foi buscar o resultado (pular para 35)

31. Com relação a sua saúde

Você já apresentou alguma doença grave devido ao HIV? Qual (is) doença(s)? \_\_\_\_\_

Já teve que ser hospitalizado/atendido em serviços de emergência por problemas de saúde relacionados ao HIV? Qual (is) problemas? \_\_\_\_\_

32. O (a) Sr.(a) está usando os medicamentos antirretrovirais?

Não (pular para 34)      Sim

33. O (a) Sr.(a) tem alguma dificuldade para tomar estes medicamentos?

Não      Sim. Quais? Por quê? \_\_\_\_\_

34. (Se mãe biológica) A Sra. utilizou medicamentos antirretrovirais durante a gestação?

Não      Sim. A partir do \_\_\_\_\_mês de gestação

35. Além da \_\_\_\_\_(nome da criança) o (a) Sr. (a) cuida ou auxilia no cuidado de outras pessoas?

Não      Sim. Quem?

36. O (a) Sr. (a) exerce alguma atividade paga fora da sua casa?

Não      Sim. Qual turno? Manhã, tarde, noite.

37. Até que série estudou?

Não estudou:

Não sabe ler e escrever

Mas sabe ler e escrever

Estudou:

\_\_\_\_anos concluídos

Não quis responder

38. Quanto é a renda mensal da sua família?

R\$ \_\_\_\_\_

Fixa

Não fixa

Não possui renda

Não sabe ou não quer responder

39. Recebe auxílio social pontual, tais como “bolsa família”, etc.?

Não      Sim. Qual? \_\_\_\_\_ Quanto? \_\_\_\_\_

40. Quantas pessoas vivem com esta renda, incluindo o (a) Sr. (a)? \_\_\_\_\_pessoas

O preenchimento da questão 41 será realizado pelo entrevistador:

41. Renda per capita: \_\_\_\_\_reais

Antes de encerrar a entrevista, vamos fazer algumas perguntas sobre uso de drogas. pedimos que responda com tranqüilidade e franqueza, pois, como já dissemos, toda informação prestada nesta entrevista é sigilosa e servirá apenas de material para a pesquisa, aonde não irá nomes ou outro dado que lhe identifique.

42. O (a) Sr. (a) faz uso de alguma bebida alcoólica?

Não (pular para 46)

Sim

43. No último mês, quantas vezes o (a) Sr. (a) chegou a ficar alto (alegre, embriagado) com a bebida?

Não bebi nenhuma vez

Bebi, mas não fiquei alto nenhuma vez

Fiquei alto \_\_\_\_\_vezes

44. Quando bebe, com quem costuma beber?

Só

Acompanhado

45. Em quanto dias da semana costuma beber?

Todos os dias

Menos de 2 dias da semana

4 a 6 dias da semana  
especiais

Menos de 1 dia por semana/ em ocasiões

2 a 4 dias da semana

Agora, com relação ao uso de outras drogas: No último ano o (a) Sr.(a) usou...

46. Calmantes e remédios para dormir?

Não

Sim. Qual? \_\_\_\_\_ Quantas vezes por mês? \_\_\_\_\_

47. Algum outro tipo de droga?

Não

Sim. Qual? \_\_\_\_\_ Quantas vezes por mês? \_\_\_\_\_

## **ANEXO 4**

Escala de Auto-Eficácia para Adesão ao Tratamento Antirretroviral (adaptado de Costa, 2008)

Ver pág. 115

<b>Itens da escala</b>	<b>Código</b>
Se a criança/adolescente estiver bem de saúde.	AE1
Se o vírus no sangue da criança/adolescente for tão pouco que não aparece na carga viral.	AE2
Se a criança/adolescente estiver aborrecida e se sentindo para baixo.	AE3
Se a criança/adolescente for discriminada ou rejeitada.	AE4
Se a criança/adolescente estiver ocupada ou se divertindo.	AE5
Se a criança/adolescente estiver em viagem de passeio ou de trabalho.	AE6
Se a criança/adolescente estiver na rua.	AE7
Se a criança/adolescente estiver se sentindo doente.	AE8
Se a criança/adolescente estiver com alguém que você não quer que saiba que ela é portadora do vírus da AIDS.	AE9
Se a criança/adolescente tiver de tomar muitos comprimidos.	AE10
Se a criança/adolescente estiver nervosa ou irritada.	AE11
Se a criança/adolescente mudar muito de médico que a atende.	AE12
Se a criança/adolescente tiver de tomar remédios várias vezes por dia.	AE13
Se a criança/adolescente estiver com pessoas estranhas.	AE14
Se o remédio for difícil de engolir.	AE15
Se for feriado ou fim de semana.	AE16
Se a criança/adolescente tiver de mudar o horário de comer ou de dormir.	AE17
Se o remédio tiver gosto ruim ou cheiro forte.	AE18
Se a criança/adolescente estiver fazendo coisas fora da rotina.	AE19
Se a criança/adolescente estiver com alguém que acha bobagem tomar esses remédios.	AE20
• Se os remédios estiverem causando efeito ruim.	AE21

*Anexos*

**ANEXO 5**  
**FICHA DE COLETA DE DADOS**

DATA DA AVALIAÇÃO \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Sexo: (F) (M)      Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Escolaridade: \_\_\_\_\_

Data de início dos sintomas: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data do diagnóstico: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Última Consulta: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Responsável pela criança: \_\_\_\_\_ (Mãe) (Pai)

(Outro - especificar) \_\_\_\_\_

Profissão do cuidador: \_\_\_\_\_ Escolaridade do cuidador: \_\_\_\_\_

Grau de entendimento do diagnóstico da criança pelo cuidador: \_\_\_\_\_

Grau de entendimento do diagnóstico pela criança: \_\_\_\_\_

Soropositividade do cuidador: \_\_\_\_\_

Uso de terapia antirretroviral pelo cuidador: \_\_\_\_\_

Uso de drogas pelo cuidador (especificar): \_\_\_\_\_

Falecidos: \_\_\_\_\_ (Mãe) (Pai)

Criança institucionalizada: \_\_\_\_\_ Abandono pelos pais: \_\_\_\_\_

Número de irmãos: \_\_\_\_\_ N° pessoas que moram na casa: \_\_\_\_\_

Renda familiar: \_\_\_\_\_

Profissão da mãe: \_\_\_\_\_ Escolaridade da mãe: \_\_\_\_\_

Profissão do pai: \_\_\_\_\_ Escolaridade do pai: \_\_\_\_\_

Aderência ao tratamento: \_\_\_\_\_

Tempo de tratamento com antirretroviral \_\_\_\_\_

Regime terapêutico: \_\_\_\_\_

Número de esquemas prévios de terapia antirretroviral: \_\_\_\_\_

Controle virológico: \_\_\_\_\_

Controle imunológico: \_\_\_\_\_

Tem alguma dificuldade em agendar a consulta: \_\_\_\_\_

Tem alguma dificuldade para pegar a medicação: \_\_\_\_\_

Tem alguma dificuldade para fazer os exames: \_\_\_\_\_

Avaliação do atendimento recebido no ambulatório: \_\_\_\_\_

O que acha que pode ser feito para melhorar: \_\_\_\_\_

## ANEXO 6

### CLASSIFICAÇÃO SOCIOECONÔMICA BRASIL (ABEP 2008)

DATA AVALIAÇÃO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

#### POSSE DE ITENS

Itens	0	1	2	3	4 ou +
Televisão em cores					
Rádio					
Banheiro					
Automóvel					
Empregada mensalista					
Máquina lavar					
Videocassete e/ou DVD					
Geladeira					
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)					

#### GRAU DE INSTRUÇÃO DO CHEFE DE FAMÍLIA:

Analfabeto / primário incompleto	Analfabeto/ até 3ª. Série Fundamental	0
Primário completo/ Ginásial incompleto	Até 4ª. Série Fundamental	1
Ginásial completo/ Colegial incompleto	Fundamental Completo	2
Colegial completo / Superior incompleto	Médio Completo	4
Superior completo	Superior Completo	8

## ANEXO 7

### Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

[www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html](http://www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html)

CEP, 23/09/08.  
(Grupo III)

**PARECER CEP:** Nº 711/2008 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)  
**CAAE:** 0571.0.146.000-08

#### I - IDENTIFICAÇÃO:

**PROJETO:** “ADESÃO AO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL EM ADOLESCENTES”.

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Aline Santarem Ernesto

**INSTITUIÇÃO:** Hospital das Clínicas/UNICAMP

**APRESENTAÇÃO AO CEP:** 10/09/2008

**APRESENTAR RELATÓRIO EM:** 23/09/09 (O formulário encontra-se no site acima)

#### II - OBJETIVOS

Avaliar a adesão ao tratamento anti-retroviral (TARV) dos adolescentes acompanhados no Serviço de Imunodeficiência Pediátrica do Hospital das Clínicas/UNICAMP e analisar os fatores associados com a não adesão entre os pacientes que estão com TARV.

#### III - SUMÁRIO

Trata-se de um estudo analítico, observacional, prospectivo, do tipo corte transversal. A amostra será composta por adolescentes acompanhados no Serviço de Imunodeficiência Pediátrica do HC – UNICAMP e os cuidadores destes adolescentes. Os questionários serão aplicados pelo próprio pesquisador em um ambiente adequado, sem um tempo de duração definido *a priori*. A análise dos dados será feita através das instruções para pontuação das respostas do próprio questionário. Será avaliada a associação entre o grau de adesão e variáveis ligadas a aspectos clínicos, imunológicas, sociais, demográficos culturais e de qualidade de vida.

#### IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

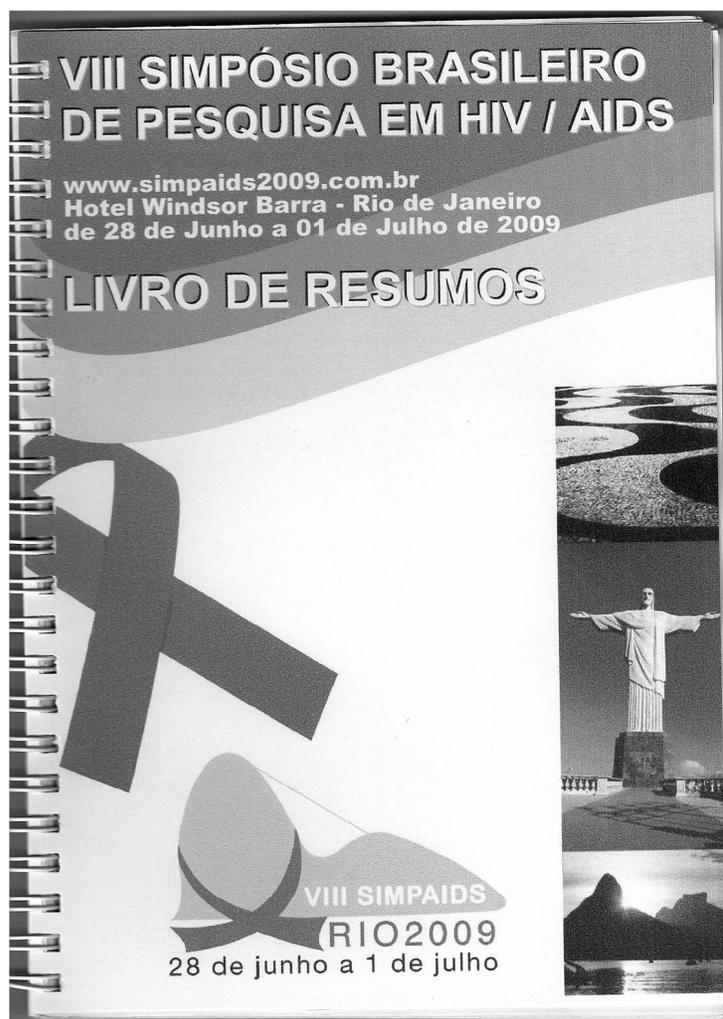
Projeto bem elaborado, exeqüível, respeitando os aspectos éticos envolvidos no tipo de estudo, com Termo de Consentimento Livre e Esclarecido apropriado ao estudo.

#### V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

## ANEXO 8

Anais do VIII Simpósio Brasileiro de Pesquisa em HIV/Aids 2009



P#2

**Title** ADHERENCE TO HIGHLY ACTIVE ANTI-RETROVIRAL THERAPY IN A PEDIATRIC COHORT

**Theme** Estudos clínicos

**Authors** ERNESTO AS, DALGALARRONDO P, VILELA MMS, SILVA MTN

**Institutions** Center for Investigation in Pediatrics, State University of Campinas Faculty of Medicine. Campinas, São Paulo, Brazil.

**Background**

The introduction of Highly Active Anti-retroviral Therapy (HAART) provided a striking improvement in survival and quality-of-life of HIV-infected children and adolescents. Adherence to HAART has been demonstrated as a feature associated to therapeutic success. Understanding factors associated to adherence difficulties could result in better care.

**Objective**

To estimate the prevalence of non-adherence to HAART in a pediatric cohort, and to analyse associated factors.

**Methods**

Observational, prospective, analytic, cross-sectional study. Study population comprises around 120 subjects aged from 8 to 19 years-old. Adherence was evaluated with a standardized questionnaire and a self-efficacy scale, both validated. Caretakers or patients were interviewed, depending on who was responsible for HAART administration. Subjects with a medicine intake lower than 95% of prescribed doses in the previous 7 days were considered non-adherent. Independent variables comprehended clinical, immunological, virological, social, cultural and quality-of-life issues. Associations were estimated with Chi-square or Mann-Whitney tests, and Spearman rank correlations. Significance was addressed to p values lower than 0.05.

**Results**

Preliminary results from 44 subjects showed a prevalence of non-adherence of 14%. Statistically significant associations were observed between non-adherence rate and lower per-capita income ( $p = 0.026$ ), difficulties in HAART intake ( $p = 0.035$ ), missing of visits ( $p = 0.04$ ), use of non-protease inhibitor containing regimens ( $p = 0.024$ ) and elevated viral load ( $p = 0.01$ ).

**Conclusion**

In the study population, non-adherence to HAART was associated mainly to operational and social issues, potentially prone to improvement by educational and motivational interventions, and psycho-social support.

