

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**COMPARAÇÃO DA ADESÃO À TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DURANTE  
E DEPOIS DA PARTICIPAÇÃO EM ENSAIO CLÍNICO**

MARÍLIA CRUZ GUTTIER

Orientadora: Profa. Dra. LEILA BELTRAMI MOREIRA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**COMPARAÇÃO DA ADESÃO À TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DURANTE  
E DEPOIS DA PARTICIPAÇÃO EM ENSAIO CLÍNICO.**

MARÍLIA CRUZ GUTTIER

Orientadora: Profa. Dra. LEILA BELTRAMI MOREIRA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção de grau de Mestre em Medicina.

Porto Alegre, Dezembro de 2010.

G985c **Guttier, Marília Cruz**

Comparação da adesão à terapia antirretroviral durante e depois da participação em ensaio clínico / Marília Cruz Guttier ; orient. Leila Beltrami Moreira. – 2010.

52 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2010.

1. Síndrome de imunodeficiência adquirida 2. Adesão à medicação
3. Terapia anti-retroviral de alta atividade 4. Cooperação do paciente
5. Infecções por HIV I. Moreira, Leila Beltrami II. Título.

NLM: WC 503.2

## **DEDICATÓRIA**

---

Aos meus pais, Rogéria A. Cruz Guttier e Carlos Celso Guttier, pelo apoio, amor e dedicação incondicional em cada momento.

## AGRADECIMENTOS

---

A Deus, em primeiro lugar, pela oportunidade que colocou em minha vida e toda força concedida para trilhar este caminho.

A meus pais pelo amor e compreensão, por acreditarem e sonharem comigo. A meus irmãos Paula e Celso pelo apoio e carinho.

Ao meu noivo amado pelo amor, carinho, compreensão nunca medindo forças para que eu realizasse este objetivo. Sempre me apoiando incondicionalmente.

A Alzira Barros, Ludovico de Barros Neto e Priscila Barros que me acolheram em sua casa com muito carinho.

A minha orientadora, Leila Beltrami Moreira, que abraçou esta ideia junto comigo, pelo aprendizado.

A minha hoje amiga, mas sempre professora, Dra. Marysabel Pinto Telis Silveira, que sempre me incentivou muito a continuar a minha formação e teve grande participação neste momento especial e momentos anteriores que me trouxeram até aqui.

Ao Serviço de Assistência especializado em HIV/AIDS - SAE Pelotas pelo acolhimento e disponibilização da estrutura física para realização deste trabalho.

As amigas Cláudia Gervini e Marina Silva dos Santos pela acolhida na Unidade Distribuidora de Medicamentos do SAE pelo auxílio na coleta de dados e pelas palavras de carinho.

A Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, pela oportunidade.

Aos meus mestres, pela formação, apoio e crédito durante toda a formação acadêmica.

Enfim... a todos meus amigos, colegas e familiares, pela torcida, incentivo, amor e força que permitiram vencer a distância e realizar esse projeto. Obrigada!

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

AIDS – Acquired Immune Deficiency Syndrome; Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

HAART – Highly Active Antiretroviral Therapy

HIV – vírus da imunodeficiência humana

IF – Inibidores da Fusão

II – Inibidores da Integrase

IP – Inibidores da Protease

ITRN – Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos aos Nucleosídeos

ITRNN – Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos aos Nucleosídeos

SICLOM – Sistema de Controle Logístico de Medicamentos

## **LISTA DE TABELAS**

Table 1. Baseline characteristics of study participants..... pag. 42

Table 2. Adherence rate of patients according to undetectable viral load and allocation groups..... pag. 44

Table 3. Risk Factors for adherence assessed during and after Clinical Trial..... pag. 45

## **LISTA DE FIGURAS**

**Figura 1** – Prevalência Global de HIV, 2009 (UNAIDS 2010)..... pag. 13

## **LISTA DE QUADROS**

**Quadro 1**– Métodos para acompanhamento da adesão ..... pag. 21



## RESUMO

**Introdução:** A melhora na sobrevivência de pacientes com AIDS está associada ao aumento da disponibilidade de terapia antirretroviral cada vez mais eficaz. A eficácia do tratamento exige que a adesão aos antirretrovirais seja igual ou superior a 95% das doses prescritas. **Objetivo:** Comparar a adesão dos pacientes durante sua participação em ensaio clínico e após esse período. **Método:** Estudo de coorte. Incluíram-se pacientes já inseridos em um ensaio clínico randomizado. A adesão foi aferida durante a participação no ensaio clínico, através de auto-relato. Após o encerramento do ensaio clínico, a adesão foi aferida pelo registro da retirada dos medicamentos no SICLOM. Considerou-se aderente pacientes que obtiveram escore de 95% ou mais. **Resultados:** Foram incluídos 310 pacientes. Maioria homens (63,2%) com idade média de 40 ( $\pm 9,8$ ) anos. O regime terapêutico mais utilizado por 52,9% dos pacientes foi associação de zidovudina + lamivudina com efavirenz. A taxa de adesão foi de 60,8% durante a participação no ensaio clínico e de 35,2% no segundo momento ( $P < 0,001$ ). O escore médio considerando a adesão média do período aferida por auto-relato foi maior ( $M = 88,9\%$  DP 19,2) que a obtida a partir do registro das retiradas dos antirretrovirais no SICLOM ( $M = 78,1\%$   $\pm$  DP 28,5;  $P = 0,02$ ). **Conclusão:** A adesão dos pacientes durante a participação no ensaio clínico foi melhor do que no período após o término deste. A adesão não foi satisfatória em ambos os períodos alertando para necessidade de intervenções continuadas para melhorar a adesão à terapia antirretroviral.

**Palavras-chave:** HIV, AIDS, adesão a medicamentos, terapia antirretroviral, auto-relato.

## ABSTRACT

**Background:** The improvement in survival of AIDS patients is associated with increased availability of antiretroviral therapy more effective. The effective treatment requires regimen adherence at least of 95% of the prescribed doses. **Objective:** To compare the adherence of patients during their participation in clinical trial and thereafter. **Method:** Cohort study. It included patients already entered into a clinical trial. Adherence was measured during participation in the trial through self-report. After the end of the Clinical trial, the adherence was measured by recording the pharmacy refill of medication in SICLOM. It was considered adherent patients achieving a score of 95% or more. **Results:** We included 310 patients. Most men (63.2%) aged average 40 ( $\pm$  9.8) years. The most widely used regimen for 52.9% of patients was the association of zidovudine + lamivudine with efavirenz. The rate of compliance was 60.8% during participation in the trial and 35.2% in second time ( $P < 0.001$ ). The average score given the accession mean period measured by self-report was higher ( $M = 88.9\%$   $SD$  19.2) that obtained From the record of withdrawals of antiretroviral drugs in SICLOM ( $M \pm SD = 78.1\%$  28.5,  $P = 0.02$ ). **Conclusion:** The patient compliance during participation in clinical trial was better than in the period after the end of it. The membership does not was satisfactory in both periods need for warning continued interventions to improve adherence to antiretroviral therapy.

**Key-Word:** HIV, AIDS, Therapy Adherence, antiretroviral therapy, self-report.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	12
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	13
2.1. Epidemiologia da AIDS .....	13
2.2. Terapia antirretroviral .....	15
2.3. Adesão.....	17
3. JUSTIFICATIVA.....	23
4. OBJETIVOS .....	23
4.1. Objetivo geral.....	23
4.2. Objetivos específicos.....	23
5. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA .....	24
6. ARTIGO.....	32
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	46
8. ANEXOS.....	48

## 1. INTRODUÇÃO

A mortalidade por AIDS no Brasil é um problema de Saúde Pública e atinge diversos segmentos da população, sendo uma importante causa de morte entre adultos jovens e pessoas vivendo em situação de pobreza. Na última década, o Brasil vem registrando uma média de 11.000 óbitos por ano devido a AIDS. Porém, o curso da AIDS mudou muito nos últimos 10 anos quanto ao seu prognóstico e tratamento. A AIDS era uma doença que, inevitavelmente, levava ao óbito devido à falta de possibilidades de intervenções para alterar esse curso. Hoje, o curso da doença continua a ser crônico, mas seu prognóstico foi melhorado através de tratamento eficaz, resultando em melhora dos indicadores de morbidade, de mortalidade e qualidade de vida dos brasileiros que realizam o tratamento para HIV e AIDS, o que acarretou aumento substancial na sobrevida.

Porém, a eficácia da terapia antirretroviral depende de altos níveis de adesão, sendo fundamental a adesão ao primeiro esquema antirretroviral. Ensaios clínicos indicam que a eficácia do tratamento, expressa nos níveis de supressão viral, exige que a adesão ao esquema terapêutico seja igual ou superior a 95% das doses prescritas. Já existem várias evidências de que a falta de adesão leva à falha terapêutica e à ocorrência de infecções oportunistas. Além disso, podem surgir cepas do vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) resistentes aos antirretrovirais.

A adesão, componente essencial para resposta aos antirretrovirais, tem sido analisada em estudos recentes que avaliam o grau de adesão necessário para obter resposta sustentada à terapia antirretroviral. Estudos têm mostrado uma adesão satisfatória durante os ensaios clínicos, porém fica a questão: a adesão se mantém satisfatória no período após esses ensaios clínicos?

Nesta dissertação, avaliou-se a adesão ao tratamento durante a participação em um ensaio clínico randomizado através do auto-relato, e no período de um ano após o encerramento do mesmo, através dos registros de retiradas dos antirretrovirais da farmácia.

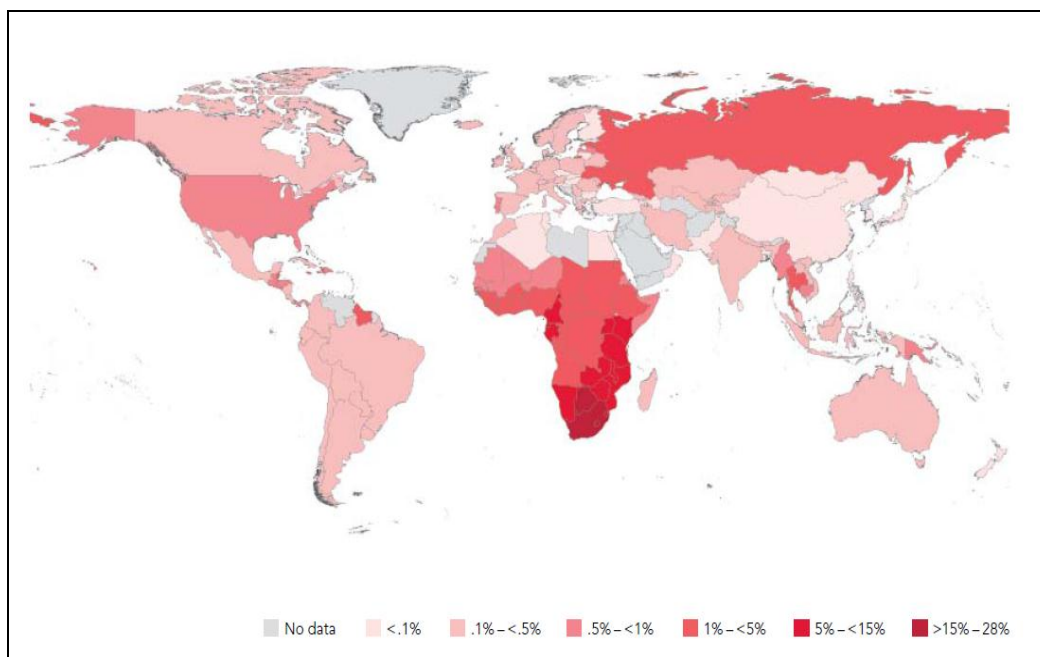
## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. *Epidemiologia da AIDS*

Desde a identificação do primeiro caso da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) nos Estados Unidos e da percepção de que havia uma epidemia vigorosa em curso na África Subsaariana no início dos anos 80, a AIDS tem sido definida como uma pandemia de grande magnitude e alcance<sup>1</sup>.

No princípio, observou-se o acometimento apenas de indivíduos do sexo masculino que tinham em comum hábitos ou práticas coincidentes como a orientação homossexual, o uso de drogas injetáveis e o uso de hemoderivados. A exclusividade de acometimento em homens persistiu por um pequeno período, surgindo, logo em seguida, os primeiros casos de AIDS em mulheres que também se apresentavam relacionados a práticas sexuais e exposição a sangue contaminado<sup>2</sup>.

Atualmente, a prevalência global da infecção pelo HIV tem se mantido, pois o aumento no número absoluto de casos se deve à soma de novos casos com o maior tempo de sobrevivência das infecções antigas, além do crescimento da população mundial. Globalmente, a infecção apresenta dois padrões: a epidemia generalizada entre as populações da África Subsaariana cuja prevalência de HIV em indivíduos com 15-49 anos é de 5% e a epidemia no resto do mundo que apresenta prevalência inferior a 1% (FIGURA 1). No resto do mundo, a epidemia está concentrada entre as populações de maior risco: homens que fazem sexo com homens (HSH), usuários de drogas injetáveis, trabalhadores do sexo e seus parceiros sexuais<sup>3,4</sup>. Este perfil é também encontrado no Brasil.



**Figura 1** – Prevalência Global de HIV, 2009. Relatório Global UNAIDS 2010<sup>5</sup>.

Na América Latina, cerca de um terço das pessoas que vivem com HIV estão no Brasil<sup>5</sup>. De acordo com os parâmetros estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde, a epidemia de AIDS no Brasil é concentrada, ou seja, apresenta taxa de prevalência da infecção pelo HIV menor que 1% entre parturientes, residentes em áreas urbanas e maior que 5% em subgrupos populacionais sob maior risco para infecção pelo HIV. A taxa de prevalência da infecção pelo HIV no país, na população de adultos (15 – 49 anos) mantém-se em aproximadamente 0,6% desde 2004, sendo de 0,4% entre as mulheres e 0,8% entre os homens<sup>6</sup>.

Em relação aos subgrupos populacionais de maior risco, estudos estimam taxas de prevalência de HIV de 5,9% entre usuários de drogas ilícitas, de 12,6% entre homens que fazem sexo com homens (HSH) e de 5,1% entre mulheres profissionais do sexo<sup>6</sup>.

O número de mortes por ano relacionadas à AIDS em todo o mundo vem diminuindo gradativamente de 2,1 milhões em 2004 para uma estimativa de 1,8 milhões em 2009. Esse declínio reflete o aumento da disponibilidade de terapia antirretroviral, bem como assistência e apoio às pessoas que vivem com HIV, particularmente em países de média e baixa renda<sup>5</sup>.

A mortalidade por AIDS no Brasil é um relevante problema de Saúde Pública que atinge diversos segmentos da população, sendo uma das principais causas de morte entre adultos jovens e pessoas vivendo em situação de pobreza<sup>7</sup> (ANA REIS 2007). Na última década, o país vem registrando uma média de 11.000 óbitos por ano devido a AIDS<sup>6</sup>.

## **2.2. *Terapia antirretroviral***

No final da década de 80 começaram a surgir os primeiros antirretrovirais. O primeiro a ser utilizado foi a Zidovudina (AZT) que era um medicamento para câncer, porém provocou redução na multiplicação do HIV. A partir de 1991, começaram a surgir novos fármacos, como zalcitabina, didanosina e estavudina. Todos inibidores da transcriptase reversa análogos a nucleosídeos (ITRN).

Em 1995, tiveram início pesquisas com os inibidores da protease (IP). Na 11ª Conferência Mundial de Aids – Vancouver (Canadá), foi apresentada a mais significativa intervenção sobre a história natural da doença. Uma nova classe de antirretrovirais - “os inibidores de protease” (IP) havia sido descoberta sendo apresentada como muito promissora. Demonstrou-se em estudos clínicos, que os IP associados ao uso de mais dois inibidores de transcriptase reversa, produziam grande impacto na recuperação imunológica dos afetados, no aumento do tempo de sobrevivência, na redução da mortalidade e na qualidade de vida dos doentes<sup>2</sup>.

Em 1996, começou-se a utilizar nevirapina, um inibidor da transcriptase reversa não análogo aos nucleosídeos (ITRNN), passando a ser utilizada terapia dupla com dois ITRN associados. A partir destas evidências, os países ricos começaram a fazer uso desta nova associação como Terapia Antirretroviral Altamente Ativa (Highly Active Antiretroviral Therapy – HAART) como terapia tripla<sup>2,8</sup>. Atualmente o Brasil distribui 19 medicamentos de cinco classes diferentes pelo Programa Nacional de DST e AIDS. Os medicamentos da classe dos Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos aos Nucleosídeos (ITRN) são Zidovudina, Didanosina, Estavudina, Lamivudina, Tenofovir e Abacavir sendo os quatro primeiros produzidos no Brasil. Os medicamentos da classe dos Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos aos

Nucleosídeos (ITRNN) são efavirenz, nevirapina e etravirina, do quais os dois primeiros já estão sendo produzidos no Brasil. Outra classe em uso são os Inibidores da Protease (IP). Fazem parte desta classe o ritonavir, indinavir, saquinavir, amprenavir, darunavir, lopinavir, nelfinavir, atazanavir, fosamprenavir dos quais os 3 primeiros também são produzidos no Brasil. Ainda, a classe dos inibidores da Fusão cujos representantes são Enfuvirtida (T-20), produzido no Brasil, Maraviroc e Vicriviroc e por último a classe dos Inibidores da Integrase cujo representante é o Raltegravir<sup>9,10</sup>.

O curso da AIDS mudou muito nos últimos 10 anos quanto ao seu prognóstico e tratamento. A AIDS era uma doença que, inevitavelmente, levava ao óbito devido à falta de possibilidades de intervenções para alterar seu curso. Hoje, o curso da doença continua a ser crônico, mas seu prognóstico foi melhorado através de tratamento eficaz<sup>11</sup>, resultando em melhora dos indicadores de morbidade, de mortalidade e da qualidade de vida dos brasileiros que realizam o tratamento para o HIV e AIDS<sup>12,13</sup> acarretando aumento substancial na sobrevivência destas pessoas<sup>14,15</sup>. Entre os adultos a mediana de sobrevivência que era de 5,1 meses de 1982 a 1989 passou a ser de 58 meses em pacientes diagnosticados em 1995 e 1996. Em estudo com pacientes diagnosticados em 1998 e 1999 a mediana de sobrevivência aumentou para mais de 108 meses<sup>6</sup>.

De acordo com o relatório global da UNAIDS<sup>5</sup>, mais pessoas estão recebendo os antirretrovirais em todas as regiões do mundo. Em dezembro de 2009, 36% (cerca de 5,2 milhões) dos 15 milhões de pessoas que necessitam do tratamento em países de baixa e média renda estavam recebendo a terapia antirretroviral, um aumento de 30% em relação a 2008. Porém, a América Latina, que já apresentava uma boa cobertura para terapia antirretroviral, foi a que apresentou menor taxa (6%) de aumento na cobertura em 2009.

O Brasil foi o primeiro país não rico a adotar a política de acesso universal e gratuito à terapia antirretroviral através da Lei 9.313, de 13 de novembro de 1996. Estudos apontam que no período de 1996 a 2002 houve redução de 34% da mortalidade e de 70% da morbidade dos casos de AIDS no país<sup>5,16,17</sup>. Atualmente, no Brasil, 190 mil pacientes HIV positivo estão em uso de



terapia antirretroviral (TARV) e quase 35 mil iniciaram o tratamento em 2008. Dos 25 países com alto número de pessoas vivendo com HIV Botsuana, Brasil e Camarões relataram que 90% ou mais dos pacientes permaneceram em tratamento mais de 12 meses após o início<sup>5</sup>. As políticas públicas brasileiras para a provisão de assistência à saúde de pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) tem tido reconhecimento em âmbito mundial, principalmente a garantia do acesso universal e gratuito aos antirretrovirais (ARV)<sup>18</sup>.

O Objetivo da terapia antirretroviral é alcançar a supressão viral o mais cedo possível e por maior tempo possível para que a função imunológica do paciente seja preservada. A eficácia da terapia antirretroviral tem sido medida pela supressão máxima da replicação viral, indicada por níveis de HIV\RNA (carga viral) com contagem abaixo do limite de detecção<sup>19</sup>. A literatura tem sugerido benefício de intervenções para otimização do tratamento antirretroviral, com melhora da contagem de CD4, redução de carga viral e redução de toxicidade dos fármacos<sup>20-25</sup>.

A eficácia da terapia antirretroviral depende de altos níveis de adesão<sup>29</sup>, sendo fundamental a adesão ao primeiro esquema antirretroviral<sup>12</sup>. Ensaios clínicos indicam que a eficácia do tratamento, expressa nos níveis de supressão viral, exige que a adesão ao esquema terapêutico seja igual ou superior a 95% das doses prescritas<sup>12,26-28</sup>. Aumentando a adesão ao tratamento antirretroviral, aumentam as chances de obtenção de carga viral indetectável<sup>28-34</sup>.

### **2.3. Adesão**

A adesão é um processo dinâmico, multifatorial (aspectos comportamentais, psíquicos, sociais), que requer decisões compartilhadas e co-responsabilizadas entre os usuários do serviço, a equipe de saúde e a rede social de apoio, e abordagem que atenda às singularidades socioculturais e subjetivas, visando a uma melhor qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV/AIDS. A capacidade dos pacientes para acompanhar os planos de tratamento da melhor forma possível é frequentemente comprometida por diversas barreiras, geralmente relacionadas a

diferentes aspectos do problema. Isto inclui: aspecto social, fatores econômicos, equipe/sistema de saúde, características da doença, terapias e fatores relacionados aos pacientes. Resolver os problemas relacionados a cada um destes fatores é necessário para que a adesão dos pacientes seja melhorada<sup>35</sup>.

Em relação aos comprimidos propriamente ditos, considera-se ideal – para redução ou supressão da carga viral – que o paciente tome 100% dos medicamentos de modo correto. Estudos mostram que algum grau de não adesão é universal, aceitando-se a ingestão de 95% ou mais dos medicamentos prescritos como critério para boa adesão aos antirretrovirais<sup>36</sup>.

A baixa adesão é um dos problemas mais graves dos sistemas de assistência à saúde, uma vez que pode transformar o melhor tratamento disponível em ineficaz<sup>36</sup>. Os regimes terapêuticos potentes são complexos e apresentam comumente problemas de adesão<sup>37,38</sup>. Os obstáculos para o seu cumprimento adequado vão desde um número muito grande de comprimidos por dia – podendo chegar a 20 - em doses divididas, horários rigorosos, com alterações dietéticas e efeitos tóxicos associados à maioria dos medicamentos<sup>39</sup>.

A falha terapêutica é definida como a ocorrência de deterioração clínica e/ou piora dos parâmetros laboratoriais imunológicos e/ou virológicos. A ocorrência de infecção oportunista é, na maioria das vezes, indicador de falha terapêutica. O uso incorreto dos antirretrovirais está relacionado diretamente à falha terapêutica, facilitando a emergência de cepas do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) resistentes aos medicamentos existentes<sup>31</sup>. Além disso, pode levar à recaída ou piora do curso da doença, e, eventualmente fazer com que o paciente perca a condição de responder ao tratamento e aumente o risco de efeito-rebote com efeitos adversos e danos potenciais<sup>36</sup>.

Entre fatores que podem prejudicar a adesão está baixa escolaridade, a qual interfere tanto na compreensão da história da doença quanto no entendimento da prescrição e conseqüentemente na utilização dos medicamentos. Estima-se que a baixa escolaridade reduza em 20% as chances de uma boa adesão<sup>40</sup>. Por outro lado, a renda mensal apresenta resultados variados como, por

exemplo, ausência de associação em um estudo indiano<sup>41</sup> e associação inversa em estudo africano<sup>42</sup>. Outros fatores de risco são perda do trabalho, medicamentos indisponíveis na rede de saúde, número de comprimidos por dia, falta de apoio psicológico entre outros<sup>43</sup>.

Brito e colaboradores<sup>39</sup>, identificaram como fatores associados significativamente à interrupção do tratamento história de tratamento psiquiátrico prévio à AIDS, uso de drogas, baixa escolaridade e início da terapia antirretroviral após internação. A proporção de interrupção foi significativamente mais elevada em adultos jovens (25-34 anos) e os mais idosos, quando comparados com adolescentes e jovens (menos de 25 anos).

Avaliação cuidadosa do comportamento da adesão é necessária para um plano de tratamento efetivo e eficiente<sup>36</sup>, porém é bastante complexo avaliar a adesão aos antirretrovirais, porque nenhum dos métodos disponíveis é totalmente satisfatório<sup>45</sup>, não existe uma medida perfeita ou padrão-ouro<sup>44,45</sup>.

O método mais utilizado para avaliar adesão aos antirretrovirais em estudos de pesquisa é o auto-relato dos pacientes<sup>46,47</sup>. Os questionamentos diretos, embora tendam a superestimar o nível de adesão, podem produzir bons indicadores da adesão real, desde que o entrevistado tenha garantia de total sigilo e respeito pelas suas respostas; “mais importante do que perguntar é a maneira como é formulada a pergunta”<sup>44,48</sup>.

Uma medida indireta de adesão ao tratamento antirretroviral é a carga viral. O mais importante preditor de carga viral indetectável no estudo de Silveira et al<sup>34</sup> foi a adesão ao tratamento antirretroviral, aferida por auto-relato.

Outra técnica utilizada para avaliar adesão é a contagem de comprimidos<sup>49</sup>. Este método também pode subestimar a não-adesão, pois o paciente pode ter retirado os comprimidos do frasco e não os ter utilizado. A visita não programada com contagem de comprimidos na casa do paciente melhora sua confiabilidade<sup>50</sup>.

Sistema eletrônico de memória utilizado na tampa do frasco dos medicamentos (MEMS) pode melhorar a fidedignidade da contagem de comprimidos<sup>51</sup>, mas ainda assim pacientes podem

retirar os comprimidos (ex.: quando saem de casa) e esquecer-se de tomá-los. No testudo de Paterson e colaboradores<sup>27</sup> foi monitorada a adesão aos antirretrovirais inibidores da protease durante seis meses, em pacientes americanos, por meio de um dispositivo “MEMS”. Nesse estudo, 81% dos pacientes com adesão maior ou igual a 95% apresentaram carga viral indetectável. Um quarto dos pacientes com adesão entre 70 e 80%, e apenas 6% dos com adesão menor do que 70% apresentaram carga viral indetectável. O estudo de Bangsberg e colaboradores<sup>28</sup> mostrou forte associação entre as medidas de adesão pela contagem de comprimidos e o “MEMS CAPS”.

O controle de níveis séricos dos fármacos não tem sido utilizado na avaliação da adesão em terapia antirretroviral, devido ao alto custo, meia-vida curta de alguns fármacos<sup>49</sup>, e carência de metodologias adequadas para determinação de níveis séricos para todos os antirretrovirais.

Outro método de aferir a adesão aos antirretrovirais é por meio do registro de retiradas dos medicamentos na farmácia. Estudo de Gomes<sup>52</sup> demonstrou que os registros de farmácia mostram-se adequados para detectar os pacientes em risco de efetivamente não aderirem ou mesmo abandonarem o tratamento. Outro estudo mostrou haver correlação da adesão aferida a partir dos dados medidos através de um sistema computadorizado de dispensação na farmácia com os dados de adesão obtidos através do auto-relato<sup>53</sup>. Estudo retrospectivo em adultos comparou adesão medidas através do MEMS CAPS e das retiradas da farmácia e encontrou correlação pobre entre as duas medidas<sup>54</sup>, apesar de ambas apresentarem correlação significativa com a carga viral em estudos anteriores<sup>55,56</sup>.

De acordo com Bisson<sup>57</sup>, a medida da adesão pelos dados da farmácia pode ser tão acurada quanto às alterações na contagem de CD4 para detectar a falha virológica de pacientes em uso de antirretrovirais. Esta estratégia é empregada no sul da África, onde os pacientes possuem um cartão onde constam informações sobre a dispensação de antirretrovirais para controle da adesão ao tratamento<sup>57</sup>. Outra abordagem possível seria por meio de registro eletrônico da dispensação, de forma que o programa forneça automaticamente à farmácia a data

em que o paciente deve retirar os medicamentos<sup>57</sup>. No Brasil, desde 2008 todas as unidades distribuidoras de medicamentos para o programa de HIV do MS registram obrigatoriamente a retirada mensal dos antirretrovirais no Sistema Informatizado de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM), sem o que, o paciente não poderá receber novo suprimento<sup>58</sup>.

O quadro abaixo apresenta algumas formas de aferição da adesão mais utilizadas, com suas vantagens e desvantagens<sup>36</sup>.

**Quadro 1**– Métodos para acompanhamento da adesão de acordo com o Manual de Adesão, 2008, Ministério da Saúde<sup>36</sup>:

<b>Método</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
<b>Questionários</b>	Facilidade; Baixo custo; Pode identificar precocemente a má adesão.	Risco de inadequação metodológica; Viés do entrevistador (influência do entrevistador sobre o entrevistado).
<b>Auto-relato</b>	Reforça a corresponsabilidade entre o usuário e profissionais de saúde; Pode identificar precocemente as dificuldades.	Viés de memória; Influência usuário/profissional de saúde.
<b>Estimativa do profissional de saúde</b>	Inclusão do tema da adesão no atendimento	Juízo de valores por parte do profissional; Superestimar ou subestimar a informação.
<b>Registro da farmácia</b>	Envolve os profissionais da farmácia nas ações de adesão; Estimula o controle da frequência da dispensação; Não-invasivo.	Limites de possibilidades dos serviços: organização, estrutura e/ou recursos humanos; Pode ser uma estimativa tardia de má adesão.
<b>Teste de identificação de pílulas pelo usuário</b>	Boa correlação com o auto-relato; Estratégia para pessoas não alfabetizadas ou com baixa escolaridade.	Diversidade de apresentações dos medicamentos (cores e forma diversas); Viés de memória.
<b>Contagem de pílulas</b>	Baixo custo; Invasivo.	Baixa fidedignidade (esquecimento ou modificação dos medicamentos restantes); Tempo despendido pelos profissionais; Dificuldade no transporte das medicações.
<b>MEMS CAPS Sistema de Monitoramento do Evento da Medicação</b>	Dados precisos sobre as tomadas	Custo elevado. Assume que uma única dose foi retirada e foi ingerida cada vez que o frasco for aberto, o que pode não ocorrer; É incompatível com formulações líquidas.

### **3. JUSTIFICATIVA**

O Objetivo da terapia antirretroviral é alcançar a supressão viral o mais cedo e por maior tempo possíveis para que a função imunológica do paciente seja preservada. Para isso é necessário alto grau de adesão, pois a não adesão leva à falha terapêutica e piora do quadro clínico dos pacientes. Manter a adesão torna-se, portanto, fundamental para o sucesso terapêutico e um desafio para a equipe de saúde. Mesmo nos ensaios clínicos, situação altamente controlada e que não reflete a realidade assistencial, observa-se diminuição progressiva da adesão. Tão difícil quanto manter é aferir a adesão do paciente ao tratamento. Diversos métodos de aferição da adesão têm sido estudados a fim de identificar uma forma de fácil execução e ao mesmo tempo com boa acurácia. Nesta perspectiva, este estudo propôs-se a comparar a adesão dos pacientes durante sua participação em ensaio clínico e após esse período e avaliar fatores de risco para adesão insuficiente.

### **4. OBJETIVOS**

#### **4.1. *Objetivo geral***

Avaliar se, após participação de pacientes HIV positivos em ensaio clínico, a adesão ao tratamento antirretroviral sofre modificação.

#### **4.2. *Objetivos específicos***

1. Comparar a adesão informada por auto-relato durante participação do paciente em ensaio clínico com a adesão após conclusão do estudo aferida a partir de registro no SICLOM das retiradas dos medicamentos da Farmácia, durante um ano,.

2. Avaliar associação de características sócio-demográficas e carga viral com a adesão ao tratamento antirretroviral.

## 5. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Fonseca MGP, Lucena FFA, Sousa A, Bastos FI. AIDS mortality, “race or color”, and social inequality in a context of universal access to highly active antiretroviral therapy (HAART) in Brazil, 1999-2004. *Cadernos de Saúde Pública*. 2007;23(3):s445–s455.
2. Marins JRP. Estudo de sobrevida dos pacientes de AIDS segundo escolaridade, co-infecção por hepatite C e tuberculose. Coorte Brasileira 1995-1996. 2004. [tese doutorado].
3. World Health Organization, UNAIDS – Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2006: 16-61. Disponível em <http://www.unaids.org> acessado em 11 novembro 2010
4. Lopes HV. AIDS 2007: os novos dados, no Brasil e no mundo. *Revista Panamericana de Infectologia*. 2007;9(4):65-66.
5. World Health Organization, UNAIDS – Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010: 16-107. Disponível em [http://www.unaids.org/GlobalReport/Global\\_report.htm](http://www.unaids.org/GlobalReport/Global_report.htm) acessado em 13 novembro 2010.
6. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde – Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico – AIDS e DST. 2010: ANO VI(1):48-49. Disponível em <http://www.aids.gov.br/publicacao/boletim-epidemiologico-2010> acessado em 3 dezembro 2010.
7. Reis AC, Santos EM, Cruz MM. Mortality for AIDS in Brazil: An Exploratory Study of its Temporal Evolution. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2007;16(3):195–205.
8. Brasil, Ministério da Saúde, Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. História da AIDS. Disponível em <http://www.aids.gov.br/pagina/historia-da-aids> acessado em 19 de outubro de 2010.



9. Brasil, Ministério da Saúde, Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. História da AIDS. Disponível em <http://www.aids.gov.br/pagina/quais-sao-os-antirretrovirais> acessado em 19 de outubro de 2010.
10. Fuchs FD, Wannmacher LF. Farmacologia Clínica – Fundamentos da Terapêutica Racional. 4ed. Guanabara Koogan.
11. Garcia R, Pondé M, Lima M, Souza AR, Stolze SMO, Badaró R. Lack of Effect of Motivation on the Adherence of HIV-Positive/AIDS Patients to Antiretroviral Treatment. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2005;9(6):494-499.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV: 2008;7Ed. Disponível em [www.aids.gov.br](http://www.aids.gov.br) acessado em 12 julho 2009.
13. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD, and THE HIV OUPATIENT STUDY INVESTIGATORS. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *The New England Journal of Medicine*. 1998;338(13): 853-860.
14. Marins JR, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES, Barbosa AA et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS*. 2003; 17:1675-82. (abstract)
15. Jordan R, Gold L, Cummins C, Hyde C. Systematic review and meta-analysis of evidence for increasing numbers of drugs in the antiretroviral combination therapy. *BMJ*. 2002; 324:1-10.
16. 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 pessoas que vivem com HIV e AIDS. 2007.

17. Nemes MIB, Castanheira ERL, Helena, ETS, Melchior R, Caraciolo JM, Basso CR, Alves MTSS, Alencar TMD, Ferraz DAS. Adesão ao tratamento, acesso e qualidade da assistência em Aids no Brasil. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2009;55(2):207-212.
18. Okie S. Fighting HIV- Lesson from Brazil. *The New England Journal of Medicine*. 2006;354:1977–1981.
19. Bartlett JG, Gallant JE. Medical management of HIV infection. Baltimore, MA: Johns Hopkins University Press, 2001.
20. Horberg MA, Hurley LB, Silverberg MJ, Kinsman CJ, Quesenberry CP. Effect of Clinical Pharmacists on Utilization of and Clinical Response to Antiretroviral Therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrom*. 2007;44(5):531–39.
21. March K, Mak M, Louie SG. Effect of pharmacists' interventions on patient outcomes in an HIV primary care clinic. *American Society of Health-System Pharmacists*. 2007;64:2574–2578.
22. Rathbun RC, Farmer KC, Stephens JR, Kickhart SM. Impact of adherence clinic on behavioral outcomes and virologic response in the treatment of hiv infection: a prospective, randomized, controlled pilot study. *Clinical Therapeutics*. 2005; 27(2):199 – 209.
23. Ma A, Chen DM, Chau FM, Saberi P. Improving adherence and clinical outcomes through an HIV pharmacist's interventions. *Aids Care*. 2010;22(10): 1189–1194.
24. Tuldrà A, Fumaz CR, Ferrer MJ, Bayes R, Arno A, Balague M, et al. Prospective randomized two-arm controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to improve long-term adherence to highly active antiretroviral therapy. *JAIDS*. 2000;25:221-8.
25. Lester RT, Ritvo P, Milld E, Kariri A, Karanja S, Chung MH, Jack W, Habyarimana J, Safavi MS, Najafzadeh M, Marra CA, Estambale B, Ngugi E, Ball TB, Thabane L,

- Kimani J, Ackers M, Plummer FA. Effects of a mobile phone short message service on antiretroviral treatment adherence in Kenya (WelTel Kenya1): a randomized trial. *Lancet*. 2010;376:1838–45.
26. Ceccato MGB, Acurcio FA, Bonolo PF, Rocha GM, Guimarães MDC. Compreensão de informações relativas ao tratamento antirretroviral entre indivíduos infectados pelo HIV. *Caderno de Saúde Pública*. 2004;20:1388-97.
27. PATERSON DL, SWINDELS S, MOHR J, BRESTER MK, VERGIS EN, SQUIER C, WAGENRER MM, SINGH N. Adherence with protease inhibitor therapy for human immunodeficiency virus infection. 38th ICAAC, San Diego, 1998.
28. Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, Zolopa AR, Holodniy M, Sheiner L, Bamberger JD, Chesney MA, Moss A. Adherence to protease inhibitors, HIV1 viral load and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS*. 2000;14:357-366
29. Gifford AL, Bormann JE, Shively MJ, Wright BC, Richman DD, Bozzette SA. Predictors of self-reported adherence and plasma HIV concentrations in patients on multidrug antiretroviral regimens. *JAIDS*. 2000;23:286-95.
30. Haubrich RH, Little SJ, Currier JS, Forthal DN, Kemper CA, Beall GN, Johnson D, Dube MP, Hwang JY, McCutchan JA. The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. *AIDS*. 1999;13:1099-1107.
31. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, Wagener MM, Singh N. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 2000;133:21-30.
32. Tuldrà A, Fumaz CR, Ferrer MJ, Bayes R, Arno A, Balague M, et al. Prospective randomized two-arm controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to improve long-term adherence to highly active antiretroviral therapy. *JAIDS*. 2000;25:221-8.

33. Kleeberger CA, Phair JP, Strathdee AS, Detels R, Kingsley L, Jacobson LP. Determinants of heterogeneous adherence to HIV-antiretroviral therapies in the multicenter AIDS cohort study. *JAIDS*. 2001;26:82-92
34. Silveira MPT, Draschler ML, Leite JCC, Pinheiro CAT, Silveira VL. Predictors of undetectable plasma viral load in HIV-positive adults receiving antiretroviral therapy in southern Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2002;6(4):164-171.
35. Sabate E. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. 2003.
36. Brasil, Ministério da Saúde. Departamento Nacional de DST/AIDS. Lima HMM. Adesão aos anti-retrovirais: manual para profissionais de saúde. 2005:10-22.
37. Venkatesh KK, Srikrishnan AK, Mayer KH, Kumarasamy N, Raminani S, Thamburaj E, Prasad L, Triche EW, Solomon S, Safren SA. Predictors of non-adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-Infected south Indians in clinical care: implications for developing adherence intervention in resource-limited settings. *Aids Patient Care*. 2010;4:1-8.
38. Tessema B, Biadlegne F, Mulu A, Getachew A, Emmrich F, Sack Ulrich. Magnitude and determinants of nonadherence and nonreadiness to highly active antiretroviral therapy among people living with HIV/AIDS in Northwest Ethiopia: a cross-sectional study. *Aids Research and Therapy*. 2010;7(2):1-8.
39. Brito AM, Szwarcwald CL, Castilho EA. Fatores associados à interrupção de tratamento anti-retroviral em adultos com AIDS. Rio Grande do Norte, Brasil, 1999-2002. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2006;52(2):86-92.
40. Nemes MIB, Carvalho HB, Souza MFM. Antiretroviral therapy adherence in Brazil. *AIDS* 2004;18(3):S15-S20.
41. Cauldbeck MB, O'Connor C, O'Connor MB, Saunders JÁ, Rao B, Mallesh VG, Kotehalappa N, Kumar P, Mamtha G, McGoldrick C, Laing RBS, Satish KS. Adherence

- to anti-retroviral therapy among HIV patients in Bangalore, India. *Aids Research and Therapy*. 2009;6(7):1-8.
42. 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 Research and Therapy*. 2009;6(21):1-12.
43. Ammassari A, Trotta MP, Murri R, Castelli F, Narciso P, Noto P, Vecchiet J, Monforte ADA, Wu AW, Antinori A for AdiCoNA Study Group. Correlates and predictors of adherence to highly active antiretroviral therapy: overview of published literature. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2002;31:S123-S127.
44. Garcia R, Schooley RT, Badaró R. Na adherence trilogy is essential for long-term HAART success. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2003;7(5):307-314.
45. Lignani Jr. L, Greco DB, Carneiro M. Avaliação da aderência aos anti-retrovirais em pacientes com infecção pelo HIV/Aids. *Revista de Saúde Pública*. 2001;35(6):495-501.
46. Chesney M. Antiretroviral Therapies: Adherence Challenges and Strategies. 38th ICAA, São Diego, 1998.
47. Shelton MJ, Esch LD, Hewitt RG, Cousins S, Morse GD. The impact of patient-reported adherence with antiretroviral therapy on virology response. 38th ICAAC, San Diego, 1998.
48. Steele DJ, Jackson TC, Gutmann MC. Have You Been Taking Yours Pills? The adherence-Monitoring Sequence in Medical Interview, In: *The Journal of Family Practice*. 1990; 30(3):294-299.
49. Wright EC. Non-Compliance or how many aunts has Matilda?. *Lancet*. 1993;342(8876):909-913.
50. Barker R, Bartlet E, Golden A, Barker LR, Burton JR, Zieve PD. Principles of Ambulatory Medicine. Willians & Wilkins: Baltimore. 1995:43-45.

51. Paterson DL, Swindels S, Mohr J, Brester MK, Vergis EN, Squier C, Wagenrer MM, Singh N. How much adherence is enough? A preparative study of adherence to protease inhibitor therapy using Mems Caps. 6<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections: Chicago, 1999.
52. Gomes RRFM, Machado CJ, Acurcio FA, Guimarães MDC. Pharmacy records as an indicator of non-adherence to antiretroviral therapy by HIV-infected patients. *Caderno de Saúde Pública*. 2009;25(3):495-506.
53. Fairley CK, Permana A, Read TRH. Long-term utility of measuring adherence by self-report compared with pharmacy record in a routine clinic setting. *HIV medicine*. 2005;6:366–69.
54. 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 and Behavior*. 2010;14(4):748-754.
55. Gross R, Bilker WB, Wang H, Chapman J. How long is the window of opportunity between adherence failure and virologic failure on efavirenz-based HAART? *HIV Clinical Trials* 2008;9:202–206. [PubMed: 18547907]
56. Grossberg R, Zhang Y, Gross R. A time-to-prescription-refill measure of antiretroviral adherence predicted changes in viral load in HIV. *Journal of Clinical Epidemiology* 2004;57:1107–1110. [PubMed: 15528063]
57. Bisson GP, Gross R, Bellamy J, Hislop M, Regensberg L, Frank I, et al. Pharmacy Refill Adherence Compared with CD4 Count Changes for Monitoring HIV-Infected Adults on Antiretroviral Therapy. *PLOS Medicine*. 2008;5(5):777-789.
58. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM). Disponível em

<http://www.aids.gov.br/pagina/sistema-de-controle-logistico-de-medicamentos-siclom>

acessado em 18 novembro 2010.

## 6. ARTIGO

### COMPARISON OF ADHERENCE TO ANTIRETROVIRAL THERAPY DURING AND AFTER CLINICAL TRIAL PARTICIPATION

\*Guttier MC<sup>1</sup>, Silveira MPT<sup>2</sup>, Pinheiro CAT<sup>3</sup>, Moreira LB<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Pharmacist; Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal de Rio Grande do Sul. Porto Alegre Brasil.

<sup>2</sup> Federal University of Pampa – UNIPAMPA. Uruguaiana, Brazil.

<sup>3</sup> Specialized Service for HIV/AIDS–SAE–Pelotas, Federal University of Pelotas. Pelotas, Brazil

<sup>4</sup> Department of Pharmacology, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

*Address correspondence to:*

Marília Cruz Guttier

Rua Senador Alberto Pasqualini, 1061 – Areal

CEP 96080-230

Pelotas – RS, Brazil

Tel: + 55 53 84033246



## A. Abstract

Antiretroviral therapy requires regimen adherence at least of 95% of the prescribed doses. We compared patient adherence to antiretroviral therapy during participation in clinical trial and after this period, and we evaluated risk factors for non-adherence. 310 participants from a clinical trial were included in a cohort study. Adherence was assessed by self-report during the trial and pharmacy refill in the period after the trial, over one year. 63.2% of the sample were men, the mean age was 40 (SD9.8) years. Adherence rate was 60.8% during the trial and 35.2% in the next year ( $p<0.001$ ). The mean adherence score by self-report was 88.9% (SD 19.2) and 78.1% (SD 28.5;  $p=0.02$ ) for pharmacy refill. Age and family income were positively associated with adherence assessed by pharmacy refill in the year after the trial participation. Patient adherence during participation in a trial was higher than after the end of the study.

**Keywords:** HIV, AIDS, medication adherence, self-report, antirretroviral therapy

## **Introduction**

The number of deaths per year related to AIDS in the world is steadily decreasing, from 2.1 million in 2004 to 1.8 million in 2009. The improvement in survival of patients living with AIDS is associated with increased availability of more effective antiretroviral therapy<sup>1</sup> (ART). It also reflects the improved care and support for people living with HIV, particularly in middle and low income countries<sup>2</sup>.

Studies indicate that ART efficacy, expressed in levels of viral load suppression, requires regimen adherence at least of 95% of the prescribed doses<sup>3,4</sup>. However, potent drug regimens are complex and frequently present problems for treatment adherence. Observational studies shows rates of adherence from 60 to 90%<sup>5-10</sup>, and even in clinical trials<sup>11,12</sup> adherence levels decreased progressively over 12 months. Benefits from interventions aiming to improve adherence to ART have been described<sup>10,11,13-15</sup>. Nevertheless, the effectiveness of interventions in the long term has not been sufficiently evaluated and it is not known whether the fact of having participated in a study influences treatment adherence later. This study aimed to compare patient adherence during participation in a clinical trial and after this period, and assess risk factors for subsequent poor adherence.

## **Methods:**

We conducted a cohort study, which enrolled participants from a randomized clinical trial<sup>17</sup>, to evaluate the effectiveness of pharmaceutical care for HIV patients receiving ART at a referral service.

Inclusion criteria were the same as clinical trial(aqui cabe a referência do protocolo publicado), specifically age 18 or older, not pregnant and residing in the urban area of Pelotas, Brazil. The clinical trial was conducted from 2006 to 2008 and participants were followed for 12 months.

Adherence was measured during participation in the clinical trial by self-report of medications use in the last 3 days prior to the visit in an interview with pharmacist. Patients reports about drugs used, doses and schedules were recorded. After the end of the study, adherence was measured by recording the pharmacy refill in the computer system of Drug Logistics Management (SICLOM) for over one year (July 2008 to December 2009).

The percentage of adherence was calculated for each drug regimen by dividing the number of pills the patient reported taking these last three days by the number of tablets that he should have taken according to prescription multiplied by 100. Adherence by pharmacy refill was calculated by dividing the number of monthly SICLOM recorded refills by the number of refills expected for the period multiplied by 100. Patients were considered adherent if they took 95% or more of prescription drugs<sup>18-21</sup>.

Clinical and demographic data were collected from the clinical trial database and supplemented by chart review. The analysis was performed using the statistical program PASW Statistics 18<sup>®</sup>. The average adherences score were compared by Mann-Whitney test for independent samples. We used the  $\chi^2$  test to analyze associations of adherence rates by periods, viral load and group allocation in the clinical trial. Logistic regression was applied to identify factors independently associated with adherence. Age, income and living alone were include in the model.

## **Results**

The study included 310 patients from 332 participants in the original clinical trial. Twenty-two losses were due to death (10), pregnancy (1), moving to another city (2) and missing data (9).SICLOM data were obtained for 292 participants.

The majority were men (63.2%) with mean age of 40 (SD 9.8) years ; 83% were between 18 – 49 years. Income ranged from 0 to 14.3 minimum wage with a median of 1.5 (IQR 1 to 2.5).

Fifty-one percent of the participants received some social benefits and 53% had no steady job . Most (70%) had fewer than 8 years of formal education, but 95% reported knowing how to read. All participants lived in a house or an apartment; 84% of these shared the residence with friends or relatives. At baseline , of the original clinical trial, 52% had an undetectable viral load (< 50copies/ml) and 76% had a CD4 count > 200 cells/mm<sup>3</sup>. Other sociodemographic and clinical data are described in Table 1.

The median number of physician visits was 5 (IQR 3-7). The median for number of viral loads and CD4 counts done during the follow-up period was 2 (IQR 1-3) for both. The most widely used regimen was the combination of two NRTIs with an NNRTI (zidovudine + lamivudine with efavirenz), which was used by 53%.

While adherence was reported to be 60% during the trial, it fell to 35.2% in the year following the end of the study . The mean adherence score measured by self-report was higher (M=88.9% SD 19.2) than that obtained from the pharmacy refill recorded on SICLOM (M=78.1% SD 28.5; p=0.02). There was no association between undetectable viral load at the beginning of the clinical trial and the measures of adherence to treatment and there was no association between adherence after the clinical trial was finished and the allocation to intervention group during the trial (Table 2). No risk factors for adherence measured by self-report were identified in the clinical trial period. However, age and family income were independently associated with adherence measured by pharmacy refill recorded in SICLOM in the year after the clinical trial was finished (Table 3).

## **Discussion**

In this study, nested in a clinical trial in which participants were randomly assigned to receive pharmaceutical care or keep on receiving only usual medical care, the rate of ART adherence of at least 95% on average was only 60% and fell by most half to 35% within one year after the end of the trial original. One may expect higher adherence during study participation in

controlled conditions, especially in this case where the intervention trial aimed to improve adherence, as a result of the Hawthorne effect, but this degree of fall-off in adherence more likely represents poor durability of the intervention. In intervention studies that used the same adherence criteria (at least 95% of medication use), the rates for the intervention groups ranged from 54% to 94% and 50% to 69% in the control groups<sup>12,13,16</sup>, and levels tended to fall even during the study. The fall in adherence may be attributable to reporting bias since self-report can overestimate the actual adherence<sup>5,23-25</sup>. Although a limitation, self-report is frequently used to evaluate adherence to ART. In a meta-analysis<sup>26</sup> with more than 15,000 patients, non-adherence measured by self-report showed odds ratio of 2.3 (95%CI 2.0 – 2.7) for detectable viral load. In an earlier study (Grossberg)<sup>7</sup>, 41% of patients that self-reported adherence, were non-adherent by pharmacy refill record. Pharmacy refill adherence is useful to identify patients who are at high risk of non-adherence or treatment interruption<sup>27,28</sup>. It is assumed that if patients do not receive timely refills from the pharmacy, they are not taking ART correctly. Instead of significant correlation with viral load, pharmacy refill showed low correlation with adherence assessed by MEMS CAPS<sup>29</sup>.

To remove the inherent reporting bias in measuring adherence by self report, in this study we measured adherence using SICLOM, a computerized system of mandatory use by the Drug Distribution Units in Brazil, to obtain a reliable measure of adherence by pharmacy refill. The absence of a systematic record of pharmacy refill during the trial is a study limitation and prevented us from comparing the trial and post-trial periods by the same adherence assessment method. Nevertheless pharmacy refill is useful to detect patients under therapeutic failure risk<sup>27,28</sup>.

Higher age and family income were associated with adherence assessed by pharmacy refill after the end of the clinical trial. Positive association of age and adherence has been recorded in other study<sup>30</sup> but income, has not been consistently found to be an independent risk

factor for improved adherence. There was no association in an Indian study<sup>8</sup> and there was an inverse association in an African study<sup>31</sup>. In a Brazilian study with a similar population to ours, Pinheiro et al (2002) did not find association between family income or age and self-reported adherence.

## **Conclusion**

Patient adherence during participation in a clinical trial to improve adherence was significantly higher than in the 12-month period immediately following the end of the study. New interventions need to be designed that may improve adherence to pharmacologically suitable levels.

## **Acknowledgments**

To Service of Expert Assistance for HIV / AIDS of Pelotas – RS- Brazil – all its members and patients.

Financial Support: INDEP – CAPS-ICS – UFBA – CAPES

## **References**

1. Jordan R, Gold L, Cummins C, Hyde C. Systematic review and meta-analysis of evidence for increasing numbers of drugs in the antiretroviral combination therapy. *BMJ*. 2002; 324:1-10.
2. World Health Organization, UNAIDS – Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010: 16-107. Available at [http://www.unaids.org/GlobalReport/Global\\_report.htm](http://www.unaids.org/GlobalReport/Global_report.htm) accessed in 13 november 2010.
3. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, Wagener MM, Singh N. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 2000;133:21-30.

4. Chesney MA. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;30(2):S171-6.
5. Arnsten JH, Demas PA, Farzadegan H, Grant RW, Gourevitch MN, Chang CJ, Buono D, Eckholdt H, Howard A, Schoenbaum EE. Antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV infected drug users: comparison of self-report and electronic monitoring. *Clinical Infectious Disease*. 2001; 33(8):1417–1423.
6. Lignani Jr. L, Greco DB, Carneiro M. Avaliação da aderência aos anti-retrovirais em pacientes com infecção pelo HIV/Aids. *Revista de Saúde Pública*. 2001;35(6):495-501.
7. Grossberg R, Zhang Y, Gross R. A time-to-prescription-refill measure of antiretroviral adherence predicted changes in viral load in HIV. *Journal of Clinical Epidemiology* 2004;57:1107–1110. [PubMed: 15528063]
8. Cauldbeck MB, O'Connor C, O'Connor MB, Saunders JÁ, Rao B, Mallesh VG, Kotehalappa N, Kumar P, Mamtha G, McGoldrick C, Laing RBS, Satish KS. Adherence to anti-retroviral therapy among HIV patients in Bangalore, India. *Aids Research and Therapy*. 2009;6(7):1-8.
9. Campbell JI, Ruano AL, Samayoa B, Mui DLE, Arathoon E, Young B. Adherence to antiretroviral therapy in an urban, free-care HIV clinic in Guatemala city, Guatemala.
10. Ma A, Chen DM, Chau FM, Saberi P. Improving adherence and clinical outcomes through an HIV pharmacist's interventions. *Aids Care*. 2010;22(10): 1189–1194.
11. Rathbun RC, Farmer KC, Stephens JR, Kickhart SM. Impact of adherence clinic on behavioral outcomes and virologic response in the treatment of HIV infection: a prospective, randomized, controlled pilot study. *Clinical Therapeutics*. 2005; 27(2):199 – 209.
12. Sampaio-Sá M, Shafer KP, Bangsberg DR, Evans J, Dourado ML, Teixeira C, et al. 100% Adherence Study: Educational Workshop VS. Video Sessions to improve Adherence among ART-Naïve Patients in Salvador, Brazil. *AIDS Behavior*. 2008;12:S54-S62.

13. Tuldrà A, Fumaz CR, Ferrer MJ, Bayes R, Arno A, Balague M, et al. Prospective randomized two-arm controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to improve long-term adherence to highly active antiretroviral therapy. *JAIDS*. 2000;25:221-8.
14. Horberg MA, Hurley LB, Silverberg MJ, Kinsman CJ, Quesenberry CP. Effect of Clinical Pharmacists on Utilization of and Clinical Response to Antiretroviral Therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrom*. 2007;44(5):531–39.
15. March K, Mak M, Louie SG. Effect of pharmacists' interventions on patient outcomes in an HIV primary care clinic. *American Society of Health-System Pharmacists*. 2007;64:2574–2578.
16. Lester RT, Ritvo P, Milld E, Kariri A, Karanja S, Chung MH, Jack W, Habyarimana J, Safavi MS, Najafzadeh M, Marra CA, Estambale B, Ngugi E, Ball TB, Thabane L, Kimani J, Ackers M, Plummer FA. Effects os a mobile phone short message service on antiretroviral treatment adherence in Kenya (WelTel Kenya1): a randomized trial. *Lancet*.2010;376:1838–45.
17. Silveira MPT, Pinheiro CAT, Guttier MC, Pereira TVS, Moreira LB. Description of pharmaceutical care to assess their effectiveness on adherence to antiretroviral therapy-A randomized clinical trial. *Journal of Medicine and Medical Science*. 2010;1(5):171–177.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV: 2008;7Ed. Available at [www.aids.gov.br](http://www.aids.gov.br) accessed in 12 july 2009.
19. Ceccato MGB, Acurcio FA, Bonolo PF, Rocha GM, Guimarães MDC. Compreensão de informações relativas ao tratamento antirretroviral entre indivíduos infectados pelo HIV. *Caderno de Saúde Pública*. 2004;20:1388-97.



20. Paterson DL, Swindels S, Mohr J, Brester MK, Vergis EN, Squier C, Wagenrer MM, Singh N. Adherence with protease inhibitor therapy for human immunodeficiency virus infection. 38th ICAAC, San Diego, 1998.
21. Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, Zolopa AR, Holodniy M, Sheiner L, Bamberger JD, Chesney MA, Moss A. Adherence to protease inhibitors, HIV1 viral load and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS*. 2000;14:357-366
22. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde – Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico – AIDS e DST. 2010;ANO VI(1):48-49. Available at <http://www.aids.gov.br/publicacao/boletim-epidemiologico-2010> accessed em 3 dezembro 2010.
23. Berg KM, Arnsten JH. Practical and conceptual challenges in measuring antirretroviral adherence. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2006;43(1):S79–S87.
24. Garcia R, Schooley RT, Badaró R. Na adherence triology is essential for long-term HAART success. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2003;7(5):307-314.
25. Fairley CK, Permana A, Read TRH. Long-term utility of measuring adherence by self-report compared with pharmacy record in a routine clinic setting. *HIV medicine*. 2005;6:366–69.
26. Nieuwkerk PT, Oort FJ. Self-reported adherence to antiretroviral therapy for HIV1 infection and virologic treatment response: a meta-analysis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*. 2005;38(4):445-48.
27. Gomes RRFM, Machado CJ, Acurcio FA, Guimarães MDC. Pharmacy records as an indicator of non-adherence to antirretroviral therapy by HIV-infected patients. *Caderno de Saúde Pública*. 2009;25(3):495-506.

28. Bisson GP, Gross R, Bellamy J, Hislop M, Regensberg L, Frank I, et al. Pharmacy Refill Adherence Compared with CD4 Count Changes for Monitoring HIV-Infected Adults on Antiretroviral Therapy. *PLOS Medicine*. 2008;5(5):777-789.
29. 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 and Behavior*. 2010;14(4):748-754.
30. Nemes MIB, Carvalho HB, Souza MFM. Antiretroviral therapy adherence in Brazil. *AIDS* 2004;18(3):S15-S20.
31. 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 Research and Therapy*. 2009;6(21):1-12.
32. Pinheiro CAT, Leite JCC, Drachler ML, Silveira VL. Factors associated with adherence to antiretroviral therapy in HIV/AIDS patients: a cross-sectional study in Southern Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2002;35:1173–1181.

Table 1. Baseline characteristics of study participants

	<b>N=310</b>	<b>%</b>
<b>Socio-demographic characteristics</b>		
Sex		
Male	196	63.2
Female	114	36.8
Age		
>=18 e < 25	11	3.5
>=25 e < 35	85	27.4
>=35 e < 45	113	36.5
>=45 e < 55	77	24.8
>=55	24	7.7
Years of formal education		
0 <= 8	217	70.0
>8 e <=11	75	24.2
>=12	18	5.8
Family income <sup>a</sup> (multiples of Brazilian minimum wage)		
< 1	43	13.9
>= 1 e <=2	165	53.2
> 2	102	32.9
Regular employment		
Yes	147	47.4
No	163	52.6
Received social service benefits		
Yes	159	51.3
No	151	48.7

Participant resides\*

Alone	50	16.2
Shared	259	83.8

**Clinical characteristics**

Viral load\*

Undetectable	159	51.5
Detectable	150	48.5

Immune status

CD4 < 200 cells/mm <sup>3</sup>	75	24.2
CD4 ≥ 200 cells/mm <sup>3</sup>	235	75.8

Adherent to antiretroviral therapy<sup>b</sup>

Non-adherent	76	24.5
Adherent	234	75.5

---

<sup>a</sup> Minimum wage = R\$ 350.00 – US\$ 153.51 – US\$ 1 = R\$ 2.28

<sup>b</sup> Patient was considered adherent if related ≥95% of the prescribed dose was taken during the three days of evaluation

\*Missing 1 case

Table 2. Adherence rate of patients according to undetectable viral load and allocation groups.

	Adherent by self-report n = 278 <sup>a</sup> (%)	Adherent by SICLOM n = 266 <sup>a</sup> (%)
<b>Viral Load</b>		
Undetectable	117/185 (63.2)	69/178 (38.8)
Detectable	51/93 (54.8)	26/88 (29.5)
<i>P</i>	0.18	0.14
<b>Clinical Trial</b>		
Intervention	98/157 (62.4)	48/145 (33.1)
Control	88/152 (57.9)	53/147 (36.1)
<i>P</i>	0.42	0.60

<sup>a</sup> Patients with complete data.

Table 3. Risk Factors for adherence assessed during and after Clinical Trial.

Variable	During Clinical trial		After Clinical trial	
	OR (CI <sub>95%</sub> )	<i>P</i>	OR (CI <sub>95%</sub> )	<i>P</i>
Age	0.98 (0.96 – 1.01)	0.127	1.03 (1.00 – 1.06)	0.018
Family income	1.05 (0.93 – 1.20)	0.435	1.05 (1.00 – 1.33)	0.046
Shared residence	0.96 (0.51 – 1.79)	0.896	0.56 (0.27 – 1.16)	0.120

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ainda como aluna de Iniciação Científica foi despertado o interesse neste campo de estudo a partir da oportunidade de participar da coleta de dados para o ensaio clínico que deu origem a esta dissertação. Isto, associado ao interesse pela Atenção Farmacêutica, permitiu um melhor conhecimento da problemática da adesão ao tratamento, particularmente em HIV-AIDS.

A partir da revisão da literatura tornou-se clara a necessidade de avaliar e buscar o entendimento do comportamento dos pacientes e dos fatores envolvidos com adesão ao tratamento. Sabendo-se que a adesão dos pacientes, enquanto participantes de um ensaio clínico, costuma ser maior que a observada na assistência, surgiu a pergunta que motivou o presente estudo: A participação em um ensaio clínico, em condições controladas, onde a adesão é estimulada, pode influenciar o comportamento de adesão a longo prazo?

Este estudo permitiu comparar a adesão dos pacientes em terapia antirretroviral durante e após sua participação em ensaio clínico randomizado, desenhado para testar a efetividade do seguimento farmacoterapêutico no tratamento da Aids, e para avaliar os fatores associados à adesão. Foi obtida uma redução significativa da adesão após o término do ensaio clínico. Testou-se a hipótese, formulada a posteriori, de que poderia haver diferença entre os pacientes alocados para o grupo intervenção e controle, no entanto não houve diferença entre os grupos. Este dados

nos sugerem que a participação em um ensaio clínico estimulou a adesão independente do grupo de alocação. Além disto, podemos concluir que a exposição a uma situação que estimule o paciente a seguir corretamente o tratamento não implica em manutenção do comportamento após cessada a exposição. Estes dados nos levam a salientar que intervenções para melhorar a adesão ao tratamento antirretroviral, como o Seguimento Farmacoterapêutico, devem ser estimuladas e continuadas.

Observou-se também que indivíduos com mais idade e maior renda familiar aderem melhor ao tratamento, o que sugere que há necessidade de identificar estratégias dirigidas para os pacientes com maior risco, ou seja, com menor renda familiar.

Os resultados deste estudo alertam para a necessidade de aprimoramento no Programa Nacional de DST/AIDS, pois não basta distribuir gratuitamente medicamentos, mas há necessidade de garantir adesão adequada ao tratamento. A implementação do SICLOM é uma medida que pode contribuir como uma forma de controle permitindo acesso ao registro de retiradas dos antirretrovirais para identificação dos pacientes não aderentes buscando, desta forma, uma intervenção farmacêutica ou clínica que contribuam para o sucesso terapêutico.

## **8. ANEXOS**



**Questionário sócio-demográfico**

<p>Prontuário_____</p> <p><b>Registro</b> _____</p> <p>Sexo        (1) masculino                      (2) Feminino</p> <p><i>Data da última consulta no SAE-</i> _____/_____/_____</p>	<p>Pront_____</p> <p>Reg_____</p> <p>SEXO_____</p> <p>datult____/____/____</p>
<p><b>Seção A Informações Gerais</b></p> <p><b>A1</b>-Data da entrevista: _____/_____/_____</p> <p><b>A2</b>-Local da entrevista:        (1 ) casa do paciente                      (2 ) SAE                      ( 3 ) outros_____</p> <p><b>A3</b>-Quantos anos você tem ? (                      )</p> <p><b>A4</b>-Sabe ler? ( 0 ) não ( 1 ) sim</p> <p><b>A5</b>-Até que série estudou?_____ (anotar série e grau)</p> <p><b>Completou essa série (   ) não                      (   ) sim</b></p> <p><b>A6</b>-Você (o Sr/Sra ) mora <b>(ler todas alternativas)</b>:</p> <p>(1) Em casa ou apartamento</p> <p>(2) Albergue ou instituição Qual?_____</p> <p>(3) Na rua</p> <p><b>A7</b>- Você ( o Sr/Sra ) mora : <b>(ler todas as alternativas)</b>:</p> <p>(1)com familiares ou companheiros</p> <p>(2) com amigos</p> <p>(3) sozinho</p> <p>Você(o Sr/Sra) ou alguma das pessoas que moram contigo recebe dinheiro por trabalho,</p>	<p>Datent____/____/____</p> <p>local_____</p> <p>Idade_____</p> <p>ler _____</p> <p>estudo_____</p> <p>OndeMora_____</p> <p>Moracom_____</p>

aposeñtadoria ou pensãõ? Quanto cada um ganhou neste último mês ?	Rendaf _____
Paciente -----renda-----.(R)---(sal min)	
pessoa 1-----renda-----.(R)---(sal min)	
pessoa 2-----renda-----.(R)---(sal min)	
pessoa 3-----renda-----.(R)---(sal min)	
pessoa 4-----renda-----.(R)---(sal min)	
<b>A8-</b> Você (o Sr/Sra ) está encostado, aposentado ou recebe algum benefício do INPS, IPE, PENSÃO ?        ( 0 ) não        ( 1 ) sim	Bene_____
<b>A9</b> Neste último mês : <b>(ler todas alternativas)</b>	Trab_____
( 1 ) Trabalhou como empregado	
( 2 ) trabalhou em negócio próprio	
( 3 ) trabalhou quando aparecia um biscate	
( 4 ) não trabalhou	
<b>A10-</b> Você ( o Sr/Sra ) é portador do vírus da AIDS ?	Faltacon_____
( 1 ) Sim, sou	
( 2 ) Acho que sim	Port _____
( 3 ) Acho que não	
( 4 ) Não	RemHIV_____
( 5 ) Não sei	
<b>A11-</b> O seu médico lhe receitou remédios para o vírus da AIDS ?	
( 1 ) Sim    ( 2 ) Não    ( 3 ) Não sei	
<b>ATENÇÃO</b> - Se a resposta das duas últimas perguntas for diferente de (sim-1) pergunte: <b>Qual o problema de saúde que você (o Sr/Sra ) está tratando no SAE?</b>	

## PLANILHA PARA MEDIDA DE ADESÃO POR AUTO-RELATO

PRONT \_\_\_\_\_ REG \_\_\_\_\_ DATA \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Circular na planilha o horário da entrevista na coluna ontem. Perguntar: Agora vamos conversar sobre o teu dia e sobre os remédios para o vírus da AIDS que Sr/Sra recebes aqui no SAE.

Hora	Três dias atrás ..... (dia da semana)	Hora	Anteontem ..... (dia da semana)	Hora	Ontem ..... (dia da semana)
0-1		0-1		0-1	
1-2		1-2		1-2	
2-3		2-3		2-3	
3-4		3-4		3-4	
4-5		4-5		4-5	
5-6		5-6		5-6	
6-7		6-7		6-7	
7-8		7-8		7-8	
8-9		8-9		8-9	
9-10		9-10		9-10	
10-11		10-11		10-11	
11-12		11-12		11-12	
12-13		12-13		12-13	
13-14		13-14		13-14	
14-15		14-15		14-15	
15-16		15-16		15-16	
16-17		16-17		16-17	
17-18		17-18		17-18	
18-19		18-19		18-19	
19-20		19-20		19-20	
20-21		20-21		20-21	
21-22		21-22		21-22	
22-23		22-23		22-23	
23-24		23-24		23-24	
CÁLCULO		DA		ADESÃO _____%	

Iniciar por este lado

**PLANILHA PARA CALCULAR A % DE ADEÇÃO**

PRONT \_\_\_\_\_ REG \_\_\_\_\_ DATA \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ ESQUEMA \_\_\_\_\_  
 ENTRE \_\_\_\_\_

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		Total
AZT3D													AZT3D	
ddI3D													ddI3D	
Lopr 3D													Lopr3D	
Saq3D													saq3D	
lami3D													lami3D	
D4t3D													d4t3D	
Ind3D													Ind3D	
Rtc3D													Rtc3D	
Rtl3D													Rtl3D	
Amp3D													Amp3D	
Nelf3D													Nelf3D	
Nev3D													Nev3D	
Efa3D													Efa3D	
T-203D													T-203D	
ATV3D													ATV3D	
Tipr3D													Tipr3D	
TDF3D													TDF3D	
Biov3D													Biov3D	
ABC3D													ABC3D	
Fos3D													Fos3D	
Tot3D													Tot3D	

**AZT**- zidovudina  
**ddI**- didanosina, Videx  
**ddC**- zalcitabina  
**Lami**- lamivudina, Epivir  
**Rtl** Ritonavir Líquido, Norvir  
**Saq**-saquinavir, Invirase  
**Fos**- fosamprenavir

**Rtc**- ritonavir comprimido, Norvir  
**Nev**- nevirapina, Viramune  
**Efa**- efavirenz, Stocrin  
**Ind**- indinavir, Crixivan  
**Biov**- Biovir, Lamivudina+ zidovudina  
**Amp**-amprenavir

**T-20**- enfuvirtida  
**ATV**- atazanavir  
**TDF**- tenofovir  
**Nelf**- nelfinavir  
**Tipr**- tipranavir  
**ABC**-abacavir

