

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**A CONTRIBUIÇÃO DA FARMÁCIA NA ADESÃO AO  
TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL: REVISÃO SISTEMÁTICA  
E META-ANÁLISE**

Bruno Simas da Rocha

Orientadora: Profa. Dr. Tatiane da Silva Dal Pizzol

Co-orientador: Prof. Dr. Ricardo de Souza Kuchenbecker

Porto Alegre, março de 2014

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**  
**A CONTRIBUIÇÃO DA FARMÁCIA NA ADESÃO AO**  
**TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL: REVISÃO SISTEMÁTICA**  
**E META-ANÁLISE**

Bruno Simas da Rocha

**Orientador: Profa. Dr. Tatiane da Silva Dal Pizzol**

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil.  
2014

### CIP - Catalogação na Publicação

Rocha, Bruno Simas da  
A CONTRIBUIÇÃO DA FARMÁCIA NA ADESÃO AO  
TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL: REVISÃO SISTEMÁTICA E  
META-ANÁLISE / Bruno Simas da Rocha. -- 2014.  
157 f.

Orientadora: Tatiane da Silva Dal Pizzol.  
Coorientador: Ricardo de Souza Kuchenbecker.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-  
RS, 2014.

1. Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). 2.  
Terapia Antirretroviral. 3. Adesão ao Tratamento  
medicamentoso. 4. Farmácia. 5. Atenção Farmacêutica.  
I. Dal Pizzol, Tatiane da Silva, orient. II.  
Kuchenbecker, Ricardo de Souza, coorient. III. Título.

## **BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. Divaldo de Lyra Junior, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Sergipe (UFS).

Profª Draª Leila Beltrami Moreira, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Profª Drª Nêmora Tregnano Barcelos, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS).

## **MENSAGEM**

*“Se podes olhar, vê. Se podes ver, repara.”*

**(José Saramago)**

## **AGRADECIMENTOS**

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia pelo ensino de excelência, em especial aos professores Sotero Serrate Mengue e Ricardo de Souza Kuchenbecker.

À minha orientadora Tatiane da Silva Dal Pizzol pelos ensinamentos, compreensão, apoio e dedicação incansável em todas as etapas do processo de elaboração e execução da dissertação.

À Cassia Garcia Moraes, Marysabel Silveira e Marceli Diello pela parceria neste trabalho que, com certeza, não teria como ser realizado sem este auxílio.

Aos colegas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo apoio quando necessário nos momentos cruciais deste processo.

Aos meus pais, Maria Isabel e Paulo Roberto, pelo suporte em todos os momentos e incentivo à educação e aprimoramento profissional.

Aos meus grandes amigos, pela paciência e parceria para todos os momentos, que me fazem lembrar constantemente que a amizade é algo inerente à nossa existência, e que a vida com certeza não seria a mesma sem ela.

Por fim, mas não menos importante, aos pacientes: nosso verdadeiro objetivo profissional e que deve ser o centro da nossa atuação como profissionais e educadores em saúde.

## SUMÁRIO

Abreviaturas e Siglas	8
Resumo	9
Abstract	11
1. APRESENTAÇÃO	13
2. INTRODUÇÃO	14
3. REVISÃO DA LITERATURA	16
3.1. Infecção pelo HIV e Tratamento antirretroviral (TARV)	16
3.2. Adesão ao tratamento antirretroviral	19
3.3. Adesão ao tratamento usando registros de dispensação de medicamentos	21
3.4. Atenção Farmacêutica	24
3.5. Atenção Farmacêutica no paciente em TARV	27
4. OBJETIVOS	30
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
6. ARTIGOS	35
6.1. Uso dos registros de dispensação de antiretrovirais para estimar adesão ao tratamento: uma revisão sistemática	35
6.2. Intervenções farmacêuticas no tratamento antirretroviral: revisão sistemática e meta-análise de Ensaios Clínicos Randomizados	82
7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	106
8. ANEXOS	108

8.1. Apêndice A: Protocolo da revisão sistemática 1	109
8.2. Apêndice B: Estratégia de busca do artigo 1	120
8.3. Apêndice C: Ficha de extração dos dados do artigo 1	121
8.4. Apêndice D: Tabela com as principais características dos estudos selecionados no artigo 1	128
8.5. Apêndice E: Protocolo da revisão sistemática 2	137
8.6. Apêndice F: Estratégia de busca do artigo 2	150
8.7. Apêndice G: Ficha de extração dos dados do artigo 2	142

## ABREVIATURAS E SIGLAS

- AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
- AZT - Zidozudina
- CINAHL - *Cumulative Index to Nursing and Allied Health*
- CMA - *Continuous measure of adherence*
- CMG - *Continuous measure of medication gaps*
- DST – Doença Sexualmente Transmissível
- EUA – Estados Unidos da América
- HBV – Vírus da Hepatite B
- HCV – Vírus da Hepatite C
- HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana
- IBECS – *Índice Bibliográfico Español de Ciencias del la Salud*
- IC95% - Intervalo de confiança 95%
- IP – Inibidor de Protease
- IPA – *International Pharmaceutical Abstracts*
- ITRN - Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo a Nucleosídeos
- ITRNt - Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo a Nucleotídeos
- ITRNN - Inibidor da Transcriptase Reversa Não análogo a Nucleosídeos
- LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
- MEMS - *Medication Event Monitoring System*
- MPR – *Medication Possession Ratio*
- NVP - Nevirapina
- OMS – Organização Mundial da Saúde
- Opengrey - *System for Information on Grey Literature in Europe*
- PDC - *Proportion of Days Covered*
- ReBEC – Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos
- SciELO – *Scientific Electronic Library Online*
- TARV – Terapia Antirretroviral
- TDF - Tenofovir

## RESUMO

**Introdução:** A infecção pelo HIV está sendo considerada de caráter crônico e potencialmente controlável desde a instituição da Terapia Antirretroviral (TARV) e disponibilidade de marcadores para acompanhamento da sua evolução. A adesão ao tratamento necessária para garantir a supressão virológica é elevada, necessitando de monitoramento adequado a fim de detectar potenciais pacientes não-aderentes e auxiliar nas intervenções. O uso dos registros de dispensação de medicamentos pode ser uma estratégia simples e factível para identificar potenciais pacientes não-aderentes. Intervenções do profissional farmacêutico podem contribuir para aumentar a adesão e obter desfechos clínicos favoráveis.

**Objetivos:** O objetivo deste estudo é avaliar se os registros de dispensação de medicamentos e intervenções farmacêuticas podem contribuir na avaliação e melhora da adesão ao tratamento antirretroviral e outros desfechos clínicos relevantes, através de duas revisões sistemáticas.

**Métodos:** Foram realizadas duas revisões sistemáticas, com busca nas bases de dados MEDLINE, Registro de ensaios clínicos da Cochrane, EMBASE, IBECs, CINAHL, IPA, SCOPUS, Web Of Science, LILACS, Scielo e Clinical Trials. Para avaliar os registros de dispensação na adesão ao tratamento foram selecionados estudos que estimaram a adesão ao tratamento pelos registros de dispensação de antirretrovirais e compararam com desfechos clínicos (carga viral, contagem de linfócitos CD4, resistência viral ou óbito) ou outro método para estimar a adesão. Para avaliar intervenções farmacêuticas na TARV foram selecionados ensaios clínicos randomizados em que havia a participação de farmacêutico na intervenção profissional, e as principais medidas de desfecho selecionadas foram a adesão ao tratamento, carga viral e CD4.

**Resultados:** Foram encontrados 3551 estudos para a primeira revisão, dos quais 92 foram selecionados. Os estudos selecionados eram heterogêneos, sendo estudos de coorte os mais frequentes, o período mais utilizado para cálculo da adesão de seis meses e o ponto de corte mais utilizado para adesão de 95%. Os resultados dos estudos apontam para associação positiva entre adesão estimada pelos dados de farmácia e carga viral e outros métodos, com melhores resultados desta associação quando avaliada de forma temporal. Para a revisão sobre atenção farmacêutica na TARV foram encontrados 681 estudos, dos quais quatro atenderam aos critérios de inclusão. A adesão ao tratamento foi estimada em todos os estudos, e o *odds ratio* sumarizado foi de 1,47

(IC95% 0,81 – 2,65). A supressão virológica foi estimada em três estudos, obtendo *odds ratio* sumarizado de 1,95 (IC95% 0,61 – 6,25).

**Conclusões:** Os resultados dos estudos indicam que os dados da farmácia podem ser úteis na avaliação da adesão ao tratamento, relacionando-se com desfechos clínicos como carga viral e CD4. Os resultados das meta-análises sugerem que a intervenção farmacêutica pode auxiliar na melhora da adesão ao tratamento antirretroviral e carga viral, no entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Em populações com baixa adesão e maior vulnerabilidade, a intervenção farmacêutica pode ser mais eficaz.

**Palavras-chave:** HIV, AIDS, Terapia Antirretroviral de Alta Atividade, Adesão ao tratamento medicamentoso, Farmácia, Atenção Farmacêutica

## ABSTRACT

**Introduction:** HIV infection is being considered chronic and potentially manageable since the introduction of Antiretroviral Therapy (ART) and availability of biological markers for monitoring its evolution. Adherence to treatment necessary to ensure virologic suppression is high, requiring adequate monitoring to detect potential non-adherent patients and plan interventions. The use of medication dispensing records can be a simple and feasible method to identify potential non-adherent patients. Pharmacist interventions can increase adherence and get favorable outcomes.

**Objectives:** The aim of this study is to evaluate whether the dispensing drugs records and pharmaceutical interventions may help in assessing and improving adherence to antiretroviral treatment and other relevant clinical outcomes through two systematic reviews.

**Methods:** Two systematic reviews were performed, with the search strategies performed in MEDLINE, Cochrane registration of clinical trials, EMBASE, IBECS, CINAHL, IPA, SCOPUS, Web of Science, LILACS, SciELO and Clinical Trials database. To evaluate the prescription refill records treatment adherence, were selected studies that had measures treatment adherence by records of antiretrovirals dispensing and compared with clinical outcomes (viral load, CD4 count, viral resistance or death) or alternative method to estimate adherence. To evaluate pharmaceutical interventions on ART, randomized clinical trials in which there was participation of pharmacists in the intervention were selected, and the main outcome measures were treatment adherence, viral load and CD4.

**Results:** 3551 studies were found for the first review, of which 92 were selected. The selected studies were heterogeneous, with cohort studies the most frequent, the period most frequent used to calculate adherence were six months and the cutoff for adherence were 95%. Study results indicate good relationship between adherence estimated by pharmacy data, viral load and other methods, with best results of the association between adherence and viral load as measured temporally. For the review of pharmaceutical care in ART 681 studies were found, of which four met the inclusion criteria. Adherence to treatment was estimated in all studies, and summarized odds ratio was 1.47 (95% CI 0.81 to 2.65). Virological suppression was estimated in three studies, getting summarized odds ratio of 1.95 (95% CI 0.61 to 6.25).

**Conclusions:** The study results indicate that the pharmacy claim data can be useful in assessing adherence to antiretroviral treatment, correlating with clinical outcomes such as viral load and CD4. The results of the meta-analyses suggest that there was no difference between treatment adherence and virologic suppression in intervention group with pharmacist and the control group, despite overall results being favorable to pharmaceutical intervention. In populations with low compliance and vulnerability, pharmaceutical interventions may be more effective.

**Keywords:** HIV, AIDS, Antiretroviral Therapy, Highly Active (HAART), Medication Adherence, Pharmacy, Pharmaceutical Care

## 1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “A contribuição da farmácia na adesão ao tratamento antirretroviral: revisão sistemática”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 15 de abril de 2014. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigos
  - a. Uso dos registros de dispensação de antirretrovirais para estimar adesão ao tratamento: uma revisão sistemática
  - b. Intervenções farmacêuticas no tratamento antirretroviral: revisão sistemática e meta-análise de Ensaios clínicos Randomizados
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio estão apresentados nos anexos.

## 2. INTRODUÇÃO

A infecção pelo HIV passou de doença aguda ou terminal para uma doença de caráter crônico e potencialmente controlável, desde o surgimento da terapia antirretroviral combinada (TARV) e disponibilidade de marcadores biológicos, como CD4+ e carga viral, utilizados para o monitoramento da progressão da doença. Tais avanços tecnológicos contribuíram de forma positiva para a vida das pessoas que vivem e convivem com o HIV (Brasil, 2010).

Sendo o HIV uma infecção crônica, os pacientes podem ter dificuldades de adesão pela necessidade de tomar medicamentos de forma contínua, como ocorre em outras doenças crônicas. Outro aspecto importante da TARV que pode refletir na forma de utilização dos medicamentos pelos pacientes são os efeitos adversos do tratamento antirretroviral, mais comuns no início e troca de terapia. Os medicamentos são altamente efetivos quando utilizados de forma correta, entretanto, o uso inadequado pode levar ao desenvolvimento de resistência (Thompson, 2009).

É estabelecida uma relação direta entre supressão viral sustentada e ingestão de medicamentos superior a 95% das doses de antirretrovirais (Brasil, 2007), e estudos indicam que níveis de adesão abaixo de 95% estão associados a taxas menores de supressão viral e risco de falha virológica (Paterson, 2000; Henderson, 2011). A necessidade de adesão superior a ingestão de 95% das doses, de regimes muitas vezes complexos, impõe a necessidade de adequar hábitos de vida, exigindo mudanças na rotina das pessoas em tratamento (Brasil, 2007).

Resultados de estudos mostram que pacientes com má adesão ao TARV possuem cinco vezes mais chances de progressão da doença e altas taxas de adesão estão significativamente associadas com baixo risco de progressão da doença para AIDS e morte (Kitahata, 2004; Henderson, 2011). Resultado de meta-análise com base em estudos que medem a adesão ao tratamento antirretroviral no mundo obteve estimativa geral de 62% de pacientes com adesão ao tratamento (ingestão de mais de 90% das doses prescritas) (Ortego, 2011).

Por estes motivos, o acompanhamento da adesão deve ser constante para permitir que a identificação da não adesão seja feita precocemente, preferencialmente antes da falha terapêutica (Brasil, 2007). Obter um método para avaliação da adesão ao tratamento que seja aplicável em pesquisas e na prática clínica é importante e

desafiador, visto que não há um padrão-ouro definido para tal (Thompson, 2009; Polejack, 2010; Ortego, 2011).

Investigar a utilização de dados provenientes de sistemas informatizados de dispensação de medicamentos como estimador da adesão ao tratamento antirretroviral é importante na medida que estes dados podem auxiliar na identificação de pacientes potencialmente não-aderentes, com falha terapêutica e virológica (Gross, 2006).

A farmácia também tem um papel importante em melhorar a adesão ao tratamento antirretroviral e qualidade de vida dos pacientes. Os antirretrovirais são medicamentos que necessitam ser utilizados continuamente, e o paciente acaba por ter um contato mais frequente com a farmácia do que com a equipe de saúde. Estudo de coorte realizado por Murphy e colaboradores identificou que farmácias comunitárias especializadas em serviços de HIV são efetivas em auxiliar os pacientes a atingir maior adesão ao tratamento com os antirretrovirais em comparação a farmácias comunitárias comuns (Murphy, 2012).

O farmacêutico pode atuar na melhoria da adesão ao tratamento antirretroviral realizando intervenções farmacêuticas relacionadas à educação e orientação do paciente, identificação e resolução de potenciais problemas relacionados a medicamentos (como interações medicamentosas, efeitos adversos, erros de prescrição e administração dos medicamentos), auxiliando no sucesso terapêutico e supressão virológica (Saberri, 2012; Morillo Verdugo, 2013).

Tendo em vista este panorama, essa dissertação tem como proposta investigar como a farmácia pode contribuir na avaliação da adesão ao tratamento antirretroviral, bem como na melhora da adesão e outros desfechos clínicos relevantes à TARV, como carga viral. Para tal, serão apresentados dois artigos de revisão sistemática nesta dissertação, avaliando estes aspectos.

A primeira revisão sistemática selecionou estudos que usaram métodos para estimar a adesão ao tratamento com registros de dispensação de antirretrovirais, comparando com outros métodos ou marcadores como carga viral e linfócitos CD4.

O segundo artigo é uma revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados que avaliaram o impacto de intervenções com participação do farmacêutico em pacientes com TARV, através de desfechos como adesão ao tratamento e supressão virológica.

### **3. REVISÃO DE LITERATURA**

#### **3.1 - Infecção pelo HIV e tratamento antirretroviral**

Estima-se que no mundo 35,3 milhões de pessoas viviam com HIV no ano de 2012. Houve cerca de 2,3 milhões de novas infecções pelo vírus HIV mundialmente, mostrando um declínio no número de infecções em comparação com 2001 (3,4 milhões). O número de mortes devido à infecção pelo HIV em 2012 foi de 1,6 milhões no mundo, valor um terço menor que o estimado em 2005, de 2,3 milhões (WHO, 2013).

No mesmo ano, foram notificados 39.185 casos de AIDS no Brasil. A taxa de detecção foi de 20,2 casos para cada 100.000 habitantes, com a maior taxa observada na Região Sul, 30,9/100.000 habitantes, seguida pela Região Norte (21,0), Região Sudeste (20,1), Região Centro-Oeste (19,5), e Região Nordeste (14,8). Porto Alegre é a capital com a maior taxa de incidência de casos de AIDS notificados, com incidência de 93,7/100.000 habitantes registrados em 2012 (MS, 2013).

No Brasil, de 1980 a 2011 foram notificados 608.230 casos de AIDS, e desde o início da epidemia de AIDS, de 1980 a 2010 foram declarados 241.469 óbitos por AIDS no Brasil, com coeficiente de mortalidade por AIDS bruto e padronizado de 6,3/100.000 habitantes em 2010 (Brasil, 2011).

Estima-se que, atualmente, 630.000 pessoas de 15 a 49 anos vivam com HIV/AIDS no Brasil. Dessas, em torno de 255.000 não sabem da sua condição sorológica (MS, 2012). Atualmente, O diagnóstico pode ser feito em Unidades Básicas de Saúde (UBS), além dos Centros de Testagem e Aconselhamento para DST e AIDS (CTA), através de testagem rápida (MS, 2012).

Os antirretrovirais são distribuídos gratuitamente no Brasil através do Sistema Único de Saúde (SUS), em 716 unidades dispensadoras. A cada ano, estima-se que mais

de 30 mil pessoas iniciam a TARV no Brasil (MS, 2012).

A instituição da terapia antirretroviral (TARV) tem por objetivo diminuir a morbidade e mortalidade dos indivíduos infectados pelo HIV, melhorando a qualidade e a expectativa de vida. Conforme o protocolo clínico brasileiro para o manejo da infecção pelo HIV em adultos, atualizado em 2013, o início da TARV é estimulado, independente da contagem de linfócitos T CD4+, na perspectiva de redução da transmissibilidade do HIV (MS, 2013a).

A terapia inicial recomendada deve incluir a combinação de três antirretrovirais, sendo dois Inibidores da Transcriptase Reversa Análogo a Nucleosídeos (ITRN)/Nucleotídeos (ITRNt) associados a um Inibidor da Transcriptase Reversa Não análogos a Nucleosídeos (ITRNN) (MS, 2013a; WHO, 2014).

É recomendado o monitoramento de alguns parâmetros ao iniciar a TARV e no seguimento dos pacientes (WHO, 2014), descritos no Quadro 1.

**Quadro 1** – Testes laboratoriais recomendados e desejáveis no diagnóstico e monitoramento da TARV

<b>Fase do manejo do HIV</b>	<b>Testes recomendados</b>	<b>Testes desejáveis, se disponível no local</b>
Diagnóstico HIV	Sorologia HIV  Contagem de linfócitos CD4  Rastreamento para tuberculose	Sorologia HBV (HBsAg)  Sorologia HCV  Antígeno <i>Cryptococcus</i> se contagem de CD4 $\leq 100$ células/mm <sup>3</sup>  Rastreamento para DST  Avaliação de doenças crônicas graves não comunicadas e comorbidades
Seguimento antes do início da TARV	Contagem de linfócitos CD4 (a cada 6 a 12 meses)	
Início TARV	Contagem de linfócitos CD4	Hemoglobina para AZT  Teste de gravidez  Medidas de pressão arterial  Taxa de filtração glomerular e creatinina sérica para TDF  Alanina aminotransferase para NVP
Recebendo TARV	Contagem de linfócitos CD4 (a cada 6 meses) Carga viral (6 meses após início TARV e a cada 12 meses)	Exame qualitativo de urina para glicosúria e creatinina sérica para TDF
Falha do tratamento	Contagem de linfócitos CD4 Carga viral	Sorologia HBV (HBsAg) (antes de mudar regime antirretroviral se este teste não foi feito ou se o resultado foi negativo inicialmente)

Fonte: World Health Organization, 2014 (WHO, 2014).

### **3.2 - Adesão ao tratamento antirretroviral**

Adesão ao tratamento refere-se ao grau ou extensão da conformidade com as recomendações relacionadas ao tratamento diário, com respeito ao horário, dose e frequência de administração dos medicamentos. Pode ser definida como a extensão em que o paciente atua em concordância com o intervalo de prescrição e dose de um regime terapêutico (Cramer, 2008).

A adesão também pode ser entendida como o estabelecimento de uma atividade conjunta na qual o paciente não é um mero seguidor da orientação dos profissionais de saúde, mas entende e concorda com a prescrição recomendada (Polejack, 2010). Nessa perspectiva, a adesão deve ser compreendida como um processo dinâmico, multideterminado e de corresponsabilidade entre paciente e equipe de saúde (Polejack, 2008; Brasil, 2010).

Também é descrito na literatura o conceito de persistência, que diz respeito ao ato de continuar o tratamento no tempo prescrito, podendo ser definida como a duração desde o início à descontinuidade da terapia farmacológica (Cramer, 2008).

Para o tratamento antirretroviral, altos níveis de adesão ao tratamento são necessários para: (1) ocorrer a supressão da replicação viral e melhora imunológica e de outros desfechos clínicos; (2) reduzir o risco de desenvolver resistência aos antirretrovirais; e (3) reduzir o risco de transmitir o vírus HIV (WHO, 2014).

Meta-análise que avaliou estudos que mediram adesão ao tratamento antirretroviral no mundo obteve uma média de 62% de pacientes que ingerem 90% ou mais das doses prescritas, com estudos apresentando adesão de 14% a 100% (Ortego, 2011).

Diversos fatores podem afetar a adesão ao tratamento, relacionados ao sistema de saúde, aos antirretrovirais e a aspectos individuais do paciente (Brasil, 2013; WHO, 2014).

Fatores relacionados ao sistema de saúde incluem a necessidade da pessoa com HIV visitar os serviços de saúde frequentemente para receber cuidado e retirar os medicamentos, viajar longas distâncias para chegar aos locais de atendimento e arcar com custos diretos e indiretos da assistência à saúde (Arrondo Velasco, 2009; WHO, 2014).

Alguns fatores relacionados aos medicamentos que podem ser citados são: efeitos adversos, complexidade dos regimes e doses, quantidade de comprimidos a ser administrado e restrições de dieta (Brasil, 2010; WHO, 2014).

Os fatores relacionados ao indivíduo podem incluir: esquecimento de doses; estar longe do domicílio; modificações na rotina diária; depressão ou outra doença; falta de interesse ou desejo em tomar os medicamentos; uso de álcool ou outras substâncias (Peltzer, 2013; WHO, 2014).

A tomada dos medicamentos na dose e frequência prescritas estão relacionadas com a adesão ao tratamento antirretroviral, porém, além do uso correto de medicamentos a adesão também envolve a realização de exames e consultas. De acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde, os seguintes aspectos podem ser considerados ao trabalhar a adesão ao tratamento com os pacientes (MS, 2013a):

- Comparecimento às consultas agendadas com a equipe multidisciplinar;
- Realização de exames de seguimento em tempo oportuno;
- Retirada dos medicamentos na data prevista;
- Tomar doses do medicamento em quantidade e horários corretos;
- Não interromper o uso do medicamento antes do tempo indicado;
- Não ajustar a dose de medicamentos por conta própria.

Avaliar a adesão ao tratamento e identificar potenciais pacientes não aderentes é uma tarefa difícil, a ser realizada pelos profissionais dos serviços de saúde que atendem pacientes que fazem tratamento antirretroviral e que dispensam os medicamentos. Apesar da necessidade constante de estimar a adesão ao tratamento antirretroviral, não há um “padrão-ouro” para esta medida (Ortego, 2011; Rocha, 2011).

Existem diversas formas descritas e validadas para mensurar a adesão ao tratamento antirretroviral, com distintas aplicações. Entre os exemplos mais comuns, pode-se citar o autorrelato, entrevistas estruturadas, informações de registros de farmácia, dispositivos eletrônicos de monitorização, dosagem de nível sérico terapêutico, registro diário de medicamentos, entrevistas autoaplicáveis, entre outros. Cada um desses métodos tem suas particularidades, vantagens e desvantagens de acordo com os objetivos a que são propostos (Brasil, 2010; Polejack, 2010).

Estas medidas de adesão ao tratamento podem ser classificadas em diretas e indiretas. Entre as medidas diretas da utilização dos medicamentos podem ser citadas (McCaffrey III, 2013):

- Terapia diretamente observada (TDO), que acompanha o paciente durante o ato de administração do medicamento, empregado em ensaios clínicos e algumas iniciativas de saúde pública;

- Detecção de níveis de medicamento nos fluidos biológicos, que demonstra evidência objetiva do uso do medicamento, porém, suscetíveis a fatores individuais e farmacocinéticos, entre outros.

Os métodos indiretos para medir a adesão ao tratamento incluem (Polejack, 2010; McCaffrey III, 2013):

- Autorrelato do paciente, através de entrevistas, instrumentos estruturados e diários de registro do uso dos medicamentos;

- Estimativa do profissional de saúde;

- Contagem dos comprimidos, que pode ser realizado pessoalmente ou também por outros meios de comunicação (e-mail, telefone e correio eletrônico);

- Dispositivos microeletrônicos para monitoramento do ato da medicação, por exemplo, o *Medication Event Monitoring System* (MEMS), em que é registrado o momento de abertura do frasco dos medicamentos para realização da administração dos mesmos;

- Dados de registros administrativos, como a dispensação de medicamentos de uso contínuo.

Além de estimar a adesão ao tratamento, é importante intervir para melhorar e manter a adesão ao tratamento antirretroviral. Diversos estudos foram realizados propondo estratégias para melhorar a adesão ao tratamento antirretroviral. Revisão sistemática sobre intervenções para melhorar adesão ao tratamento identificou estudos com intervenções individuais, como aconselhamento terapêutico, cuidado domiciliar, técnicas de empoderamento e terapia cognitivo-comportamental, obtendo resultados favoráveis às intervenções (Haynes, 2008).

### **3.3 - Adesão ao tratamento usando registros de dispensação de medicamentos**

As bases de dados administrativos com registros de dispensação de medicamentos têm sido usadas para descrever a incidência e prevalência de adesão ao tratamento e persistência em pacientes portadores de diversas enfermidades (Peterson,

2007).

Há diversas fórmulas descritas na literatura para cálculo da adesão ao tratamento com base nos registros de dispensação de medicamentos (Peterson, 2007; McMahon, 2011). No quadro 2 estão apresentados algumas das principais fórmulas usadas em estudos de utilização de medicamentos (Peterson, 2007; Karve, 2008; McMahon, 2011).

**Quadro 2** – Principais fórmulas utilizadas para cálculo da adesão e persistência ao tratamento usando registros administrativos (Adaptado de Peterson, 2007 e McCaffrey, 2013).

Descrição da fórmula (sigla)	Fórmula para cálculo
<i>Medication Possession Ratio</i> (MPR)	Suprimento diário/Dias no período avaliado
<i>Continuous measure of adherence</i> (CMA)	Suprimento dos dias cumulativos de medicamento obtido/Total de dias para o término do período de observação
<i>Continuous measure of medication gaps</i> (CMG)	Total de dias de intervalos no tratamento/Total de dias até o término do período de observação
<i>Proportion of Days Covered</i> (PDC)	(Total de dias de suprimento/Total de dias avaliados) X 100%

A adesão e persistência podem ser trabalhadas como variável contínua ou dicotômica. Ao trabalhar como variável dicotômica é importante escolher o ponto de corte mais adequado a cada classe terapêutica ou especialidade, que pode ser menor para classes em que o nível mínimo de adesão ao tratamento para obter os resultados terapêuticos é menor (como doenças cardiovasculares, diabetes e medicamentos para prevenção primária de eventos cardiovasculares), ou maior para doenças em que a adesão necessária para obter desfechos mais adequados deve ser alta (como tratamento antirretroviral) (McCaffrey III, 2013).

Diversos estudos (Kitahata, 2004; Karve, 2008; Lesén, 2011) já utilizam os dados de registros de dispensação de medicamentos para estimar a adesão a diferentes classes farmacológicas, com distintas fórmulas para cálculo.

Estudo realizado na Suécia usando as bases de dados nacionais de dispensação de medicamentos avaliou a adesão às estatinas nos dois primeiros anos de tratamento dos indivíduos. Por ser uma base de dados nacional, incluiu 36661 sujeitos e destes, 76% foram classificados como aderentes através da CMA com ponto de corte de 80% (Lesén, 2011).

Karve e colaboradores realizaram estudo avaliando oito fórmulas diferentes para cálculo de adesão ao tratamento em pacientes diagnosticados como diabéticos, comparando com desfechos importantes como hospitalizações. Foram incluídos 4943 pacientes diabéticos da base de dados *Arkansas medicaid*, com taxas de adesão variando de 0,751 a 0,906 dependendo da fórmula utilizada. As fórmulas de MPR e PDC foram as que obtiveram maior valor preditivo positivo para hospitalizações, sendo recomendadas pelos autores para uso em estudos cujo objetivo é avaliar adesão ao tratamento usando registros de dispensação (Karve, 2008).

Revisão sistemática sobre os métodos que avaliam adesão, persistência, troca de terapia ou descontinuidade do tratamento, usando os registros de dispensação, foi publicada por Andrade e colaboradores em 2006. Foram incluídos 136 estudos, dos quais 46% foram realizados em pacientes com doenças cardiovasculares, 16% em diabéticos, e 10% em terapia de reposição hormonal, entre outras enfermidades. Os tipos de medidas mais citadas foram o MPR e outras estimativas relacionadas com a disponibilidade de medicamentos, descontinuidade, troca da terapia e lacunas entre as dispensações de medicamentos. Os métodos utilizados, definições, terminologias e fórmulas usadas para estimar a adesão ao tratamento diferem conforme o tipo de estudo, doença e objetivo primário da pesquisa (Andrade, 2006).

Neste contexto, faz-se necessário avaliar a possibilidade de incorporar a utilização de sistemas informatizados de dispensação de medicamentos antirretrovirais para estimar a adesão ao tratamento e identificar potenciais pacientes não-aderentes e com potencial falha terapêutica e virológica (Gross, 2006).

A capacidade da adesão ao tratamento estimada pelos registros da farmácia em identificar pacientes com alto risco de falha virológica, bem como o provimento de informações para os profissionais que atendem os pacientes que vivem com HIV, são algumas das razões que levam a crer que este método pode ser útil para posterior planejamento de intervenções visando melhorar a atenção ao indivíduo que vive com HIV (Bisson, 2008).

No Brasil, as unidades dispensadores de medicamentos antirretrovirais possuem um sistema informatizado chamado SICLOM (Sistema de Controle Logístico de Medicamentos), uma ferramenta criada com o objetivo de gerenciamento logístico dos medicamentos antirretrovirais (ARV) e de aprimoramento da qualificação da dispensação. Com este sistema, é possível realizar a dispensação dos medicamentos e acompanhamento dos pacientes com base nos dados registrados neste sistema (ENAP, 2010).

### **3.4 - Atenção Farmacêutica**

A Atenção Farmacêutica foi definida inicialmente por Hepler e Strand em 1990, como o acompanhamento farmacoterapêutico documentado, visando alcançar resultados específicos que melhorem a qualidade de vida do paciente (Brasil, 2007). Também pode ser entendida como uma prática que facilita a interação do farmacêutico com o usuário do sistema de saúde, facilitando um melhor acompanhamento dos pacientes, controlando a farmacoterapia, prevenindo, identificando e solucionando problemas que possam surgir durante esse processo (Pereira, 2008).

Em 2002, foi lançada a proposta do Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica, fruto de um processo de construção coletiva de profissionais, órgãos representativos sanitários e da classe farmacêutica atuantes na área (Ivama, 2002).

Segundo este Consenso, a Atenção Farmacêutica é descrita como “um modelo de prática farmacêutica, desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica. Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e co-responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do Farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Essa interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades bio-psico-sociais, sob a ótica da integralidade de ações em saúde” (Ivama, 2002).

De acordo com o Consenso, a Atenção Farmacêutica é composta de seis macro-componentes: (1) Educação em saúde (incluindo promoção do uso racional de medicamentos); (2) Orientação farmacêutica; (3) Dispensação; (4) Atendimento

farmacêutico; (5) Acompanhamento/seguimento farmacoterapêutico; (6) Registro sistemático das atividades, mensuração e avaliação dos resultados (Ivama, 2002).

Ainda, de acordo com o Consenso Brasileiro, a prática da Atenção Farmacêutica está relacionada a quatro termos: (1) Problema Relacionado com Medicamento (PRM); (2) Acompanhamento farmacoterapêutico; (3) Atendimento Farmacêutico; (4) Intervenção Farmacêutica (Ivama, 2002).

Problema relacionado com medicamento é um problema de saúde, relacionado ou suspeito de estar relacionado à farmacoterapia, que interfere ou pode interferir nos resultados terapêuticos e na qualidade de vida do usuário (Ivama, 2002).

O Atendimento Farmacêutico compreende o ato em que o profissional interage e responde às demandas dos usuários do sistema, buscando a resolução de PRMs, que envolvem ou não o uso de medicamentos (Ivama, 2002).

A Intervenção Farmacêutica é um ato planejado, documentado e realizado junto ao usuário e aos profissionais de saúde, visando resolver ou prevenir problemas que interferem na farmacoterapia (Ivama, 2002).

Embora a introdução desse novo modelo de prática venha sendo estimulada nos últimos anos no país, ainda são necessárias mudanças substanciais nos serviços farmacêuticos prestados aos usuários do SUS, devido ao limitado acesso à Atenção Farmacêutica (Brasil, 2007a).

Desta maneira, a Atenção Farmacêutica assume importância nas discussões dos rumos e perspectivas da profissão, sobretudo relacionadas à formação dos farmacêuticos para este novo modelo de prática e o fomento das pesquisas em Atenção Farmacêutica (Brasil, 2007a).

Em países como os Estados Unidos, Canadá e Espanha, a Atenção Farmacêutica vem sendo discutida e implantada há mais de uma década, sendo estes países considerados como referência no assunto. Alguns países desenvolvidos, como Estados Unidos, Canadá, Espanha, Alemanha, França, Suécia, entre outros, encontraram menores dificuldades para implantar e implementar a Atenção Farmacêutica, pois além de possuírem um serviço de saúde bastante estruturado, já reconheciam o farmacêutico como profissional imprescindível na área de saúde, devido à sua atuação na Farmácia Clínica. Portanto, os países considerados referência já possuem alguns serviços de Atenção Farmacêutica estruturados, os quais se encontram atualmente em fase de

aperfeiçoamento, discutindo os honorários do farmacêutico na prestação da Atenção Farmacêutica (Pereira, 2008).

O conceito e prática da atenção farmacêutica são motivo de debate após vinte anos do conceito proposto inicialmente por Hepler & Strand. A reflexão acerca deste conceito inclui aspectos relacionados ao acompanhamento do paciente, nem sempre relacionando o fornecimento de medicamentos (dispensação), bem como a adesão ao tratamento, a forma de mensurar os resultados relacionados ao impacto da atenção farmacêutica e a característica multiprofissional que esta prática está adquirindo (Van Mil, 2013).

Diversas revisões sistemáticas já foram desenvolvidas avaliando o impacto da atenção farmacêutica. Se bem conduzidas, podem auxiliar na formação de políticas de saúde favorecendo a prática da atenção farmacêutica (Charrois, 2009).

Revisão sistemática sobre o impacto do farmacêutico em atividades não relacionadas à dispensação de medicamentos obteve resultados positivos de intervenções farmacêuticas com o médico e/ou paciente, como: comunicações orais ou escritas para o prescritor relacionado a alterações da farmacoterapia ou resolução de problemas relacionados a medicamentos e consultas farmacêuticas periódicas (um a 12 meses). Alguns desfechos avaliados foram redução da pressão arterial para pacientes hipertensos e redução de hemoglobina glicada em diabéticos (Nkansah, 2010).

Santschi e colaboradores realizaram revisão sistemática com meta-análise avaliando o impacto de intervenções farmacêuticas na melhoria de fatores de risco cardiovascular em pacientes diabéticos, selecionando ensaios clínicos randomizados relacionados ao tema. Comparado com o cuidado usual, a atenção farmacêutica foi associada com significativa redução da pressão arterial sistólica e diastólica, triglicérides, colesterol LDL e Índice de Massa Corpórea (IMC) (Santschi, 2011).

Outra revisão sistemática com meta-análise avaliou o impacto da atenção farmacêutica no manejo de pacientes com insuficiência cardíaca, selecionando ensaios clínicos randomizados (ECR) em que no grupo intervenção havia a participação de farmacêutico. Foram selecionados doze ECR, e a atenção farmacêutica estava associada à redução de taxa de internação hospitalar de qualquer causa e internações relacionadas à insuficiência cardíaca. Intervenções colaborativas com outros profissionais levaram a

melhores resultados na taxa de internação relacionada à insuficiência cardíaca do que intervenções exclusivas do farmacêutico (Koshman, 2008).

### **3.5 - Atenção Farmacêutica no paciente em tratamento antirretroviral (TARV)**

A prática da atenção farmacêutica e seus métodos, como o seguimento farmacoterapêutico e orientação farmacêutica, podem ser adaptados para diferentes tipos de doenças e pacientes, como na terapia antirretroviral.

Problemas relacionados a medicamentos comuns com pacientes em tratamento antirretroviral vão desde erros de prescrição, potenciais interações medicamentosas, efeitos adversos e má adesão ao tratamento, que podem levar à falha terapêutica e troca de terapia (Martín-Conde, 2013; Morillo Verdugo, 2013).

Estudo que avaliou a incidência e impacto de erros de prescrição em pacientes soropositivos para HIV nos EUA obteve resultados de identificação de combinações inapropriadas de fármacos, como a co-administração de Inibidores de Protease (IPs) com sinvastatina. A falta de algum fármaco antirretroviral também foi prevalente, obtendo combinações inadequadas, como o uso de atazanavir e tenofovir sem ritonavir, ressaltando a importância da revisão das prescrições pela equipe de saúde (Hellinger, 2010).

Para a prática da atenção farmacêutica na terapia antirretroviral é preconizado que o farmacêutico deve atender no mínimo quem está iniciando ou trocando o tratamento, bem como os pacientes que presenciaram algum resultado negativo associado aos medicamentos. Também é recomendado que os locais que realizam atenção farmacêutica ao indivíduo soropositivo para HIV possuam um sistema de seleção de pacientes com maior risco de desenvolver problemas relacionados aos medicamentos (Martín-Conde, 2013).

As intervenções farmacêuticas devem estar direcionadas a melhoria da qualidade de vida dos pacientes, o que pode ser obtido com abordagem individualizada e com suporte de equipe interdisciplinar. O farmacêutico que realiza a atenção farmacêutica nestes pacientes deve saber identificar os principais efeitos adversos e provar as informações mais adequadas relacionadas ao tratamento farmacológico e não farmacológico para os pacientes, realizando seguimento farmacoterapêutico e esclarecendo quando um médico deve ser procurado, por exemplo (Morillo Verdugo,

2013).

Estudos observacionais e experimentais têm avaliado o impacto da atenção farmacêutica no paciente soropositivo para HIV no mundo.

Estudo de coorte realizado nos Estados Unidos avaliou o impacto de intervenções farmacêuticas realizadas em pacientes referenciados a uma clínica de otimização terapêutica. As principais intervenções farmacêuticas registradas foram: educação do paciente, adicionar um medicamento, ajuste de dose, descontinuação de medicamento e interpretação de testes de resistência virológica. A média da contagem de linfócitos CD4 e carga viral foram incrementadas significativamente, em comparação aos valores iniciais no estudo (March, 2007).

Em outro estudo de coorte, o impacto de intervenções farmacêuticas na melhora da adesão foi avaliado nos EUA, por Henderson e colaboradores. Os pacientes com problemas de adesão ao tratamento foram encaminhados a visitas agendadas com o farmacêutico clínico de ambulatório especializado em HIV, além de receber lembretes para retirar os medicamentos periodicamente. A proporção de pacientes com adesão maior que 95% calculada pelo PDC aumentou de 7% para 32%, e a proporção de pacientes com carga viral indetectável passou de 58% para 73% (Henderson, 2011).

O seguimento farmacoterapêutico foi o método utilizado em ensaio clínico randomizado que avaliou o impacto desta em pacientes de ambulatório especializado no Brasil. Nos pacientes da intervenção, foram identificados 94 problemas relacionados a medicamentos, dos quais 43% foram resolvidos. Apesar destes resultados, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na adesão ao tratamento e supressão virológica entre os grupos (Silveira, 2014).

Revisão sistemática publicada em 2012 incluiu 32 estudos com diferentes delineamentos, relacionando intervenções farmacêuticas em pacientes soropositivos para HIV e medidas de desfechos clínicos. Os autores concluíram que há uma associação positiva entre as atividades relacionadas com o farmacêutico e melhora da adesão ao tratamento e supressão virológica. No entanto, por selecionar qualquer tipo de delineamento, foram incluídos nesta revisão estudos com maior risco de vieses. A ausência de ajustamento para potenciais confundidores identificada nos estudos observacionais incluídos na revisão foi uma das limitações apontadas pelos revisores (Saberri, 2012).

As principais funções descritas do farmacêutico nos estudos foram de ajuste de dose dos antirretrovirais, detecção de interações medicamentosas e efeitos adversos dos

medicamentos, fornecimento de informação ao paciente e cuidador, aconselhamento de adesão ao tratamento e instrução de uso de ferramentas para auxiliar na adesão (March, 2007; Saberi, 2012). Os resultados dos estudos indicam que houveram altas taxas de adesão das intervenções pelos médicos e equipe de saúde (March, 2007).

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo Geral**

O objetivo geral deste estudo é avaliar se a farmácia pode contribuir na avaliação e melhora da adesão ao tratamento antirretroviral, através de duas revisões sistemáticas.

### **Objetivos Específicos**

Realizar duas revisões sistemáticas com as seguintes questões de pesquisa:

- Os registros de dispensação dos medicamentos são válidos na estimativa da adesão ao tratamento antirretroviral com relação a outros métodos e na predição de desfechos clínicos relevantes (carga viral, falha virológica, contagem de linfócitos CD4+, falha imunológica, resistência viral e óbito)?
- Intervenções farmacêuticas são eficazes na melhora da adesão ao tratamento antirretroviral e outros desfechos relacionados (carga viral, falha virológica, contagem de linfócitos CD4+, falha imunológica, resistência viral e óbito)?

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006 Aug;15(8):565–577.
- Arrondo Velasco A, Sainz Suberviola ML, Andrés Esteban EM, Iruin Sanz AI, Napal Lecumberri V. [Factors associated with adherence in HIV patients]. *Farm Hosp Órgano Of Expr Científica Soc Esp Farm Hosp.* 2009 Feb;33(1):4–11.
- 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.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Diretrizes para o fortalecimento das ações de adesão ao tratamento para pessoas que vivem com HIV e AIDS. Brasília: Ministério da Saúde; 2007. 32 p.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de AF e IE, Lyra Júnior DP de. O ensino e as pesquisas da atenção farmacêutica no âmbito do SUS anais do 1o. Fórum Nacional de Ensino e Pesquisa da Atenção Farmacêutica no Âmbito do SUS “A Universidade construindo o farmacêutico generalista para o SUS.” Brasília: MS; 2007.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Adesão ao tratamento antirretroviral no Brasil: coletânea de estudos do Projeto Atar. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 408 p.
- Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico AIDS - DST: versão preliminar. *Bol Epidemiológico AIDS - DST.* 2011;8(1):26.
- Charrois TL, Durec T, Tsuyuki RT. Systematic reviews of pharmacy practice research: methodologic issues in searching, evaluating, interpreting, and disseminating results. *Ann Pharmacother.* 2009 Jan;43(1):118–22.
- Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2008 Feb;11(1):44–7.
- ESCOLA NACIONAL DE AMINISTRAÇÃO PÚBLICA. Ações premiadas no 15o Concurso Inovação na Gestão Pública Federal – 2010. Brasília: ENAP; 2010. 200 p.
- Gross R, Yip B, Lo Re V 3rd, Wood E, Alexander CS, Harrigan PR, et al. A simple, dynamic measure of antiretroviral therapy adherence predicts failure to maintain HIV-1 suppression. *J Infect Dis.* 2006 Oct 15;194(8):1108–14.
- Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD000011.

- Henderson KC, Hindman J, Johnson SC, Valuck RJ, Kiser JJ. Assessing the effectiveness of pharmacy-based adherence interventions on antiretroviral adherence in persons with HIV. *AIDS Patient Care STDs*. 2011 Apr;25(4):221–8.
- Hellinger FJ, Encinosa WE. The cost and incidence of prescribing errors among privately insured HIV patients. *PharmacoEconomics*. 2010;28(1):23–34.
- Ivama AM, Noblat L, Castro MS de, Jaramillo NM, Rech N. Consenso brasileiro de atencao farmaceutica: proposta. Brasilia: Organizacao Pan-Americana da Saude; 2002.
- Karve S, Cleves MA, Helm M, Hudson TJ, West DS, Martin BC. An empirical basis for standardizing adherence measures derived from administrative claims data among diabetic patients. *Med Care*. 2008 Nov;46(11):1125–33.
- Kitahata MM, Reed SD, Dillingham PW, Van Rompaey SE, Young AA, Harrington RD, et al. Pharmacy-based assessment of adherence to HAART predicts virologic and immunologic treatment response and clinical progression to AIDS and death. *Int J STD AIDS*. 2004;15(12):803–10.
- Koshman SL, Charrois TL, Simpson SH, McAlister FA, Tsuyuki RT. Pharmacist care of patients with heart failure: a systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2008 Apr 14;168(7):687–94.
- Lesén E, Sandström TZ, Carlsten A, Jönsson AK, Mårdby A-C, Sundell KA. A comparison of two methods for estimating refill adherence to statins in Sweden: the RARE project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011 Oct;20(10):1073–9.
- March K, Mak M, Louie SG. Effects of pharmacists' interventions on patient outcomes in an HIV primary care clinic. *Am J Health-Syst Pharm*. 2007 Dec 15;64(24):2574–8.
- Martín Conde M<sup>a</sup>T, Monte Boquet E, Morillo Verdugo R. Indicadores para la calidad asistencial y la atención farmacéutica al paciente VIH+. *Farm Hosp*. 2013 Aug;37(4):276–85.
- McCaffrey III, DJ. Padrões de utilização dos medicamentos. Compreendendo a Farmacoepidemiologia. Porto Alegre: AGMH Editora Ltda; 2013. p. 198.
- McMahon JH, Jordan MR, Kelley K, Bertagnolio S, Hong SY, Wanke CA, et al. Pharmacy adherence measures to assess adherence to antiretroviral therapy: review of the literature and implications for treatment monitoring. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011 Feb 15;52(4):493–506.
- Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. POLÍTICA BRASILEIRA DE ENFRENTAMENTO DA AIDS: RESULTADOS, AVANÇOS E PERSPECTIVAS. Brasilia; 2012. 16 p.
- Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico - Aids e DST: até semana epidemiológica 26<sup>a</sup>. *Bol Epidemiológico - Aids E DST*. 2013 Dec;2(1).

- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde.. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA MANEJO DA INFECÇÃO PELO HIV EM ADULTOS. Brasília - DF.; 2013. 220 p.
- Morillo Verdugo R, Fernández Lisón LC, Huertas Fernández MJ, Martín Conde MT, Roldan Morales JC, Ruano Camps R, et al. Papel del farmacéutico de hospital en la prevención, identificación y manejo de los efectos adversos asociados al tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp.* 2010 Sep;34(5):237–50.
- Morillo Verdugo R, Illaro Uranga A, Margusino Framinan L. Hacia un nuevo modelo de práctica asistencial en la atención farmacéutica al paciente VIH+. *Farm Hosp.* 2013 Feb;37(1):1–3.
- Murphy P, Cocohoba J, Tang A, Pietrandoni G, Hou J, Guglielmo BJ. Impact of HIV-specialized pharmacies on adherence and persistence with antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDs.* 2012 Sep;26(9):526–31.
- Nkansah N, Mostovetsky O, Yu C, Chheng T, Beney J, Bond CM, et al. Effect of outpatient pharmacists' non-dispensing roles on patient outcomes and prescribing patterns. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(7):CD000336.
- Ortego C, Huedo-Medina TB, Llorca J, Sevilla L, Santos P, Rodríguez E, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): a meta-analysis. *AIDS Behav.* 2011 Oct;15(7):1381–96.
- 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.
- Peltzer K, Pengpid S. Socioeconomic factors in adherence to HIV therapy in low- and middle-income countries. *J Health Popul Nutr.* 2013 Jun;31(2):150–70.
- Pereira LRL, Freitas O de. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. *Rev Bras Ciênc Farm.* 2008 Dec;44(4):601–12.
- Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, Benner J, Gwadry-Sridhar F, Nichol M. A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2007 Feb;10(1):3–12.
- Polejack L, Seidl EMF. Monitoring and evaluation of adherence to ARV treatment for HIV/aids: challenges and possibilities. *Ciênc Amp Saúde Coletiva.* 2010 Jun;15:1201–8.
- Rocha GM, Machado CJ, Acurcio F de A, Guimarães MDC. Monitoramento da adesão ao tratamento antirretroviral no Brasil: um urgente desafio. *Cad Saúde Pública.* 2011 Jan;27:s67–s78.
- Saberi P, Dong BJ, Johnson MO, Greenblatt RM, Cocohoba JM. The impact of HIV clinical pharmacists on HIV treatment outcomes: a systematic review. *Patient Prefer Adherence.* 2012;6:297–322.

Santschi V, Chiolero A, Burnand B, Colosimo AL, Paradis G. Impact of pharmacist care in the management of cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med.* 2011 Sep 12;171(16):1441–53.

Silveira MPT, Guttier MC, Page K, Moreira LB. Randomized Controlled Trial to Evaluate the Impact of Pharmaceutical Care on Therapeutic Success in HIV-Infected Patients in Southern Brazil. *AIDS Behav.* 2014 Jan;18 Suppl 1:75–84.

Thompson IR, Bidgood P, Petróczi A, Denholm-Price JCW, Fielder MD. An alternative methodology for the prediction of adherence to anti HIV treatment. *AIDS Res Ther.* 2009;6:9.

Van Mil, JWF, Fernandez-Llimos, F. What is 'pharmaceutical care' in 2013? *Pharmacy Practice* 2013; 11 (1): 1 - 2.

World Health Organization. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2013. 198 p.

World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection [Internet]. WHO. [citado 2014 Feb 16]. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en/>

**ARTIGO:**

**USO DOS REGISTROS DE DISPENSAÇÃO DE ANTIRETROVIRAIS PARA  
ESTIMAR ADESÃO AO TRATAMENTO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**USE OF PRESCRIPTION REFILL RECORDS TO ESTIMATE ADHERENCE  
TO ANTIRRETROVIRAL TREATMENT: A SYSTEMATIC REVIEW**

Bruno Simas da Rocha, Mestrando em Epidemiologia pela UFRGS;

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

**A ser enviado ao AIDS Patient Care and STDs**

# USO DOS REGISTROS DE DISPENSAÇÃO DE ANTIRETROVIRAIS PARA ESTIMAR ADESÃO AO TRATAMENTO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

## **Autores:**

*Bruno Simas da Rocha*<sup>1</sup>

*Cássia Garcia Moraes*<sup>1</sup>

*Ricardo de Souza Kuchenbecker*<sup>1</sup>

*Tatiane da Silva Dal Pizzol*<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

## **Resumo:**

Os registros de sistemas informatizados de dispensação tem sido apontados como possíveis identificadores de pacientes não-aderentes, com falha terapêutica e virológica. Por este motivo, o objetivo desta revisão sistemática foi verificar a associação entre a adesão estimada pelos registros da farmácia, e desfechos clínicos relevantes (carga viral, falha virológica, contagem de linfócitos CD4+, falha imunológica, resistência viral e óbito) ou outro método. Foram selecionados estudos que estimaram adesão através dos registros de dispensação e usaram outro método para comparação da adesão ou desfecho clínico relevante. Foram encontrados 3551 estudos, dos quais 92 atenderam aos critérios de inclusão. Os estudos selecionados eram heterogêneos, com estudo de coorte sendo o delineamento mais comum, o período mais utilizados para cálculo da adesão seis meses (26,1%) e o ponto de corte de 95%. A carga viral foi medida em 79,4% dos estudos, a contagem de linfócitos CD4 descrita em 75% dos estudos e outro método para estimar adesão foi usado em 44,6% dos estudos, sendo o autorrelato o mais frequente. Os resultados dos estudos apontam para boa relação entre adesão estimada pelos dados de farmácia e falha virológica e outros métodos, com associação entre adesão e carga viral quando avaliada de forma temporal.

Palavras-chave: Adesão, Terapia Antirretroviral (TARV), Vírus da Imunodeficiência Human (HIV), Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), Farmácia, Refil de prescrição

**Abstract:**

The records of dispensing systems have been suggested as possible identifiers of non-adherent patients with therapy and virologic failure . For this reason, the aim of this systematic review was to evaluate the association between adherence estimated by pharmacy records and relevant clinical outcomes (viral load , virologic failure , CD4 + lymphocytes , immunologic failure , viral resistance and death) or other method of estimate adherence. Studies that estimated adherence through the prescription refill records and used another method for comparing the membership or relevant clinical outcome were selected. 3551 studies , of which 92 met the inclusion criteria were found. The selected studies were heterogeneous, with cohort being the most common study design, the period used to calculate adherence six months (26.1%) and a adherence cutoff of 95% . Viral load was measured in 79.4% of studies, the CD4 count described in 75% of studies and other methods to estimate adherence was used in 44.6 % of the studies, the self-report being the most frequent . The results of the studies point to the good relationship between prescription refill adherence and virologic failure other methods, with temporally association between adherence and viral load.

Keywords: Medication Adherence; Antiretroviral Therapy, Highly Active; Human immunodeficiency virus (HIV); Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS); Pharmacy; Prescription refill

## INTRODUÇÃO

A infecção pelo HIV tem sido considerada de caráter crônico evolutivo e potencialmente controlável, desde o surgimento da terapia antirretroviral combinada (TARV) e da disponibilização de marcadores biológicos, como CD4+ e carga viral, para o monitoramento de sua progressão. Tais avanços contribuíram de forma bastante positiva para a vida das pessoas que vivem e convivem com o HIV(1).

Uma vez que o HIV tornou-se uma infecção crônica, os pacientes frequentemente sofrem pela constante necessidade de tomar seus medicamentos, bem como pelos efeitos adversos do tratamento antirretroviral. Os medicamentos são altamente efetivos quando utilizados de forma correta, entretanto, o uso inadequado pode levar ao desenvolvimento de resistência. (2).

É estabelecida uma relação direta entre supressão viral sustentada e ingestão das doses de antirretrovirais superior a 95%(3), e pesquisas sugerem que níveis de adesão abaixo de 95% estão associados a taxas menores de supressão viral(4,5). De forma contrastante, altos níveis de adesão estão significativamente associados com baixo risco de progressão da doença para AIDS e morte(5,6). Metanálise com base em estudos que mediram a adesão ao tratamento antirretroviral em várias partes do mundo obteve estimativa sumarizada de 62% de adesão, definida pela ingestão de mais de 90% das doses prescritas (7).

A necessidade de adesão superior a 95% para regimes muitas vezes complexos impõe a necessidade de adequar hábitos cotidianos, exigindo mudanças na rotina das pessoas em tratamento. O acompanhamento da adesão deve ser constante para permitir que a identificação da não adesão seja feita precocemente, preferencialmente antes da falha terapêutica(3).

Existem diversos métodos descritos e validados para mensurar a adesão ao tratamento antirretroviral, incluindo o autorrelato (entrevistas estruturadas), informações de registros de dispensação da farmácia, dispositivos eletrônicos de monitorização, dosagem de nível sérico terapêutico, registro diário de medicamentos, e questionários de autopreenchimento. Cada método tem sua particularidade, vantagens e desvantagens, de acordo com os objetivos propostos (1). Obter um método que seja aplicável em pesquisas e na prática clínica para estimar e monitorar o tratamento é importante e desafiador, pois não há um padrão-ouro definido(2,7,8).

Entre os métodos para medir adesão, a utilização de dados provenientes de sistemas informatizados de dispensação de medicamentos tem sido apontada como uma ferramenta simples e com possibilidade de identificar potenciais pacientes não-aderentes e com falha terapêutica e virológica (9).

McMahon e colaboradores realizaram revisão narrativa sobre os métodos para estimar a adesão ao tratamento relacionados à farmácia. Nesta revisão, os autores concluíram que estimar a adesão através de métodos relacionados à farmácia, como revisão dos registros de dispensação e contagem de comprimidos, pode auxiliar na predição de desfechos do paciente (10).

Tendo em vista que não foi localizada na literatura revisão sistemática sobre a associação entre o uso dos registros de dispensação dos antirretrovirais e desfechos clínicos relevantes, o objetivo desta revisão sistemática é verificar a associação entre a adesão estimada pelos registros da farmácia e carga viral, falha virológica, contagem de linfócitos CD4+, falha imunológica, resistência viral e óbito.

## **MÉTODOS**

### **Critérios de seleção**

Foram incluídos estudos com qualquer tipo de delineamento, realizados em pacientes soropositivos para HIV de qualquer faixa etária e sexo e que realizaram medida de adesão ao tratamento antirretroviral através dos registros de dispensação de medicamentos da farmácia, comparando com desfechos clínicos relevantes (carga viral, falha virológica, contagem de linfócitos CD4, falha imunológica, resistência viral e óbito) ou com outros métodos de estimar adesão. O protocolo da revisão encontra-se no apêndice A da dissertação.

O desfecho primário desta revisão é a adesão ao tratamento estimada com os registros de dispensação de medicamentos. Foi considerado como registro de dispensação qualquer sistema usado para armazenar dados referentes ao fornecimento de antirretrovirais, seja informatizado ou manual, conhecido também como refil de prescrição.

### **Fontes de informação e estratégia de busca:**

Os estudos foram identificados por meio da busca nas bases de dados MEDLINE (1965 – maio/2013), Cochrane (1993 – junho/2013), EMBASE (1974 –

maio/2013), IBECs (2000 – junho/2013), CINAHL (1937 – junho/2013), IPA (1970 – junho/2013), SCOPUS (1823 – junho/2013), Scielo (2000 – junho/2013), Web Of Science (1900 – maio/2013) e LILACS (1982 – junho/2013), sem limitação quanto ao idioma. Foram utilizadas as seguintes palavras-chaves combinadas, como termos *mesh* e *text words*: HIV; Acquired Immunodeficiency Syndrome; AIDS; Human Immunodeficiency Virus; Antiretroviral Therapy, Highly Active; HAART; Medication Adherence; Medication Compliance; Medication Nonadherence; Medication Non-Compliance; Patient Compliance; Patient Adherence; CD4 Lymphocyte Count; Viral load; Drug resistance, viral. A estratégia de busca completa, utilizada para as bases de dados MEDLINE e EMBASE, estão no Apêndice B da dissertação.

A busca na *Grey Literature* foi realizada através do banco de teses e dissertações da Capes, Proquest, [www.opengrey.eu/](http://www.opengrey.eu/) e *The British Library*. As referências dos artigos selecionados também foram revisadas, em busca de artigos adicionais.

#### **Coleta e análise dos dados:**

A etapa de seleção, coleta e avaliação da qualidade dos estudos foi realizada de forma independente por dois revisores (BSR e CGM). Ao final destas etapas, os resultados foram comparados e as discrepâncias solucionadas por um terceiro revisor (TSD). Os pesquisadores não foram cegados quanto aos autores e à revista.

Os dados foram coletados em fichas de extração elaborada pelos autores (Apêndice C). Os principais dados extraídos foram referentes ao delineamento, amostra e as seguintes variáveis: adesão ao tratamento usando os dados da farmácia, adesão por outros métodos, carga viral, falha virológica, contagem de linfócitos CD4, falha imunológica, desenvolvimento de resistência e óbito. Dados de sensibilidade, especificidade e correlação entre métodos também foram coletados, quando apresentados no estudo.

Também foi avaliada se havia no estudo relação temporal entre adesão estimada pelos dados da farmácia como variável preditora do desfecho falha virológica.

Os resultados foram digitados no programa *Microsoft Office Excel 2007* e analisados no *Review Manager 5.2*.

## RESULTADOS

A partir da busca realizada, foram identificados 3551 estudos, dos quais 92 foram incluídos nesta revisão. O fluxograma da seleção dos artigos é apresentado na Figura 1.

No apêndice B da dissertação encontram-se as principais características dos estudos selecionados, conforme país, delineamento e tipo de desfecho usado para comparação da adesão ao tratamento.

Dos 92 estudos incluídos na revisão sistemática, 85 eram estudos observacionais e sete eram estudos experimentais. Os principais delineamentos dos estudos incluídos foram: estudo de coorte (51,1%), estudo de coorte retrospectivo (26,1%), estudo transversal (13,0%) e ensaio clínico randomizado (6,5%).

Quanto ao local de realização dos estudos, 45,6% foram realizados na América do Norte, 26,1% na África, 14,1% na Europa, 9,8% na América do Sul, 2,2% na Oceania e 2,2% na Ásia. Os países com maior número de estudos incluídos foram: Estados Unidos (31,5%), Canadá (14,1%), Brasil (9,8%), Espanha (9,8%) e África do Sul (6,5%).

Dos estudos selecionados, 85,8% usaram alguma fórmula para cálculo da adesão ao tratamento. As principais fórmulas utilizadas para cálculo da adesão conforme retiradas dos medicamentos foram a *Medication Possession Ratio* (23 estudos), *Proportion of Days Covered* (16 estudos) e variações das mesmas.

A média de meses de dispensação usadas para cálculo da adesão foi de 8,15 +- 5,08. Os períodos mais utilizados para cálculo da adesão foram: seis meses (26,1% dos estudos), 12 meses (25%) e três meses (12,0%). Em 12 estudos não foi possível identificar o número de meses usados para cálculo e em 13 estudos houve mais de um período usado para cálculo da adesão.

Foram identificados diversos pontos de corte para considerar o paciente aderente, variando de 50 a 100%. O ponto de corte mais utilizado foi de 95% (35,9% dos estudos), seguido por 90% (14,1% dos estudos) e 100% (7,6%). Em 22,8% dos estudos não foi possível identificar o ponto de corte usado para considerar o paciente aderente.

Entre os estudos analisados, 97,8% apresentaram dados de algum desfecho clínico e 44,6% usaram outro método específico para estimar a adesão ao tratamento antirretroviral, além dos registros de dispensação.

A carga viral foi medida em 79,4% dos estudos e 70,4% dos estudos descreveram o número de pacientes com falha virológica. Na tabela 1 encontram-se os estudos que apresentaram estimativa de carga viral e/ou pacientes com falha virológica. Dos estudos que estimavam adesão pelos registros de dispensação e carga viral ou falha virológica, em 49 (67,1% dos estudos que mediram carga viral) a adesão era a variável preditora e a falha ou supressão virológica o desfecho. Em 27 estudos esta associação foi avaliada pelos autores, com associação positiva em 85% destes estudos.

A contagem de linfócitos CD4 foi descrita em 75% dos estudos e a falha imunológica em 23,9%, apresentados na tabela 2. Apenas sete estudos avaliaram o desenvolvimento de resistência virológica e 13 descrevem taxa de mortalidade.

Na tabela 3 são apresentados os estudos que medem a adesão com método adicional aos registros de dispensação. Entre os estudos selecionados, 41 estimaram a adesão ao tratamento com método adicional, sendo o autorrelato o mais utilizado, em 27 estudos. Nos estudos em que a medida de adesão foi realizada também por autorrelato, o valor encontrado para esta foi maior que a adesão estimada pelos dados da farmácia em 51,9% dos estudos.

A avaliação de concordância entre a adesão estimada pelos registros de dispensação e outros métodos ou desfechos clínicos foi realizada em 12 estudos, apresentados na tabela 4. A concordância entre a adesão e outros métodos ou desfechos clínicos foi variável, conforme o método de comparação e coeficiente utilizado, com estudos apresentando concordância ruim e razoável entre os métodos.

Sensibilidade, especificidade e/ou valores preditivos para a adesão estimada pelos registros de dispensação foram apresentados em oito estudos, descritos em detalhes na tabela 5. A maioria dos estudos apresentou resultados maiores de especificidade do que sensibilidade, variando conforme o método usado para comparação.

## **DISCUSSÃO**

Esta revisão teve como objetivo avaliar a adesão estimada com os registros de dispensação de medicamentos e sua relação com outros desfechos clínicos relevantes ao tratamento antirretroviral ou outros métodos. Os estudos incluídos possuem características diferentes quanto ao delineamento, desfechos clínicos e os métodos para

estimar adesão ao tratamento. Devido a esta heterogeneidade não foi possível realizar meta-análise.

### **Fatores que influenciam a estimativa de adesão ao tratamento pelos registros de dispensação:**

Diversas fórmulas foram utilizadas pelos autores dos estudos para estimar a adesão ao tratamento com os registros de dispensação. As principais fórmulas foram a *Medication Possession Ratio* (MPR) e *Proportion of Days Covered* (PDC).

A MPR pode ser definida como a medida da quantidade de tempo que um indivíduo tinha a posse do medicamento entre dispensações, sendo necessário um mínimo de duas dispensações para realização deste cálculo, apresentada como taxa de 0 a 1(11). A fórmula do MPR é: número de dias de medicamento prescrito/número de dias no intervalo entre as dispensações (11).

O PDC é definido como o número de dias em que o paciente teve cobertura de medicamentos em determinado intervalo de tempo, apresentada como percentagem, cuja fórmula é: número total de dias em que todos os medicamentos estavam disponíveis/dias acompanhados no período (X 100%) (11).

Estas duas fórmulas não consideram sobras de medicamentos no período usado para o cálculo de adesão ao tratamento, podendo subestimar a adesão conforme o caso. Boer e colaboradores propõem que os dias com sobras de medicamentos retirados anteriormente sejam utilizados para o cálculo da adesão. Após esta alteração na fórmula, 43% dos pacientes que foram classificados como não aderente em fórmula que não contemplasse sobras de medicamentos passariam a ser aderentes após a inclusão dos dias em que havia medicamento excedente(12).

No protocolo da revisão e na ficha de extração de dados estavam previstas as duas principais fórmulas para cálculo de adesão ao tratamento pelos dados da farmácia, *Medication Possession Ratio* e *Proportion of Days Covered*, as fórmulas mais utilizadas. No entanto, diversas outras fórmulas foram apresentadas nos estudos e derivações das anteriores, com difícil classificação em uma destas fórmulas, indicando que essas duas fórmulas nem sempre contemplam a medida de adesão pelos registros de dispensação.

Os períodos mais utilizados para calcular a adesão foram de seis e 12 meses. Períodos mais curtos que estes são recomendados para utilização em estudos que acompanham os pacientes e tem como objetivo detectar pequenas variações na adesão

ao tratamento, correlacionados com alterações na carga viral (13–15). Usar períodos mais longos para calcular a adesão pode não refletir a adesão real do paciente, pois esta costuma variar durante o período calculado e, aumentando este período, a chance de ter mais variações num mesmo período aumenta.

O ponto de corte para considerar os pacientes aderentes mais utilizado foi de 95%, com estudos variando de 50 a 100%. Bisson e colaboradores avaliaram a adesão com diferentes pontos de corte relacionados à carga viral e CD4(16). Os autores recomendam que para a prática clínica, em locais que não tenham como realizar medida de carga viral, que um ponto de corte de 90%, associado a poucas alterações na contagem de CD4 (sem redução nos últimos 12 meses) pode identificar pacientes com baixo risco de falha virológica(16).

### **Comparação da adesão estimada pelos registros de dispensação com desfechos clínicos**

Os estudos selecionados mediram diversos desfechos clínicos relacionados ao TARV, sendo que a maioria apresentava dados de carga viral e/ou CD4, ambos marcadores usuais no acompanhamento dos pacientes em TARV e recomendados para auxiliar na avaliação de sucesso ou falha na terapia (17).

De acordo com o delineamento e objetivo primário de cada estudo, o tempo ou período usado para a medida de cada desfecho foi diferente. Por exemplo, em estudos de coorte que tinham como objetivo avaliar desfechos relacionados à carga viral e alterações durante o período avaliado, a contagem de linfócitos CD4 só foi avaliada inicialmente no estudo (*baseline*).

A maioria dos estudos selecionados apresentou valores de carga viral e/ou falha virológica, conforme descrito na tabela 1. Em estudos onde a adesão foi baixa, a carga viral apresentou valores elevados e houve uma maior prevalência de falha virológica, de acordo com ponto de corte ou conceito apresentado em cada estudo.

Em análise dos estudos em que a adesão era a variável preditora e a carga viral ou falha virológica era a variável desfecho, foi possível identificar 49 estudos que apresentaram esta relação temporal e, destes, 27 apresentaram medidas de associação entre a variável preditora (adesão) e a variável desfecho (carga viral ou falha virológica), com associação positiva entre baixa adesão estimada pelos registros da farmácia e falha virológica.

Quatro estudos (18–21) avaliaram a concordância entre adesão estimada com os registros de dispensação e a carga viral, apresentando valores baixos de correlação (abaixo de 0,4).

A avaliação de sensibilidade e especificidade da adesão pelos registros de dispensação e a carga viral ou falha virológica foi realizada em cinco estudos(18,19,22–24). Os valores de sensibilidade variaram de 50 a 94% e a especificidade de 30 a 83%. Nos estudos selecionados, os valores de sensibilidade foram mais elevados do que os valores de especificidade; isto indicaria que, os dados de farmácia identifica melhor os indivíduos não aderentes com falha virológica, podendo ser um bom indicador de pacientes com possível falha terapêutica.

Apesar dos valores de coeficientes de correlação baixos e sensibilidade e especificidades com valores divergentes, medidas de associação entre adesão e desfechos virológicos foram apresentadas em diversos estudos. Isso indica que a adesão estimada pela farmácia, na prática clínica pode se um bom indicador de possíveis desfechos virológicos(25). A associação positiva obtida através das medidas de associação como *odds ratio*, risco relativo e *hazzard ratio* pode ser mais forte pela possibilidade de ajustar para possíveis variáveis confundidoras.

Conforme apresentado na tabela 3, foram 76 os estudos que apresentaram medida de contagem de linfócitos CD4 ou falha virológica. Na maioria dos estudos não foi possível encontrar dados ou estimativas da relação entre adesão como variável preditora e a contagem de linfócitos CD4 e falha imunológica. No entanto, foi possível observar que quando a adesão era baixa, a incidência de falha imunológica foi maior.

Nenhum estudo apresentou avaliação de concordância ou sensibilidade e especificidade da adesão estimada pelos dados da farmácia e contagem de CD4 ou falha imunológica. Em estudo realizado por Bisson e colaboradores, a adesão estimada pelos dados da farmácia foi um melhor preditor de falha virológica do que a contagem de CD4, indicando que a adesão poderia identificar indivíduos com potencial risco de falha virológica(16).

Para os sete estudos que apresentaram dado de desenvolvimento de resistência viral não foi possível identificar uma forte relação entre a adesão ao tratamento e resistência virológica. No entanto, na maioria dos estudos em que a incidência de resistência virológica foi maior, a adesão ao tratamento estimada pelos dados de farmácia foi menor. Estudo que avaliou fatores preditores de mutações virais que levam

à resistência em indivíduos virgens de tratamento obteve *hazzard ratio* de 4,15 da associação entre baixa adesão e desenvolvimento de resistência(26).

### **Comparação entre adesão estimada pelos registros da farmácia e outros métodos:**

Entre os estudos selecionados que estimaram a adesão ao tratamento com método adicional, o autorrelato foi o mais utilizado. Na maioria dos estudos em que havia medida de adesão por autorrelato, o valor encontrado foi maior que a adesão estimada pelos dados da farmácia. Resultados de estudos anteriores já mostram que a adesão estimada por métodos subjetivos, como relato, podem superestimar a adesão em relação a métodos mais objetivos, tais como MEMS, contagem de comprimidos e registros de dispensação (18,27,28). No entanto, nos estudos que analisaram a concordância entre adesão por autorrelato e registros de dispensação, conforme apresentado na tabela 3, há uma baixa correlação entre os métodos, independente do coeficiente utilizado para esta avaliação.O estudo de Farley e colaboradores foi o que apresentou o melhor valor de kappa (0,77), que pode ser considerado uma associação substancial entre os métodos(18).

Dois estudos apresentaram avaliação de sensibilidade e especificidade da adesão estimada pelos registros de farmácia em relação ao autorrelato como método de referência(23,29). Em ambos, a especificidade foi maior que a sensibilidade, indicando que a adesão estimada pelos dados da farmácia é melhor em identificar não aderentes do que a adesão por relato. Esta fato pode ser devido ao autorrelato ser um método em que o paciente pode tentar omitir a não adesão para tentar agradar o profissional de saúde ou pesquisador que o aborda(11).

Apesar de não haver um método considerado padrão-ouro para avaliar a adesão ao tratamento, o MEMS é considerado um dos métodos mais confiáveis para estimar a adesão, sendo o padrão usado na maioria dos ensaios clínicos relacionados ao tratamento antirretroviral. Nos quatro estudos em que foi utilizado MEMS, a adesão pelo MEMS foi superior a estimada pelos dados da farmácia(21,30) em dois estudos e o contrário foi verificado nos outros dois estudos(18,31). Em três desses, foi avaliada a concordância entre os métodos, com resultados discordantes(18,21,31), sugerindo que esta relação entre os métodos ainda não está bem estabelecida.

Müller e colaboradores também avaliaram a sensibilidade e especificidade dos registros de dispensação, obtendo 100% de sensibilidade e 10% de especificidade(31), indicando que, com o paciente aderente com o MEMS sendo padrão-ouro, a adesão estimada pelos dados da farmácia identifica todos os aderentes, mas deixa de identificar potenciais não-aderentes. Este fato pode ocorrer pois o MEMS reflete de forma mais real como ocorre a administração dos medicamentos, enquanto que o paciente poderia retirar os medicamentos na farmácia, mas não fazer a administração correta, sendo aderente pelos registros de dispensação e não-aderente pelo MEMS.

### **Limitações deste estudo:**

Algumas limitações relacionadas a esta revisão sistemática podem ser citadas. Primeiramente, a questão de pesquisa e estratégia de busca utilizadas foram muito amplas, sem limitação a método de estimar adesão ao tratamento, por não haver termo *MeSH* relacionado com os registros de dispensação. Desta forma, foram obtidos muitos estudos na busca realizada, e a seleção dos que usaram algum método relacionado à farmácia foi realizada pelos revisores, por não estar na estratégia de busca um termo relacionado aos registros de dispensação.

Outra questão relacionada com a estratégia de busca e seleção dos estudos poderia ser a inclusão somente de estudos que avaliam a relação temporal entre adesão ao tratamento e os desfechos relevantes (como carga viral e CD4). A adesão poderia ser avaliada como variável preditora e os marcadores clínicos como variável de desfecho. Desta forma, seria possível avaliar a relação temporal da adesão como preditora de falha virológica ou imunológica.

Os estudos selecionados foram heterogêneos quanto diversos fatores que estão relacionados a estimativa da adesão ao tratamento com os dados da farmácia e os desfechos clínicos importantes. Diversos delineamentos, fórmulas para cálculo da adesão ao tratamento, pontos de corte, desfechos clínicos e a relação temporal dos mesmos com a adesão ao tratamento impediram a realização de metanálise e avaliação da qualidade dos estudos.

No entanto, para avaliar a comparação da adesão pelos dados da farmácia com os principais marcadores clínicos, carga viral e falha virológica, foi realizada a avaliação dos estudos que tinham relação temporal de adesão pelos dados da farmácia com falha virológica como desfecho.

## CONCLUSÕES

A adesão ao tratamento antirretroviral é um dos principais objetivos a ser alcançado pelas pessoas vivendo com HIV e pela equipe que acompanha este paciente. Estimar a adesão por um método que seja simples e factível à prática clínica e em pesquisas é importante na predição de desfechos relacionados ao tratamento.

Os estudos que usaram dados da farmácia para avaliar a adesão ao tratamento são heterogêneos, mas apresentaram associação com a carga viral e outros métodos para estimar a adesão. Melhores resultados da associação entre adesão ao tratamento e carga viral foram apresentados quando esta relação foi estudada de forma temporal, com a adesão predizendo a falha ou supressão virológica.

O comportamento da adesão avaliada pelos registros de dispensação e outros métodos foi variável. A maioria dos estudos avaliou também a adesão pelo autorrelato, geralmente obtendo resultados maiores que a estimada pelos registros de dispensação, indicando que pode estar superestimada com relação aos dados da farmácia.

Períodos mais curtos para cálculo, como três ou seis meses, são recomendados para estudos que acompanham os pacientes e tem como objetivo detectar pequenas variações na adesão e desfechos relacionados ao tratamento. O ponto de corte para considerar o paciente aderente recomendado é de 95%, apesar de estudos que usaram pontos de corte menores apresentaram relação entre adesão e desfechos clínicos virológicos.

É necessário realizar mais estudos para avaliar aspectos que ainda não estão bem esclarecidos com a estimativa da adesão ao tratamento antirretroviral, como a fórmula a ser utilizada, ponto de corte ideal para considerar o paciente aderente e comparação com outros métodos e desfechos relevantes.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Adesão ao tratamento antirretroviral no Brasil: coletânea de estudos do Projeto Atar. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 408 p.
2. Thompson IR, Bidgood P, Petróczi A, Denholm-Price JCW, Fielder MD. An alternative methodology for the prediction of adherence to anti HIV treatment. *Aids Res Ther.* 2009;6:9.

3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Diretrizes para o fortalecimento das ações de adesão ao tratamento para pessoas que vivem com HIV e AIDS. Brasília: Ministério da Saúde; 2007. 32 p.
4. 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.
5. Henderson KC, Hindman J, Johnson SC, Valuck RJ, Kiser JJ. Assessing the effectiveness of pharmacy-based adherence interventions on antiretroviral adherence in persons with HIV. *Aids Patient Care Stds.* 2011 Apr;25(4):221–8.
6. Kitahata MM, Reed SD, Dillingham PW, Van Rompaey SE, Young AA, Harrington RD, et al. Pharmacy-based assessment of adherence to HAART predicts virologic and immunologic treatment response and clinical progression to AIDS and death. *Int J Std Aids.* 2004;15(12):803–10.
7. Ortego C, Huedo-Medina TB, Llorca J, Sevilla L, Santos P, Rodríguez E, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): a meta-analysis. *Aids Behav.* 2011 Oct;15(7):1381–96.
8. Polejack L, Seidl EMF. Monitoring and evaluation of adherence to ARV treatment for HIV/aids: challenges and possibilities. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2010 Jun;15:1201–8.
9. Gross R, Yip B, Lo Re V 3rd, Wood E, Alexander CS, Harrigan PR, et al. A simple, dynamic measure of antiretroviral therapy adherence predicts failure to maintain HIV-1 suppression. *J Infect Dis.* 2006 Oct 15;194(8):1108–14.
10. McMahon JH, Jordan MR, Kelley K, Bertagnolio S, Hong SY, Wanke CA, et al. Pharmacy adherence measures to assess adherence to antiretroviral therapy: review of the literature and implications for treatment monitoring. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2011 Feb 15;52(4):493–506.
11. David J. McCaffrey III. Padrões de utilização dos medicamentos. *Compreendendo a Farmacoepidemiologia.* Porto Alegre: AGMH Editora Ltda; 2013. p. 198.
12. De Boer IM, Prins JM, Sprangers MAG, Nieuwkerk PT. Using different calculations of pharmacy refill adherence to predict virological failure among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010 Dec 15;55(5):635–40.
13. Bisson GP, Rowh A, Weinstein R, Gaolathe T, Frank I, Gross R. Antiretroviral failure despite high levels of adherence: discordant adherence-response relationship in Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008 Sep 1;49(1):107–10.
14. Grossberg R, Gross R. Use of pharmacy refill data as a measure of antiretroviral adherence. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2007 Dec;4(4):187–91.
15. Acri TL, Grossberg RM, Gross R. How long is the right interval for assessing antiretroviral pharmacy refill adherence? *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010 Aug;54(5):e16–18.

16. 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.
17. 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.* 2003 Jun 1;33(2):211–8.
18. Blatt CR, Citadin CB, Souza FG de, Mello RS de, Galato D. Avaliação da adesão aos anti-retrovirais em um município no Sul do Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009 Apr;42(2):131–6.
19. Gomes RR de FM, Machado CJ, Acurcio F de A, Guimarães MDC. Utilização dos registros de dispensação da farmácia como indicador da não-adesão à terapia antirretroviral em indivíduos infectados pelo HIV. *Cad Saúde Pública.* 2009 Mar;25(3):495–506.
20. Ernesto AS, Lemos RMBP de, Huehara MI, Morcillo AM, Dos Santos Vilela MM, Silva MTN da. Usefulness of pharmacy dispensing records in the evaluation of adherence to antiretroviral therapy in Brazilian children and adolescents. *Braz J Infect Dis.* 2012 Aug;16(4):315–20.
21. Goldman JD, Cantrell RA, Mulenga LB, Tambatamba BC, Reid SE, Levy JW, et al. Simple adherence assessments to predict virologic failure among HIV-infected adults with discordant immunologic and clinical responses to antiretroviral therapy. *Aids Res Hum Retroviruses.* 2008 Aug;24(8):1031–5.
22. Frick PA, Gal P, Lane TW, Sewell PC. Antiretroviral medication compliance in patients with AIDS. *Aids Patient Care Stds.* 1998 Jun;12(6):463–70.
23. Konkle-Parker DJ, Erlen JA, Dubbert PM. Lessons learned from an HIV adherence pilot study in the Deep South. *Patient Educ Couns.* 2010 Jan;78(1):91–6.
24. Müller AD, Jaspan HB, Myer L, Hunter AL, Harling G, Bekker L-G, et al. Standard measures are inadequate to monitor pediatric adherence in a resource-limited setting. *Aids Behav.* 2011 Feb;15(2):422–31.
25. Ministério da Saúde.. Secretaria de Vigilância em Saúde.. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA MANEJO DA INFECÇÃO PELO HIV EM ADULTOS. Brasília - DF.; 2013. 220 p.
26. 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.
27. Townsend ML, Jackson GL, Smith R, Wilson KH. Association between pharmacy medication refill-based adherence rates and cd4 count and viral-load responses: A retrospective analysis in treatment-experienced adults with HIV. *Clin Ther.* 2007 Apr;29(4):711–6.

28. 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.
29. 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;6:21.
30. Hong SY, Jerger L, Jonas A, Badi A, Cohen S, Nachega JB, et al. Medication possession ratio associated with short-term virologic response in individuals initiating antiretroviral therapy in Namibia. *Plos One*. 2013;8(2):e56307.
31. Harrigan PR, Hogg RS, Dong WWY, 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.
32. Isa SE, Gwamzhi LN, Akolo C, Giyan J. A prospective cohort study of immunologic and virologic outcomes in patients with HIV/AIDS and hepatitis virus co-infection in Jos, Nigeria. *Niger J Med J Natl Assoc Resid Dr Niger*. 2010 Sep;19(3):279–85.
33. 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.
34. Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Chaisson RE, Regensberg L, Maartens G. Adherence to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HIV therapy and virologic outcomes. *Ann Intern Med*. 2007 Apr 17;146(8):564–73.
35. Nachega JB, Hislop M, Nguyen H, Dowdy DW, Chaisson RE, Regensberg L, et al. Antiretroviral therapy adherence, virologic and immunologic outcomes in adolescents compared with adults in southern Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 May 1;51(1):65–71.
36. El-Khatib Z, Katzenstein D, Marrone G, Laher F, Mohapi L, Petzold M, et al. Adherence to drug-refill is a useful early warning indicator of virologic and immunologic failure among HIV patients on first-line ART in South Africa. *Plos One*. 2011;6(3):e17518.
37. Carmody ER, Diaz T, Starling P, dos Santos APRB, Sacks HS. An evaluation of antiretroviral HIV/AIDS treatment in a Rio de Janeiro public clinic. *Trop Med Int Heal Tm Ih*. 2003 May;8(5):378–85.
38. Ostrop NJ, Gill MJ. Antiretroviral medication adherence and persistence with respect to adherence tool usage. *Aids Patient Care Stds*. 2000 Jul;14(7):351–8.
39. Palepu A, Tyndall MW, Chan K, Wood E, Montaner JSG, Hogg RS. Initiating highly active antiretroviral therapy and continuity of HIV care: the impact of incarceration and prison release on adherence and HIV treatment outcomes. *Antivir Ther*. 2004 Oct;9(5):713–9.

40. Moore DM, Hogg RS, Yip B, Wood E, Tyndall M, Braitstein P, et al. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Nov 1;40(3):288–93.
41. Moore DM, Hogg RS, Yip B, Wood E, Harris M, Montaner JSG. Regimen-dependent variations in adherence to therapy and virological suppression in patients initiating protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy. *Hiv Med*. 2006 Jul;7(5):311–6.
42. Tyndall MW, McNally M, Lai C, Zhang R, Wood E, Kerr T, et al. Directly observed therapy programmes for anti-retroviral treatment amongst injection drug users in Vancouver: access, adherence and outcomes. *Int J Drug Policy*. 2007 Aug;18(4):281–7.
43. Tam LWY, Chui CKS, Brumme CJ, Bangsberg DR, Montaner JSG, Hogg RS, et al. The relationship between resistance and adherence in drug-naïve individuals initiating HAART is specific to individual drug classes. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Nov 1;49(3):266–71.
44. Lima VD, Harrigan R, Murray M, Moore DM, Wood E, Hogg RS, et al. Differential impact of adherence on long-term treatment response among naïve HIV-infected individuals. *Aids Lond Engl*. 2008 Nov 12;22(17):2371–80.
45. Nolan S, Milloy M-J, Zhang R, Kerr T, Hogg RS, Montaner JSG, et al. Adherence and plasma HIV RNA response to antiretroviral therapy among HIV-seropositive injection drug users in a Canadian setting. *Aids Care*. 2011 Aug;23(8):980–7.
46. Milloy M-J, Kerr T, Bangsberg DR, Buxton J, Parashar S, Guillemi S, et al. Homelessness as a structural barrier to effective antiretroviral therapy among HIV-seropositive illicit drug users in a Canadian setting. *Aids Patient Care Stds*. 2012 Jan;26(1):60–7.
47. Hadland SE, Milloy M-J, Kerr T, Zhang R, Guillemi S, Hogg RS, et al. Young age predicts poor antiretroviral adherence and viral load suppression among injection drug users. *Aids Patient Care Stds*. 2012 May;26(5):274–80.
48. Messou E, Chaix M-L, Gabillard D, Minga A, Losina E, Yapo V, et al. Association between medication possession ratio, virologic failure and drug resistance in HIV-1-infected adults on antiretroviral therapy in Côte d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Apr;56(4):356–64.
49. Maher K, Klimas N, Fletcher MA, Cohen V, Maggio CM, Triplett J, et al. Disease progression, adherence, and response to protease inhibitor therapy for HIV infection in an Urban Veterans Affairs Medical Center. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999 Dec 1;22(4):358–63.
50. 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 Oct;57(10):1107–10.

51. Gardner EM, Burman WJ, Maravi ME, Davidson AJ. Selective drug taking during combination antiretroviral therapy in an unselected clinic population. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Nov 1;40(3):294–300.
52. Horberg MA, Silverberg MJ, Hurley LB, Towner WJ, Klein DB, Bersoff-Matcha S, et al. Effects of depression and selective serotonin reuptake inhibitor use on adherence to highly active antiretroviral therapy and on clinical outcomes in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Mar 1;47(3):384–90.
53. Burack G, Gaur S, Marone R, Petrova A. Adherence to antiretroviral therapy in pediatric patients with human immunodeficiency virus (HIV-1). *J Pediatr Nurs*. 2010 Dec;25(6):500–4.
54. Chao C, Tang B, Hurley L, Silverberg MJ, Towner W, Preciado M, et al. Risk factors for short-term virologic outcomes among HIV-infected patients undergoing regimen switch of combination antiretroviral therapy. *Aids Res Hum Retroviruses*. 2012 Dec;28(12):1630–6.
55. Girón-González JA, López-Sánchez A, Elvira J, Perez E, Fernández-Gutiérrez C. Effect of patient adherence to antiretroviral therapy on CD4+ cell count, HIV-1 RNA, and serum concentrations of tumor necrosis factor and its soluble receptors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000 Nov;19(11):852–8.
56. Torres A, Blasco B. Adhesión al tratamiento antirretrovírico en pacientes VIH+.
57. Nellen JFJB, Nieuwkerk PT, Burger DM, Wibaut M, Gras LA, Prins JM. Which method of adherence measurement is most suitable for daily use to predict virological failure among immigrant and non-immigrant HIV-1 infected patients? *Aids Care*. 2009 Jul;21(7):842–50.
58. Sumari-de Boer IM, Sprangers MAG, Prins JM, Nieuwkerk PT. HIV stigma and depressive symptoms are related to adherence and virological response to antiretroviral treatment among immigrant and indigenous HIV infected patients. *Aids Behav*. 2012 Aug;16(6):1681–9.
59. Cambiano V, Lampe F, Rodger A, Smith C, Geretti A, Lodwick R, et al. Use of a prescription-based measure of antiretroviral therapy adherence to predict viral rebound in HIV-infected individuals with viral suppression. *Hiv Med*. 2010 Mar;11(3):216–24.
60. Weidle PJ, Wamai N, Solberg P, Liechty C, Sendagala S, Were W, et al. Adherence to antiretroviral therapy in a home-based AIDS care programme in rural Uganda. *Lancet*. 2006 Nov 4;368(9547):1587–94.
61. Murphy P, Cocohoba J, Tang A, Pietrandoni G, Hou J, Guglielmo BJ. Impact of HIV-specialized pharmacies on adherence and persistence with antiretroviral therapy. *Aids Patient Care Stds*. 2012 Sep;26(9):526–31.
62. 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 Med*. 2005 Sep;6(5):366–9.

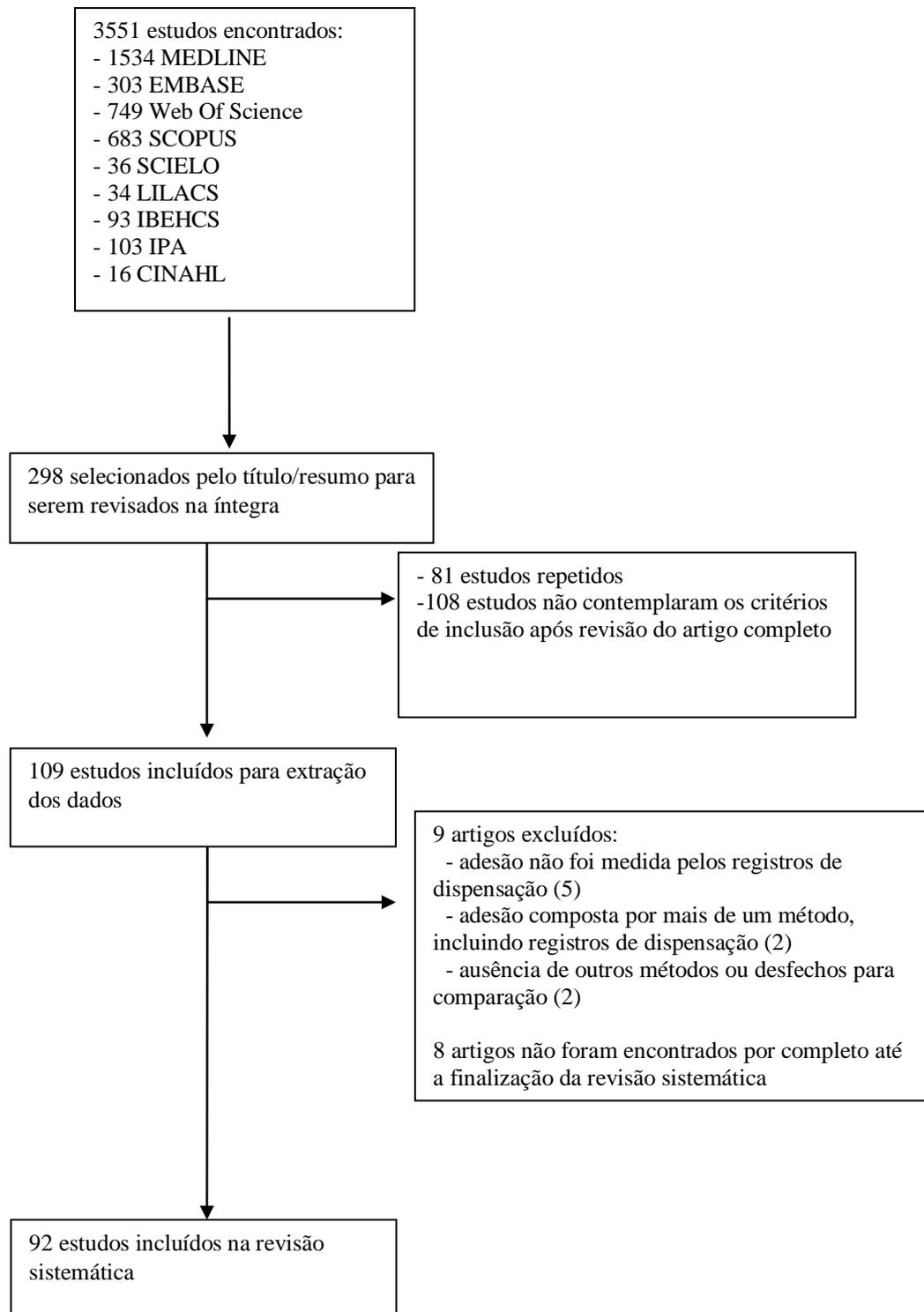
63. Watson DC, Farley JJ. Efficacy of and adherence to highly active antiretroviral therapy in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J*. 1999 Aug;18(8):682–9.
64. Lal LS, Grimes RM, Swint JM, Risser J. A retrospective study to determine the impact of medical- and lifestyle-based contraindications to a prescribed HAART regimen on clinical outcomes and adherence. *J Clin Pharm Ther*. 2006 Oct;31(5):429–39.
65. Frick P, Tapia K, Grant P, Novotny M, Kerzee J. The effect of a multidisciplinary program on HAART adherence. *Aids Patient Care Stds*. 2006 Jul;20(7):511–24.
66. Braithwaite RS, Kozal MJ, Chang CCH, Roberts MS, Fultz SL, Goetz MB, et al. Adherence, virological and immunological outcomes for HIV-infected veterans starting combination antiretroviral therapies. *Aids Lond Engl*. 2007 Jul 31;21(12):1579–89.
67. Saberi P, Caswell N, Amodio-Groton M, Alpert P. Pharmacy-refill measure of adherence to efavirenz can predict maintenance of HIV viral suppression. *Aids Care*. 2008 Jul;20(6):741–5.
68. Ma A, Chen DM, Chau FM, Saberi P. Improving adherence and clinical outcomes through an HIV pharmacist's interventions. *Aids Care*. 2010 Oct;22(10):1189–94.
69. Gardner EM, Melendez AG, Astiz M, Bray K. Adherence and preexisting major protease inhibitor resistance mutations are associated with virologic failure of a dual-class antiretroviral regimen with inhibitors of HIV-1 viral protease and integrase. *J Int Assoc Physicians Aids Care Chic Ill* 2002. 2012 Feb;11(1):34–9.
70. Horberg MA, Hurley LB, Towner WJ, Allerton MW, Tang BT, Catz SL, et al. Influence of provider experience on antiretroviral adherence and viral suppression. *HivAids Auckl Nz*. 2012;4:125–33.
71. Rodríguez Torné G, Iranzu Aperte M del C, Berrocal Javato MA, Gómez-Serranillo Reus M. Adherencia al tratamiento antirretroviral: repercusión del número de tomas diarias. *Rev Cuba Farm*. 2009 Apr;43(1):0–0.
72. González Rivas L, Sánchez Gómez E, Sánchez del Moral R, Grutzmancher Saiz S, Pujol de la Llave E, Bocanegra Martín C. Simplificación del tratamiento antirretroviral: una buena alternativa para nuestros pacientes y para la sostenibilidad de nuestro sistema sanitario. *Farm Hosp*. 2011 Nov;35(6):317–21.
73. García-Ramos SE, Santolaya Perrín MR, Fernández-Pacheco García-Valdecasas M. [Analysis of adherence and efficiency when replacing an antiretroviral therapy with efavirenz-emtricitabine-tenofovir in a single daily dose]. *Farm Hosp Órgano Of Expresión Científica Soc Española Farm Hosp*. 2012 Oct;36(5):315–20.
74. McMahon JH, Manoharan A, Wanke CA, Mammen S, Jose H, Malini T, et al. Pharmacy and self-report adherence measures to predict virological outcomes for patients on free antiretroviral therapy in Tamil Nadu, India. *Aids Behav*. 2013 Jul;17(6):2253–9.

75. Van Griensven J, Zachariah R, Mugabo J, Reid T. Weight loss after the first year of stavudine-containing antiretroviral therapy and its association with lipoatrophy, virological failure, adherence and CD4 counts at primary health care level in Kigali, Rwanda. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2010 Dec;104(12):751–7.
76. Lignani L Jr, Greco DB, Carneiro M. [Assessment of the compliance to antiretroviral drugs among HIV/AIDS patients]. *Rev Saúde Pública.* 2001 Dec;35(6):495–501.
77. Gutierrez EB, Sartori AMC, Schmidt AL, Piloto BM, França BB, de Oliveira AS, et al. Measuring adherence to antiretroviral treatment: the role of pharmacy records of drug withdrawals. *Aids Behav.* 2012 Aug;16(6):1482–90.
78. Martín-Sánchez V, Ortega-Valín L, Pérez-Simón M del R, Mostaza-Fernández JL, Ortiz de Urbina-González JJ, Rodríguez-María M, et al. [Factors predicting lack of adherence to highly active antiretroviral treatment]. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 2002 Dec;20(10):491–7.
79. Pérez-Simón MR, Cuevas MJ, Ortega L, Carro JA, Mostaza JL, Martín V, et al. [Assessment of adherence to antiretroviral: role of determination of plasma levels of non nucleosides analogues]. *Med Clínica.* 2003 May 17;120(18):701–3.
80. Arrondo Velasco A, Sainz Suberviola ML, Andrés Esteban EM, Iruin Sanz AI, Napal Lecumberri V. [Factors associated with adherence in HIV patients]. *Farm Hosp Órgano Of Expresión Científica Soc Española Farm Hosp.* 2009 Feb;33(1):4–11.
81. Valdivia Vadell C, Soler-Palacín P, Martín-Nalda A, Cabañas Poy MJ, Clemente Bautista S, Espiau Guarner M, et al. [Evaluation of a program for assessing adherence to antiretroviral treatment]. *An Pediatría Barc Spain.* 2011 Dec;75(6):380–95.
82. Mendelsohn JB, Schilperoord M, Spiegel P, Balasundaram S, Radhakrishnan A, Lee CKC, et al. Is Forced Migration a Barrier to Treatment Success? Similar HIV Treatment Outcomes Among Refugees and a Surrounding Host Community in Kuala Lumpur, Malaysia. *Aids Behav.* 2013 Jun 9;
83. Deering KN, Shannon K, Sinclair H, Parsad D, Gilbert E, Tyndall MW. Piloting a peer-driven intervention model to increase access and adherence to antiretroviral therapy and HIV care among street-entrenched HIV-positive women in Vancouver. *Aids Patient Care Stds.* 2009 Aug;23(8):603–9.
84. Sampaio-Sa M, Page-Shafer K, Bangsberg DR, Evans J, Dourado M de L, Teixeira C, et al. 100% adherence study: educational workshops vs. video sessions to improve adherence among ART-naïve patients in Salvador, Brazil. *Aids Behav.* 2008 Jul;12(4 Suppl):S54–62.
85. Berrien VM, Salazar JC, Reynolds E, McKay K, HIV Medication Adherence Intervention Group. Adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected pediatric patients improves with home-based intensive nursing intervention. *Aids Patient Care Stds.* 2004 Jun;18(6):355–63.

86. Taiwo BO, Idoko JA, Welty LJ, Otoh I, Job G, Iyaji PG, et al. Assessing the virologic and adherence benefits of patient-selected HIV treatment partners in a resource-limited setting. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 May 1;54(1):85–92.
87. Muyingo SK, Walker AS, Reid A, Munderi P, Gibb DM, Ssali F, et al. Patterns of individual and population-level adherence to antiretroviral therapy and risk factors for poor adherence in the first year of the DART trial in Uganda and Zimbabwe. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Aug 1;48(4):468–75.
88. Rocha GM, Machado CJ, Acurcio F de A, Guimarães MDC. Monitoramento da adesão ao tratamento antirretroviral no Brasil: um urgente desafio. *Cad Saúde Pública*. 2011 Jan;27:s67–s78.
89. Mahy S, Duong M, Huraux J-M, Aurenche C, Ndong JG, Birguel J, et al. [Measure of effectiveness and adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients in Cameroon]. *Médecine Mal Infect*. 2011 Apr;41(4):176–80.
90. Singh N, Berman SM, Swindells S, Justis JC, Mohr JA, Squier C, et al. Adherence of human immunodeficiency virus-infected patients to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 1999 Oct;29(4):824–30.
91. Singh N, Squier C, Sivek C, Wagener M, Nguyen MH, Yu VL. Determinants of compliance with antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus: prospective assessment with implications for enhancing compliance. *Aids Care*. 1996 Jun;8(3):261–9.
92. Tirivayi N, Koethe JR, Groot W. Clinic-Based Food Assistance is Associated with Increased Medication Adherence among HIV-Infected Adults on Long-Term Antiretroviral Therapy in Zambia. *J Aids Clin Res*. 2012;3(7):171.
93. Andrade ASA, Deutsch R, A Celano S, Duarte NA, Marcotte TD, Umlauf A, et al. Relationships among neurocognitive status, medication adherence measured by pharmacy refill records, and virologic suppression in HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Mar 1;62(3):282–92.
94. Chi BH, Cantrell RA, Zulu I, Mulenga LB, Levy JW, Tambatamba BC, et al. Adherence to first-line antiretroviral therapy affects non-virologic outcomes among patients on treatment for more than 12 months in Lusaka, Zambia. *Int J Epidemiol*. 2009 Jun;38(3):746–56.
95. Seguy N, Diaz T, Campos DP, Veloso VG, Grinsztejin B, Teixeira L, et al. Evaluation of the consistency of refills for antiretroviral medications in two hospitals in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *Aids Care*. 2007 May;19(5):617–25.
96. Ross-Degnan D, Pierre-Jacques M, Zhang F, Tadeo H, Gitau L, Ntaganira J, et al. Measuring adherence to antiretroviral treatment in resource-poor settings: the clinical validity of key indicators. *BMC Health Serv Res*. 2010;10:42.
97. Ohl ME, Perencevich E, McInnes DK, Kim N, Rimland D, Akgun K, et al. Antiretroviral adherence among rural compared to urban veterans with HIV infection in the United States. *Aids Behav*. 2013 Jan;17(1):174–80.

98. Ndubuka NO, Ehlers VJ. Adult patients' adherence to anti-retroviral treatment: a survey correlating pharmacy refill records and pill counts with immunological and virological indices. *Int J Nurs Stud.* 2011 Nov;48(11):1323–9.
99. Charurat M, Oyegunle M, Benjamin R, Habib A, Eze E, Ele P, et al. Patient retention and adherence to antiretrovirals in a large antiretroviral therapy program in Nigeria: a longitudinal analysis for risk factors. *Plos One.* 2010;5(5):e10584.
100. Roth AM, Holmes AM, Stump TE, Aalsma MC, Ackermann RT, Carney TS, et al. Can lay health workers promote better medical self-management by persons living with HIV? An evaluation of the Positive Choices program. *Patient Educ Couns.* 2012 Oct;89(1):184–90.
101. Clark A, Mayben JK, Hartman C, Kallen MA, Giordano TP. Conspiracy beliefs about HIV infection are common but not associated with delayed diagnosis or adherence to care. *Aids Patient Care Stds.* 2008 Sep;22(9):753–9.
102. Steele RH, Keogh GL, Quin J, Fernando SL, Stojkova V. Mean cell volume (MCV) changes in HIV-positive patients taking nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs): a surrogate marker for adherence. *Int J Std Aids.* 2002 Nov;13(11):748–54.

## Tabelas e figuras do artigo 1



**Figura 1.** Fluxograma da seleção dos estudos

Tabela 1 – Estudos incluídos que avaliaram adesão pelos registros de dispensação da farmácia e apresentam dados de carga viral, falha virológica ou medidas de associação entre falha virológica e não-adesão, ordenados por delineamento, país de origem e ano de publicação (n = 74)

Delineamento	País	Autor, ano	Amostra (n)	Carga viral (log10) <sup>§</sup>	Falha virológica* n (%)	Adesão (média/mediana) <sup>†</sup>	Pacientes aderentes** n (%)	Medida de associação entre não-adesão e falha virológica <sup>‡</sup>
<b>Estudo de caso-controle</b>	<i>Botswana</i>	Bisson,2008 (13) <sup>€</sup>	302	5.5 (IQR 5–5.9)	244 (78,2%)	97% (IQR 90 – 100%)	180 (57,7%)	OR = 4,23 (1,89 – 9,98)
	<i>Nigéria</i>	Isa,2010(32)	300	Casos: 2,60 (IQR 2,60-6,04) Controles: 2,60 (IQR 2,60-6,27)	Casos: 49 (33,8%) Controles (35,3%): 53	Casos: 98,5% Controles: 98,7%	-----	-----
<b>Estudo de coorte</b>	<i>África do Sul</i>	Nachega,2006(33)	6288	5,16 (4,63-5,62)	-----	-----	3298 (52,4%)	-----
		Nachega,2007(34) <sup>€</sup>	2821	Mulheres: 5,1 (IQR 4,6 -5,6) Homens: 5,2 (IQR 4,7-5,6)	1539 (54,5%)	-----	1347 (47,7%)	HR = 10,78 (7,69 – 15,12)
		Nachega,2009(35)	7776	Adolescentes: 5,1 (4,5–5,6) Adultos: 5,1 (4,6–5,5)	2207 (28,4%)	Adolescentes: 72,7% (36,5–95,8%) Adultos: 81,0% (50,0–95,8%)	2852 (36,7%)	-----
		Muller, 2011(31)	53	-----	16 (30,2%)	100%	49 (92,45%)	-----
		El-Khatib, 2011(36) <sup>€</sup>	458	-----	88 (19,3%)	-----	430 (94,3%)	OR = 2,8 (1,2 – 6,7)
	<i>Brasil</i>	Carmody, 2003(37)	67	5,37 (<1,9– 6,08)	-----	-----	45 (76,3%)	-----
	<i>Camarões</i>	Rougemont, 2009(24) <sup>€</sup>	312	-----	26 (12,6%)	-----	219 (78,8%)	OR = 12,4 (4,75 – 32,4)
	<i>Canadá</i>	Ostrop, 2000(38)	64	-----	50 (78,1%)	95%	-----	-----
		Palepu, 2004(39) <sup>€</sup>	1746	Presos: 4,96 (IQR 4,45–5,41) Não Presos: 5,04 (IQR 4,49–5,44)	1318 (75,5%)	Média: Presos 75% (50 – 100%) Não-presos 100% (75-100%)	1044 (59,8%)	HR = 1.38 (1.34–1.42)
		Moore,2005(40)	2217	-----	443 (29,0%)	-----	892 (58,4%)	-----
		Harrigan, 2005(26) <sup>€</sup>	1191	5,08 (IQR 4,62–5,49)	758 (67,8%)	-----	671 (56,3%)	-----
		Moore,2006(41) <sup>€</sup>	417	-----	119 (30,9%)	-----	251 (65,2%)	-----
Gross,2006(9) <sup>€</sup>		1634	>5 (IQR 4,68 a >5)	606 (37,1%)	-----	1379 (84,4%)	OR= 1.66 (1,38–2,01)	
	Tyndall,2007(42)	297	-----	52 (17,5%)	mediana: 93%	47 (15,82%)	-----	

	Tam,2008(43) <sup>€</sup>	1312	5,08 (4,62-5,49)	-----	-----		3TC: 671 (56,3%) IP: 507 (53,9%) ITRNN: 291 (52,7%) ITRN:671 (56,3%)	-----
	Lima,2008(44) <sup>€</sup>	878	5,0 (IQR 4,7-5,1)	484	(55,1%)	-----	547 (62,3%)	-----
	Nolan,2011(45) <sup>€</sup>	267	4,93 (IQR:4,56-5,08)	80	(30,0%)	-----	81 (30,3%)	HR = 6,0 (4,2 – 8,6)
	Milloy,2012(46) <sup>€</sup>	762	Sem supressão virológica: 4,7 (IQR 4,3-5,1) Com supressão virológica: 3,6 (IQR 2,6-4,6)	104	(43,3%)	-----	-----	-----
	Hadland,2012(47) <sup>€</sup>	545	<29 anos: 4,52 >29 anos: 4,11	278	(51,0%)	-----	1186 períodos com adesão (26,6%)	-----
<i>Costa do Marfim</i>	Messou,2011(48) <sup>€</sup>	1573	-----	197	(19,8%)	95% (IQR 81%-99%)	486 (48,8%)	OR = 15,7 (8,7 – 28,3)
<i>EUA</i>	Mahe,1999(49) <sup>€</sup>	485	Baseline: Aderentes: 5,01(±5,19) Não aderentes: 4,92 (±5,14) Mudanças no seguimento: Aderentes: -4,97 (±5,17) Não-aderentes: -4,64 (±5,19)	51	(40,2%)	-----	79 (29,7%)	-----
	Farley,2003(18) <sup>€</sup>	31	4,2	9	(34,6%)	92%	14 (45,1%)	-----
	Grossberg,2004(50) <sup>€</sup>	110	Baseline: 4,69 (4,04-5,27); ≥85% adesão: decréscimo médio de 2,4; <85% adesão: decréscimo médio de 1,5	-----	-----	86%	57 (51,8%)	-----
	Gardner,2005(51) <sup>€</sup>	322	baseline: 5,1 (IQR 4,6- 5,6)	-----	-----	89,5%	-----	-----
	Horberg,2008(52) <sup>€</sup>	3359	4,60 (IQR 4,07- 5,21)	30%	-----	80,9%	-----	-----
	Burack,2010(53) <sup>€</sup>	46	-----	29 (63%)	-----	-----	28 (60,9%)	-----
	Henderson,2011(54) <sup>€</sup>	28	-----	12	(42,9%)	-----	2 (7,1%)	-----
	Chao,2012(54) <sup>€</sup>	3447	-----	419	(12,2%)	90.7% ±12.9%	-----	OR = 0,96 (0,95 – 0,97)

	Andrade (2013) <sup>€</sup>	80	-----	34	(42,5%)	86,4% ±18.5%	-----	-----
<i>Espanha</i>	Girón-González,2000(55) <sup>€</sup>	87	AZT+ddC+SQV = 5,3+-5,5; AZT+ddC = 4,9+-5,3	44	(50,6%)	-----	48 (67,6%)	-----
	Torres,2000(56)	200	-----	69	(43,7%)	59,5%	112 (59,6%)	-----
<i>Holanda</i>	Nellen,2009(57) <sup>€</sup>	142	imigrantes: 5,14 não-imigrantes: 4,88	19	(13,4%)	-----	38 (26,8%)	OR = 5,1 (1,2 - 22,3)
	de Boer,2010(12)	201	-----	22	(10,9%)	89%	148 (73,6%)	OR = 10,3 (3,9 - 26,9)
	Sumari-de Boer,2012(58) <sup>€</sup>	202	2,1 (IQR 1,78-3,51)	22	(10,9%)	indígenas: 95 ±15% imigrantes: 89±22%	61 (30,3%)	OR = 4,9 (1,9 - 12,5)
<i>Reino Unido</i>	Cambiano,2010(59)	2060	-----	433	(21,0%)	92%	-----	-----
<i>Uganda</i>	Weidle,2006(60) <sup>€</sup>	987	5,34 (IQR 4,88-5,73)	33	(3,7%)	98-99%	88,9-96,7%	OR = 9,44 (3,0 - 26,2)
<i>Zâmbia</i>	Goldman,2008(23) <sup>€</sup>	913	-----	238	(26,1%)	-----	531 (58,2%)	RR = 1,8 (1,3 - 2,5)
Estudo multicêntrico (sul da África)	Bisson,2008(16) <sup>€</sup>	1982	5,5 (IQR 5-5,9)	244	(78,2%)	97%	481 (50,2%)	OR = 11,84 (7,94 - 17,64)
Estudo multicêntrico (África meridional)	Nachega,2009(35)	7622	Adolescentes: 5,1 (4,5-5,6) Adultos: 5,1 (4,6-5,5)	2207	(28,4%)	Adolescentes: 72.7% Adultos: 81.0%	2852 (36,7%)	-----
Coorte retrospectiva	Africa do Sul	Murphy,2012(61) <sup>€</sup>	-----	36	(26,5%)	67% (IQR 33%-67%)	125 (91,9%)	OR = 2,5 (1,3 - 4,8)
	Austrália	Fairley,2005(62)	-----	<40% entre os aderentes		96,2%	302 (40,2%)	-----
	EUA	Watson,1999(63) <sup>€</sup>	4,92	26	(36,1%)	-----	42 (58,3%)	OR = 9,9 (7,9 - 11,9)
		Kitahata,2004(6) <sup>€</sup>	-----	112	(52,8%)	-----	136 (64,2%)	HR = 2,3 (1,3 - 4,07)
		Lal,2006(64)	-----	98	(52,9%)	54,0 ± 2,10%	45 (22,2%)	-----
		Frick,2006(65) <sup>€</sup>	Tratados: 1,77 ± 0,84 Controle: 2,20 ± 0,82	17	(13,8%)	Tratados: 89% Grupo controle: 87%	176 (67,4%)	-----
		Townsend,2007(27) <sup>€</sup>	Para adesão >90%: 2.8	-----		84%	24 (41,4%)	-----
		Braithwaite,2007(66) <sup>€</sup>	4,6	2674	(41,8%)	63%	-----	-----
		Saberi, 2008(67) <sup>€</sup>	-----	81	(16,7%)	-----	276 observações (57,0%)	-----
		Ma,2010(68)	2.18 (1.96-2.40)	27	(37,0%)	81%	-----	-----

	Gardner,2012(69) <sup>€</sup>	39	-----	10	(25,6%)	96,4%	-----	OR = 1,9 (1,1 – 3,3)	
	Horberg,2012(70)	10801	-----	5798	(53,7%)	Virgens: 92.5% Experimentados: 87.5%	-----	-----	
Espanha	Torné,2009(71)	162	4,88 ± 5,52	-----	-----	-----	67 (41,4%)	-----	
	Rivas, 2011(72)	17	-----	2	(11,8%)	-----	9 (52,9%)	-----	
	García-Ramos, 2012(73)	127	1,72	5	(3,9%)	-----	82 (64,6%)	-----	
India	McMahon, 2013(74) <sup>€</sup>	230	-----	34	(19,5%)	-----	145 (83,3%)	OR = 1,7 (p=0,2)	
Rwanda	van Griensven, 2010(75)	609	-----	44	(7,2%)	-----	273 (45,4%)	-----	
Estudo transversal	Brasil	Júnior, 2001(76)	120	-----	45	(60%)	-----	65 (76,5%)	-----
		Blatt, 2009(18)	67	4,44 ± 5,11	-----	-----	36 (56,3%)	-----	
		Ernesto,2012(20) <sup>€</sup>	108	-----	54	(50%)	-----	59 (54,6%)	OR = 3,7 (1,7 – 8,3)
		Gutierrez, 2012(77)	292	-----	85	(29,8%)	83,5%	112 (39,3%)	-----
	Espanha	Martín-Sánchez, 2002(78) <sup>€</sup>	218	-----	59	(29,3%)	-----	116 (57,4%)	OR = 2,5 (1,2 – 5,4)
		Pérez-Simón, 2003(79) <sup>€</sup>	45	-----	15	(33,3%)	-----	28 (62,2%)	OR = 8,31 (0,7 – 220)
	Velasco, 2009(80) <sup>€</sup>	150	-----	35	(23,5%)	-----	129 (86,58%)	OR = 4,0 (1,5 – 11)	
	Vadell,2011(81)	20	-----	3 (	15%)	-----	15 (75%)	-----	
EUA	Marhefka,2006 (28)	54	2,65	-----	-----	-----	-----	-----	
Malásia	Mendelsohn, 2013(82) <sup>€</sup>	301	-----	72	(36,7%)	-----	196 (70,3%)	OR = 0,5 (0,3 – 0,7)	
Namibia	Hong,2013(30) <sup>€</sup>	236	-----	28	(11,9%)	98,8%	220 (93,2%)	OR = 3,9 (1,2 – 12,2)	
Estudo híbrido (transversal e coorte)	EUA	Marhefka, 2004(26) <sup>€</sup>	63	-----	26	(51,0%)	-----	25 (49,0%)	-----
Estudo quase-experimental	Canadá	Deering,2009(83) <sup>€</sup>	20	-----	8	(40,0%)	87,9%	-----	
Ensaio clínico randomizado controlado	Brasil	Sampaio-Sá,2008(84) <sup>€</sup>	107	-----	Interven- ção: Controle:	20,4% 35,8%	Intervenção: 98% Controle: 95%	-----	

EUA	Berrien,2004(85)	55	controle: 3.92 (<2.6–5.2); intervenção: 3.67 (<2.6–4.9)	13	(35,1%)	média de escore: grupo intervenção = 2.7 grupo controle = 1.7	-----	-----
Nigéria	Taiwo,2010(86) <sup>€</sup>	499	1,82	186	(40%)	-----	401 (80,3%)	-----
Uganda e Zimbabwe	Muyingo,2008 (87) <sup>€</sup>	2957	-----	122	(44,7%)	-----	2581 (88,2%)	OR = 0,32 (0,05 - 0,60)

<sup>§</sup>Carga viral apresentada em média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil (IQR)

\* Falha virológica: conforme definição estipulada em cada estudo, apresentada em número e proporção de pacientes com falha virológica

<sup>†</sup> Adesão ao tratamento apresentada como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil (IQR)

\*\* Número e proporção de pacientes aderentes conforme ponto de corte de adesão estipulada em cada estudo

\* Medida de associação apresentada no estudo, com intervalo de confiança de 95%: OR = *Odds ratio*; RR = risco relativo; HR = *Hazard ratio*

<sup>€</sup>Estudos que avaliaram adesão como variável preditora e a carga viral ou falha virológica como desfecho

Tabela 2 – Estudos incluídos que avaliaram adesão pelos registros de dispensação da farmácia e apresentam dados de contagem de linfócitos CD4 ou falha imunológica, ordenados por delineamento, país de origem e ano de publicação (n = 76)

<b>Delineamento</b>	<b>País</b>	<b>Autor, ano</b>	<b>Amostra (n)</b>	<b>CD4 (células/mm<sup>3</sup>)<sup>s</sup></b>	<b>Falha imunológica* n (%)</b>	<b>Adesão (média/mediana)<sup>T</sup></b>	<b>Pacientes aderentes** n (%)</b>
<b>Caso-controle</b>	Botswana	Bisson,2008(13)	302	110 (IQR 55–155)	-----	97% (IQR:90-100)	180 (57,7%)
	Nigéria	Isa, 2010(32)	300	Baseline (todos): 127  6 meses: Casos: 222 Controles: 250	3 meses: Casos: 66 (45,5%) Controles: 64 (42,7%)  6 meses: Casos: 60 (42,0%) Controles: 56 (37,6%)	3 meses: Casos: 98.5% Controles: 98.7%  6 meses: Casos: 98.4% Controles: 98.5%	-----
<b>Coorte</b>	África do Sul	Muller,2011(31)	53	Baseline: 30% Pós-estudo: 32%	-----	100%	49 (94,5%)
		Nachega,2006(33)	6288	Baseline: 149			3298 (52,4%)
		Nachega,2007(34)	2821	Homens - 130 (IQR 56 – 211) Mulheres – 157 (IQR 69 – 236)	-----	-----	-----

	Nachega,2009(35)	7776	24 meses: Adolescentes:172 (44 – 451) Adultos = 339 (187 – 496)	-----	Adolescentes: 24 meses: 62,5 (33,3–80%) Adultos: 24 meses: 80,0 (50,0–95,8%)	Adolescentes: 4 (2,6%) Adultos: 1173 (15,4%)
	El-Khatib,2011(36)	458	-----	87 (19,1%)	-----	430 (92,3%)
Brasil	Carmody,2003(37)	67	276 (12–832)	20 (38,5%)	-----	45 (76,3%)
	Rocha,2011(88)	347	311	120 (53,8%)	25,7% (21,1-30,9%)	83 (25,7%)
	Gomes,2009(28)	406		137 (42,4%)	-----	38 (11,8%)
Camarões	Rougemont,2009(24)	312	Baseline:104 (IQR: 50 - 177) Aumento médio: 117	16 (22,5%)	-----	219 (78,8%)
	Mahy,2011(89)	56	Baseline: 255±151 Aumento de 170 ± 125	44 (78,6%)	-----	45 (88,2%)
Canadá	Palepu,2004(39)	1746	Presos: 330 (150–480) Não Presos: 260 (120–410)	-----	Presos: 75% (50– 100%) Não Presos: 100% (75–100%)	Presos: 33 (32,7%) Não Presos: 1011 (61,5%)
	Moore,2005(40)	2217	-----	499 (32,7%)	-----	892 (58,4%)
	Moore,2006(41)	417	LPV/RTV=70 IQR (30-170); LPV/RTV=70 IQR (30-170); SQV/RTV=160 IQR (30-240); NFV=155 IQR (30-145)	-----	-----	251 (65,2%)

	Tam,2008(43)	1312	280 (130-420)	-----	-----	3TC: 671 (56,3%); PI: 507 (54,0%) NNRTI: 291 (52,7%) NRTI:671 (56,3%)
	Milloy,2012(46)	762	Sem supressão: 2.7 (1.5–3.9) Com supressão: 2.6 (1.7–3.5)	-----	-----	-----
	Tyndall,2007(42)	297	248	142 (47,8%)	média: 84.5%, mediana: 93%	47 (15,8%)
	Ostrop,2000(38)	64	-----	29 (45,3%)	95%	-----
	Harrigan,2005(26)	1191	280 (IQR 130–420)	-----	-----	671 (56,3%)
	Gross,2006(9)	1634	200 (IQR 80-350)	-----	-----	1379 (84,4%)
	Hadland,2012(47)	545	<29 anos:380 (IQR 260–540) >29 anos:330 (IQR,200–480)	-----	-----	1186 (25,6%)
	Nolan,2011(45)	267	240 (IQR: 140-360)	-----	-----	81 (30,3%)
	Lima,2008(44)	878	Baseline: 165 Aumento médio: 145	-----	-----	547 (62,3%)
Costa do Marfim	Messou,2011(48)	1573	148 (68–229)	-----	95% (IQR, 81%–99%)	486 (48,8%)
Espanha	Torné,2009(71)	162	432,80 ±286,87	-----	-----	67 (41,4%)

Girón-González, 2000(55)	87	<i>BASELINE:</i> AZT+ddC+saquinavir = 295 AZT+ddC = 416 12 <i>MESES:</i> AZT+ddC+saquinavir = 325 AZT+ddC = 457	12 (13,8%)	-----	48 (67,6%)
-----------------------------	----	--	------------	-------	------------

Estudo multicêntrico (9 países no sul da África)	Bisson,2008(16)	1982	Aumento de CD4 em 6 meses: Com Falha virológica: 70 Sem falha: 142	6 meses: 89 (9,3%)	-----	6 meses: 481 (50,2%)
	Chao,2012(54)	3447	377,3	-----	90.7% (DP:12.9)	-----
	Gardner,2005(51)	322	158	-----	89,5% (75,9% - 97,3%)	-----
EUA	Henderson,2011(5)	28	Baseline: 378; Pós-intervenção: 386	-----	-----	Baseline: 2 (7,1%) pós-intervenção: 8 (32%)

Maher,1999(49)	485	Aderentes: 183( $\pm$ 152) Não aderentes: 223( $\pm$ 198)	-----	-----	79 (29,7%)
Kitahata,2004(6)	269	Aumento médio: baixa adesão: 62 moderada adesão: 133 alta adesão: 143	76 (35,8%)	-----	136 (64,1%)

Horberg,2008(52)	3359	<p>Todos: Baseline: 245 (IQR 100 - 401) Média de aumento: 140 (+129 a +151)</p> <p>Controle: baseline: 226 (IQR:79 to 384) Média de aumento: 152</p> <p>com depressão: baseline: 261 (IQR:125 to 420) média de aumento: sem uso de IRSS: -9 (234 a +16) em uso de IRSS: -27 (247 a 27)</p>	-----	<p>Todos: 80,9% Controle: 82,6% Com depressão: 76,9%</p>	-----
Singh,1999(90)	138	269	48 (39,0%)	-----	101 (82,1%)
Frick,1998(30)	23	153 ± 148.7	-----	70 +- 29,4%	12 (52,2%)
Grossberg,2004(50)	110	122	-----	86%	57 (51,8%)

	Singh,1996(91)	46	Aderentes: 216±40 Não aderentes: 204±46,6	-----	-----	26 (56,5%)
EUA						
EUA						
EUA						
EUA						
EUA						
EUA						
EUA						
EUA						
EUA						
EUA						
Holanda	Nellen,2009(57)	142	imigrantes: 140 (IQR: 35-275) não-imigrantes: 150 (60-230)	-----	-----	imigrantes: 13 (27,6%) não-imigrantes: 25 (36,8%)
Reino Unido	Cambiano,2010(59)	2060 (16545 períodos)	>350 = 67% 200 - 350 = 21% < 200 = 12%	-----	92% (IQR 79–99%)	-----

	Uganda	Weidle,2006(60)	987	124 (IQR:64–190)	-----	98-99%	-----
	Zambia	Goldman,2008(23)	913	115 (IQR: 58-182)	-----	-----	531 (58,1%)
		Tirivayi,2012(92)	400	intervenção = 366 controle = 365	Intervenção: 24 (16,7%) controle: 44 (29,9%)	Intervenção: 98.3% controle: 88.8%	Intervenção: 113 (78,5%) Controle: 110 (74,8%)
	EUA	Andrade,2013(93)	80	Baseline: 72 (IQR: 16–188) 6 meses: 383 (IQR:206–519)	-----	86,4% (DP:18.5%)	-----
<b>Coorte retrospectiva</b>	Zambia	Chi,2009(94)	27115	132 (IQR 69 – 198)	19710 (75,6%)	97,9% (IQR 91,2 – 100%)	17060 (62,9%)
	África do Sul	Murphy,2012(61)	136	Baseline: 70 6 meses: 228 12 meses: 276 18 meses: 315 24 meses: 330	-----	Antes: 67% (IQR, 33%–67%) 6 meses: 100% 12 meses: 92% (IQR, 92%–100%) 18 meses: 94% (IQR, 89%–100%) 24meses: 96% (IQR, 88%–100%)	12 meses: 125 (91,9%) 18 meses: 112 (87,5%) 24 meses: 99 (76,1%)
	Brasil	Seguy,2007(95)	689	Hospital 1: 327 (IQR197 - 445) Hospital 2: 420 (IQR: 272 - 594)	57 (9,0%)	-----	480 (69,7%)
	Espanha	Rivas,2011(72)	17	683	-----	-----	9 (52,9%)

	García-Ramos,2012(73)	127	Antes: 584,84 Após: 614,59		Antes: 93,87 Após: 93,27%	Antes: 82 (64,6%) Após: 75 (59,0%)
Etiópia, Kenia, Uganda e Rwanda	Ross-Degnan,2010(96)	488	aumento médio: 138.1	-----	-----	-----
EUA	Ma, 2010(68)	75	pré intervenção: 462 Durante a intervenção: 423 pós intervenção: 491	-----	pré intervenção: 81% pós intervenção: 89%	-----
	Gardner,2012(69)	39	331 (IQR:140-465)	-----	96,4% (IQR: 83,3 – 100%)	-----
	Lal,2006(64)	220	Diferença de 68,38 (DP 12,35)	-----	54,03 (DP:2,10)	45 (22,2%)
	Townsend,2007(20)	58	$\Delta$ CD4 em um ano: >70%: 19 $\leq$ 70%:-31	-----	84%	24 (41,4%)
	Ohl,2013(97)	20301	295 (IQR:126–476)	-----	-----	5544 (27,3%)
	Frick,2006(65)	261	12 meses: Intervenção: 406 $\pm$ 270 Controle: 494 $\pm$ 261	-----	12 meses intervenção: 89% Controle: 87%	-----
	Braithwaite,2007(66)	6394	243	-----	63%	-----
	Watson,1999(63)	74	501 entre aderentes			42 (58,3%)

Índia	McMahon,2013(74)	230	baseline: 141 6 meses: 309 12 meses: 410	-----	-----	145 (83,3%)
Namíbia	Ehlers,2009(98)	176	Baseline: 167.8 (DP: 105.5) 12 meses: Aumento médio 175.1	45 (23,3%)	96,4% (75-100%)	113 (64,2%)
Nigéria	Charurat,2010(99)	5760	121	1954 (33,9%)	-----	1167 (25,8%)
Rwanda	van Griensven,2010(75)	609	baseline: 143 (IQR: 81-206) 2 anos: 279 (IQR: 188-398)	-----	-----	273 (44,8%)

<b>Ensaio clínico randomizado controlado</b>	Brasil	Sampaio-Sá,2008(84)	107	Grupo Intervenção: Inicial: 145.0 15 semanas: 244.0 35 semanas: 285.0 57 semanas: 314.0 107 semanas: 363.5	-----	3-6 meses Intervenção: 98 % (92 – 102%) Controle: 95% (85 – 100%) 9-12 meses Intervenção: 99% (56 – 102%) Controle: 84% (84 – 100%)	-----
				Grupo Controle: Inicial: 221.0 15 semanas: 352.0 35 semanas: 352.5 57 semanas: 363.0 107 semanas: 463.0			

EUA	Roth,2012(100)	449	558.0	-----	-----	747 prescrições (78,5%)
	Berrien,2004(85)	55	controle: 860.8 (59–2146) intervenção: 838.6 (207–4869)	-----		Média escore grupo intervenção = 2.7; média escore grupo controle = 1.7

Nigéria	Taiwo,2010(86)	499	Aumento médio 6 meses: controle: +158.5 (+- 130.3) intervenção: +164 (+- 113.6)	-----	-----	Todos: 401 (80,4%) Controle:181 (72,1%) Intervenção: 220 (88,7%)	
Uganda e Zimbabwe	Muyingo,2008(87)	2957	85 (IQR:32 - 139)	-----	-----	4ªsemana: 2581 (88,2%) 52ªsemana: 2785 (94,0%)	
<b>Transversal</b>	Brasil	Ernesto,2012(29)	108		24 (22,2%)	-----	59 (54,6%)
		Blatt,2009(27)	67	452,71 (DP=215,93)	-----	-----	36 (56,3%)
		Gutierrez,2012(77)	292		125 (47,5%)	83.5%	112 (39,3%)
	Espanha	Vadell,2011(81)	20	758,5	-----	-----	15 (75,0%)
		Martín-Sánchez, 2002(78)	218	412	-----	-----	116 (57,4%)
	EUA	Clark,2008(101)	149	conspiracy beliefs: 326 (IQR: 167 - 484) no conspiracy beliefs: 170 (IQR: 60 - 412)	6 meses: 89 (9,3%); 12 meses: 52 (6,0%)	conspiracy beliefs: 83% no conspiracy beliefs: 87%	6 meses: 481 (50,2%) 12 meses: 475 (54,5%)
	Malásia	Mendelsohn,2013(82)	301	Nativos: 350 (IQR: 202 - 486) Imigrantes: 278 (IQR: 182 - 423)	-----	-----	196 (70,3%)

<sup>s</sup>Contagem de linfócitos CD4 apresentada em média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil (IQR)

\* Falha imunológica: conforme definição estipulada em cada estudo, apresentada em número e proporção de pacientes com falha imunológica

<sup>T</sup> Adesão ao tratamento apresentada como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil (IQR)

\*\* Número e proporção de pacientes aderentes conforme ponto de corte de adesão estipulada em cada estudo

---

Tabela 3 – Estudos que avaliaram a adesão ao tratamento através dos registros e por outro método (n = 41)

Método para estimar adesão	Autor,ano	Média/mediana de adesão pelos registros da farmácia <sup>§</sup>	Pacientes aderentes pela farmácia* n (%)	Média/mediana de adesão pelo método alternativo**	Pacientes aderentes pelo método alternativo <sup>¶</sup> n (%)
<b>Autorrelato</b>	Girón-González, 2000(55)	-----	48 (67,6%)	-----	44 (50,6%)
	Junior, 2001(76)	-----	65 (76,5%)	-----	89 (74,2%)
	Martín-Sánchez, 2002(78)	-----	116 (57,4%)	-----	158 (78,2%)
	Pérez-Simón, 2003(79)	-----	28 (62,2%)	-----	38 (84,4%)
	Grossberg, 2004(50)	86%	57 (51,8%)	-----	96 (87,2%)
	Fairley, 2005(62)	96,2%	302 (40,2%)	Média 98,6%; mediana 99,7%	355 (72,7%)
	Weidle, 2006(60)	98–99%	88,9-96,7%	-----	74–81%
	Clark, 2008(101)	<i>conspiracy beliefs: 83% no conspiracy beliefs: 87%</i>	-----	<i>conspiracy beliefs: 53% no conspiracy beliefs: 45%</i>	42 (37,1%)
	Goldman, 2008(23)	-----	531 (58,2%)	-----	676 (74,0%)
	Sampaio-Sá, 2008(84)	Intervenção: 98,0% (92,0-102%) Controle: 95,0% (85,0-100%)	-----	Intervenção: 53,8% Controle: 65,5%	Intervenção: 57 (81,4%) Controle: 70 (65,4%)
	Muyingo, 2008(87)	-----	2581 (88,2%)	-----	4 dias: 1418 (48%) Final de semana: 1938 (66%) Último mês: 816 (28%)
	Blatt, 2009(27)	-----	36 (56,2%)	-----	15 dias: 37 (80,4%) 7 dias: 37 (80,4%) 3 dias: 35 (76,1%) 1 dia: 35 (70%)
	Gomes, 2009(28)	-----	38 (11,8%)	-----	204 (63,2%)
	Deering, 2009(83)	87,9%	-----	91,7%	-----
	Rougemont, 2009(24)	-----	219 (78,8%)	-----	136 (57,1%)
	Parker, 2010(21)	-----	23 (41,1%)	84,9%	-----
	Ross-Degnan, 2010(96)	-----	408 (83,6%)	-----	354 (72,6%)
	Rocha, 2011(88)	-----	83 (25,7%)	-----	205 (66,8%)
	Mahy, 2011(89)	-----	45 (88,2%)	-----	53 (94,6%)
	Vadell, 2011(81)	-----	15 (75%)	-----	18 (90%)
	Gutierrez, 2012(77)	83,5%	112 (39,2%)	-----	184 (71,0%)
	Boer, 2012(58)	Indígenas: 95% Imigrantes: 89%	61 (30,3%)	indígenas: 99% imigrantes: 96%	37 (18,4%)

	Andrade, 2013(93)	86,4%	-----	-----	39 (84,7%)
	McMahon, 2013(74)	-----	145 (83,3%)	-----	113 (66,4%)
	Mendelsohn, 2013(82)	-----	196 (70,3%)	-----	183 (60,8%)
	Hong, 2013(25)	98,8%	220 (93,2%)	-----	229 (97,0%)
<b>Monitoramento terapêutico (níveis séricos de antirretrovirais)</b>	Pérez-Simón, 2003(79)	-----	28 (62,2%)	11,1%	40 (88,9%)
	Harrigan, 2005(26)	-----	671 (56,3%)	-----	493 (60,0%)
	Tam, 2008(43)	-----	Conforme tratamento: 3TC: 671 (56,3%) IP: 507 (54,0%) ITRNN: 291 (52,7%) ITRN:671 (56,3%)	-----	Conforme tratamento: 3TC: 317 (33,6%) IP: 215 (29,6%) ITRNN: 167(35,4%) ITRN: 317 (33,6%)
	Nellen, 2009(57)	-----	38 (33,0%)	-----	79 (58,1%)
	Vadell, 2011(81)	-----	15 (75%)	-----	8 (44,4%)
<b>Medication Event Monitoring System (MEMS)</b>	Frick, 1998(30)	70 +- 29,4%	12 (52,2%)	78 +- 18%	5 (62,5%)
	Farley, 2003(18)	92%	14 (53,8%)	81,4%	11 (42,3%)
	Parker, 2010(21)	-----	23 (41,1%)	74,8%	-----
	Muller, 2011(31)	100%	49 (92,5%)	92%	16 (37,8%)
<b>Escala analógica visual</b>	Parker, 2010(21)	-----	23 (41,1%)	90,3%	-----
	Muller, 2011(31)	100%	49 (92,5%)	100%	89,6%
	McMahon, 2013(74)	-----	145 (83,3%)	-----	120 (70,6%)
	Mendelsohn, 2013(82)	-----	196 (70,3%)	-----	148 (49,2%)
	Hong, 2013(25)	98,8%	220 (93,2%)	98,1%	226 (95,8%)
<b>Questionário semi-estruturado</b>	Berrien, 2004(85)	Escore: Intervenção = 2,7 Controle = 1,7	-----	Escore: Intervenção = 34.8 (±0.41) controle: = 31.9 (±1.0)	-----
	Marhefka, 2006(22)	-----	-----	93%	-----
	Velasco, 2009(80)	-----	129 (86,6%)	-----	62 (41,6%)
	Torné, 2009(71)	-----	67 (41,4%)	-----	98 (63,6%)
	Nellen, 2009(57)	-----	38 (33,0%)	-----	96 (68,1%)
	<b>Autorrelato dos cuidadores</b>	Farley, 2003(18)	92%	14 (53,8%)	-----
Burack, 2010(53)		-----	28 (60,9%)	-----	38 (82,6%)
Muller, 2011(31)		100%	49 (92,5%)	100%	45 (95,7%)
Ernesto, 2012(29)		-----	59 (54,6%)	-----	1 dia: 91 (84,3%) 7 dias: 78 (72,2%)

<b>Contagem de comprimidos</b>	Weidle, 2006(60)	98–99%	88,9-96,7%	99%	97,4-99,3%
	Muyingo, 2008(87)	-----	2581 (88,2%)	-----	35377 contagens (93,0%)
	Muller, 2011(31)	100%	49 (92,5%)	103%	43 (89,6%)
<b>Volume Corpuscular Médio eritrocítico</b>	Girón-González, 2000(55)	-----	48 (67,6%)	-----	42 (59,2%)
	Steele, 2002(102)	-----	31 (50,8%)	AZT: 26,1% d4T: 20,5% 3TC: 9,5%	-----
<b>Diário</b>	Junior, 2001(76)	-----	65 (76,5%)	-----	17 (70,8%)
	Gomes, 2009(28)	-----	38 (11,8%)	-----	241 (74,6%)
<b>Identificação do tratamento</b>	Marhefka, 2004(19)	-----	25 (49,0%)	86%	36 (70,6%)
	Hong, 2013(25)	98,8%	220 (93,2%)	90,6%	213 (90,3%)
<b>Registro em prontuário</b>	Gomes, 2009(28)	-----	38 (11,8%)	-----	239 (74%)
	Rocha, 2011(88)	-----	83 (25,7%)	-----	254 (76,3%)
<b>Visita às consultas</b>	Ross-Degnan, 2010(96)	-----	408 (83,6%)	-----	284 (58,1%)
	Burack, 2010(53)	-----	28 (60,9%)	-----	35 (76,1%)
<b>Relato enfermeiro/ médico</b>	Farley, 2003(18)	92%	14 (53,8%)	-----	19 (73,1%)
<b>Score 1 - 8</b>	Blatt, 2009(27)	-----	36 (56,2%)	-----	48 (72,7%)
<b>Escala likert</b>	Hong, 2013(25)	98,8%	220 (93,2%)	-----	200 (84,7%)

<sup>s</sup> Adesão ao tratamento através dos registros de dispensação, apresentada como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil (IQR)

\* Número e proporção de pacientes aderentes pelos registros de dispensação, conforme ponto de corte de adesão estipulada em cada estudo

\*\* Adesão ao tratamento através do método alternativo, apresentada como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil (IQR)

\* Número e proporção de pacientes aderentes por método alternativo, conforme ponto de corte de adesão estipulada em cada estudo

Tabela 4 – Estudos incluídos que apresentaram avaliação de concordância entre adesão estimada pela farmácia e carga viral ou outros métodos para estimar adesão ao tratamento. (n = 11)

Método usado para comparação	Autor, ano	Valor obtido pelo método de comparação*	Adesão pelos registros de dispensação**	Coefficiente usado para correlação	Valor do coeficiente
<b>Carga viral</b>	Farley, 2003(18)	9 (34,6%)	92% n=14 (53,8%)	Coeficiente de correlação	0,39
	Marhefka, 2004(19)	26 (51%)	25 (49%)	Coeficiente de correlação	0,27 (p=0,06)
	Townsend, 2007(20)	>90%(n=24): 2.8 log10 >70% e <90%(n=16): 2.2 log10 <70% (n=18): 2.7 log10	84% (32 – 120%) 24 (41,4%)	Correlação de Pearson	0,10
	Parker, 2010(21)	Não descreve	23 (41,1%)	Correlação	RS=-0,34
<b>MEMS</b>	Farley, 2003(18)	81,4% 18 (69,2%)	92% 14 (53,8%)	Coeficiente de correlação	0,42
	Parker, 2010(21)	74,8%	23 (41,1%)	Correlação	0,33
	Muller, 2011(31)	92% (IQR 85-99%) 16 (34,8%)	100% 49 (92,5%)	Correlação de Pearson	0,01
	Steele, 2002(102)	AZT=26,1% D4T=20,5 %	31 (50,8%)	Correlação de Spearman	AZT = 0.82 (P<0.05) d4T = 0.55 (P<0.05)
<b>Autorrelato</b>	Farley, 2003(18)	100%	92% 14 (53,8%)	Kappa	0,77
	Muyingo, 2008(87)	1418 (48,0%)	2581 (97,5%)	Kappa	0,44
	Parker, 2010(21)	84,9%	23 (41,1%)	Correlação	0,12
	Ross-Degnan, 2010(96)	72,6%	63,5%	Pearson e Kendall	-0,178
<b>Autorrelato cuidadores</b>	Burack, 2010(53)	82,6%	60,9%	Kappa	0,331
	Muller, 2011(31)	100% 45 (95,7%)	100% 49 (92,5%)	Correlação de Pearson	0,11
<b>Questionário</b>	Marhefka, 2006(22)	93% (DP=13%)	Não descreve	Kappa	0,26 (p<0,01)
	Velasco, 2009 (80)	62 (41,6%)	129 (86,6%)	Coeficiente de Spearman Kappa	0,013 0,008
<b>Contagem de comprimidos</b>	Muyingo, 2008 (87)	35377 (93,0%)	2581 (97,5%)	Kappa	<0,15
	Muller, 2011(31)	103% (IQR 99-106%) 43 (89,6%)	100% 49 (92,5%)	Correlação de Pearson	0,01
<b>Identificação do tratamento</b>	Marhefka, 2004(19)	86% 36 (70,6%)	25 (49%)	Coeficiente de correlação	0,34 (p<0,01)
<b>Visita às consultas</b>	Ross-Degnan, 2010(96)	58,1%	63,5%	Pearson e Kendall	0,264
<b>Escala Analógica Visual</b>	Muller, 2011(31)	100% 43 (89,6%)	100% 49 (92,5%)	Correlação de Pearson	-0,04

\* Valor apresentado como média/mediana e/ou número de pacientes aderentes por método alternativo ou com falha virológica

\*\* Valor apresentado como média/mediana da adesão ao tratamento e/ou número de pacientes aderentes pelos registros de dispensação

Tabela 5 – Estudos que fizeram avaliação de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, ordenados por estudo e método considerado de referência (n = 8)

Autor, ano	Método de referência	Valor do método de referência	Adesão pela farmácia (média e/ou pacientes aderentes <sup>§</sup> )	Sensibilidade	Especificidade	Valor Preditivo Positivo	Valor Preditivo Negativo
Farley, 2003(18)	Carga viral	10 (37,0%) falha virológica	92%; 14 (53,8%)	94%*; 70%**	67%*; 78%**	84%*; 86%**	-----
Marhefka, 2004(19)	Carga viral	26 (51%) falha virológica	25 (49,0%)	88%	46%	64%	-----
Marhefka, 2006(22)	Falha virológica	447 cópias/mL	100%	93%	30%	-----	-----
Goldman, 2008(23)	Falha virológica	238 (26,1%)	531 (58,2%)	50%	61%	31%	78%
	Autorrelato (esquecer dose)	676 (74,0%)		26%	74%	26%	74%
Rougemont, 2009(24)	Falha virológica	26/206	219 (78,7%)	72%	83%	40%	95%
Muyingo, 2008(87)	Questionário estruturado	1418 (47,9%)	2581 (88,2%)	40%	97%	-----	-----
Muller, 2011(31)	MEMS	16 (34,8%); 92% (IQR 85 – 99%)	100%; 49 (92,4%)	100%	10%	10%	100%
Ernesto, 2012(29)	Recordatório 24h (Não-adesão)	84,2%	54,6%	29%	95%	82%	38%
	Recordatório 7 dias (Não-adesão)	72,2%		43%	85%	70%	64%

<sup>§</sup>Ponto de corte escolhido para adesão ao tratamento: Farley (2003) -  $\geq 80\%$  e  $\geq 90\%$ ; Marhefka (2004) -  $\geq 90\%$ ; Marhefka (2006) - 100%; Goldman (2008) -  $\geq 95\%$ ; Rougemont (2009) – atraso  $\geq 2$  semanas na retirada dos medicamentos; Muyingo (2008) -  $\geq 95\%$ ; Muller (2011) -  $\geq 95\%$ ; Ernesto (2012) – intervalo  $\geq 38$  dias entre dispensações de medicamentos.

\* Para ponto de corte de adesão  $\geq 80\%$

\*\* Para ponto de corte de adesão  $\geq 90\%$

**ARTIGO:**

**ATENÇÃO FARMACÊUTICA NO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL:  
REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

**PHARMACEUTICAL CARE IN ANTIRRETROVIRAL TREATMENT:  
SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS**

Bruno Simas da Rocha, Mestrando em Epidemiologia pela UFRGS;

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

**A ser enviado ao AIDS and Behaviour**

# ATENÇÃO FARMACÊUTICA NO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

**Bruno Simas da Rocha<sup>1</sup>**

**Marysabel Pinto Telis Silveira Silveira<sup>2</sup>**

**Cassia Garcia Moraes<sup>1</sup>**

**Ricardo de Souza Kuchenbecker<sup>1</sup>**

**Tatiane da Silva Dal-Pizzol<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

<sup>2</sup> Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal de Pelotas

## **Resumo:**

*Background:* A instituição da terapia antirretroviral (TARV) está relacionada com a melhora na qualidade de vida dos indivíduos que vivem com HIV. É necessário obter nível elevado de adesão ao tratamento para obter os resultados desejados e a atenção farmacêutica pode auxiliar na melhora dos desfechos. *Objetivo:* Avaliar o impacto da atenção farmacêutica no tratamento antirretroviral por meio de revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados. *Método:* As bases de dados utilizadas foram MEDLINE, Registro de ensaios clínicos da Cochrane, EMBASE, IBECs, CINAHL, IPA, SCOPUS, Web Of Science, LILACS, Scielo e Clinical Trials. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados em que foram realizadas intervenções farmacêuticas exclusivas ou em equipe multiprofissionais no tratamento com HIV. A seleção dos estudos e a extração dos dados foi realizada por dois revisores, de forma independente. Os desfechos estabelecidos foram: adesão ao tratamento, carga viral, falha ou supressão virológica, contagem de linfócitos CD4, falha imunológica, resistência virológica, óbito e qualidade de vida. Gráfico de floresta foi realizado para avaliar a adesão ao tratamento e supressão virológica. A avaliação do risco de viés foi realizada com base na ferramenta estabelecida pela *Cochrane collaboration*. *Resultados:* Foram encontrados 681 estudos, dos quais quatro foram incluídos na revisão sistemática. Os estudos selecionados possuem diferentes características de população, amostra, tipo de intervenção e medida de desfechos. Em dois estudos a intervenção foi compartilhada com outros profissionais e em outros dois estudos a intervenção foi exclusivamente farmacêutica. A adesão ao

tratamento foi estimada nos 4 estudos, a supressão virológica em 3. A medida sumarizada para adesão ao tratamento foi de 1,47 (IC95% 0,81 – 2,65) e para supressão virológica foi 1,95 (IC95% 0,61 – 6,25). A maioria dos estudos apresentou baixo risco de viés de geração da sequência aleatória, risco incerto para o sigilo da alocação nos grupos e alto risco de viés para o cegamento dos participantes e equipe de saúde. *Conclusão:* Os resultados das metanálises sugerem que as intervenções farmacêuticas podem auxiliar na adesão ao tratamento e supressão virológica, apesar não haver diferença estatisticamente significativa entre a intervenção e controle. Em populações com baixa adesão e maior vulnerabilidade, a intervenção farmacêutica pode ser mais eficaz.

**Palavras-chave:** Atenção Farmacêutica, Adesão, Terapia Antirretroviral (TARV), Vírus da Imunodeficiência Human (HIV), Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), Revisão sistemática; Meta-análise.

**Abstract:**

*Background:* The institution of antiretroviral therapy (ART) is associated with improved quality of life for individuals living with HIV. It is necessary to obtain high level of adherence to treatment to get the desired results and pharmaceutical care may help improve outcomes. *Objective:* To evaluate the impact of pharmaceutical care in antiretroviral treatment through systematic review of randomized clinical trials. *Method:* The databases used were MEDLINE, Cochrane registration of clinical trials, EMBASE, IBECs, CINAHL, IPA, SCOPUS, Web of Science, LILACS, SciELO and Clinical Trials. Randomized clinical trials in which exclusive pharmaceutical interventions or multidisciplinary team with pharmacist were performed in HIV patients were selected. The study selection and data extraction was performed by two reviewers independently. The outcomes established were: treatment adherence, viral load, failure or virologic suppression, CD4 count, immunological failure, virological resistance, death and quality of life. Forest plot was conducted to evaluate treatment adherence and virologic suppression. The assessment of risk of bias was based on established tool for the Cochrane collaboration. *Results:* 681 studies were found, of which four were included in the systematic review. The selected studies have different population characteristics, sample, type of intervention and measure outcomes. In two studies the intervention was

shared with other professionals and in the other two studies the intervention was exclusively pharmaceutical. Adherence to treatment was estimated in four studies, virologic suppression on three. The summarized odds ratio for adherence to treatment was 1.47 (95% CI 0.81 to 2.65) and virologic suppression was 1.95 (95% CI 0.61 to 6.25). Most studies had low risk of bias of random sequence generation, unclear risk of allocation concealment in groups and high risk of bias for participants and health professionals blinding. *Conclusion:* The meta-analyzes results suggest that pharmaceutical interventions may assist in treatment adherence and virologic suppression, although no statistically significant difference between the intervention and control were found. In populations with low compliance and vulnerability, pharmaceutical intervention may be more effective.

**Keywords:** Pharmaceutical care; Medication Adherence; Antiretroviral Therapy, Highly Active; Human immunodeficiency vírus (HIV); Systematic review; Meta-Analysis

## INTRODUÇÃO

Estima-se que no mundo 35,3 milhões de pessoas viviam com HIV no ano de 2012. Houve cerca de 2,3 milhões de novas infecções pelo HIV mundialmente, mostrando um declínio no número de infecções em comparação com 2001 (3,4 milhões). O número de mortes devido à infecção pelo HIV em 2012 foi de 1,6 milhões no mundo, valor 33% menor que o estimado em 2005, de 2,3 milhões(1).

Entre os principais aspectos que auxiliam na melhora dos indicadores relacionados à infecção pelo HIV está a instituição da terapia antirretroviral (TARV), que tem por objetivo diminuir a morbidade e mortalidade dos indivíduos infectados pelo HIV, melhorando a qualidade e a expectativa de vida(2).

É estabelecida uma relação direta entre supressão viral sustentada e ingestão de medicamentos superior a 95% das doses de antirretrovirais(3), e pesquisas sugerem que níveis de adesão abaixo de 95% estão associados a taxas mais baixas de supressão viral(4,5).

A necessidade de adesão superior a 95% das doses de regimes muitas vezes complexos, impõe a necessidade de adequar hábitos cotidianos, exigindo mudanças na rotina das pessoas em tratamento(3). Meta-análise com base em estudos que medem a

adesão ao tratamento antirretroviral obteve estimativa sumarizada de 62% de pacientes com adesão (ingestão de mais de 90% das doses prescritas) (6).

O farmacêutico tem um papel importante na adesão ao TARV, pois os antirretrovirais devem ser utilizados de forma contínua, e o paciente tem contato frequente com a farmácia, pois necessita retirar seus medicamentos periodicamente, na maioria das vezes mensalmente. Murphy e colaboradores realizaram estudo que avaliou o impacto de farmácias especializadas em HIV na adesão ao tratamento antirretroviral, observando que estas auxiliaram os pacientes a atingir uma maior adesão ao tratamento(7).

Estudo de coorte retrospectivo realizado por Ma e colaboradores sobre o impacto das intervenções farmacêuticas na TARV obteve redução na quantidade de comprimidos a ser ingerido, após intervenções relacionadas com adequação da terapia e redução de efeitos adversos, e adaptação da frequência de administração dos medicamentos, com melhora na adesão ao tratamento(8).

Revisão sistemática de estudos publicados entre 2000 e 2011 sobre o impacto do farmacêutico clínico no tratamento para HIV, incluindo estudos de coorte, transversais, antes e depois, quase-experimentais e ensaios clínicos, descreve que pode haver uma associação positiva das atividades do farmacêutico com melhora na adesão ao tratamento e supressão virológica. No entanto, nesta revisão não são apresentados resultados agrupados e quantitativos, como uma meta-análise, e não foi realizada avaliação da qualidade dos estudos. Por este motivo, os estudos selecionados podem ter um risco elevado de viés, interferindo nos resultados apresentados pelos autores(9).

Não localizamos na literatura revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados sobre a eficácia da atenção farmacêutica no tratamento antirretroviral.

## **OBJETIVO DA REVISÃO**

O objetivo deste estudo é avaliar o impacto da atenção farmacêutica no tratamento antirretroviral por meio de revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados.

## **MÉTODOS**

As diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) foram observadas para a redação dessa revisão sistemática(10).

### **Protocolo de pesquisa**

Foi elaborado protocolo de pesquisa com o intuito de padronizar e guiar todas as etapas do estudo, o qual está no apêndice E da dissertação.

### **Crítérios de elegibilidade**

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, realizados em pacientes soropositivos para HIV de qualquer faixa etária e sexo, em que foi realizada atenção farmacêutica. De acordo com estudo anterior sobre intervenção farmacêutica no manejo de fatores de risco para doença cardiovascular (11), foi considerado como atenção farmacêutica se qualquer uma das seguintes condições fosse atendida: o farmacêutico realizou atendimento direto ao paciente; o farmacêutico tratou as questões relacionadas com os medicamentos com o objetivo de solucionar problemas relacionados com a farmacoterapia; a intervenção pode ser exclusiva do farmacêutico ou compartilhada com outros profissionais.

### **Fontes de informação**

Os estudos foram identificados por meio da busca nas bases de dados: MEDLINE (1965 - julho/2013), Registro de ensaios clínicos da Cochrane (1993 - setembro/2013), EMBASE (1974 - julho/2013), IBECs (2000 - setembro/2013), CINAHL (1937 - setembro/2013), IPA (1970 - setembro/2013), SCOPUS (1823 - agosto/2013), Web Of Science (1900 - agosto/2013) e LILACS (1982 - setembro/2013), Scielo (2000 - setembro/2013), Clinical Trials (1997 - setembro/2013), sem limitação quanto ao idioma. A busca na *Grey Literature* foi realizada através da base de teses e dissertações da Capes, Proquest, *OpenGrey*, *The British Library*. As referências dos artigos selecionados também foram revisadas, em busca de artigos adicionais.

### **Estratégia de busca:**

Foram utilizadas as seguintes palavras-chaves combinadas, como termos *mesh* e *text words*: HIV; *Acquired Immunodeficiency Syndrome*; AIDS; *Human Immunodeficiency Virus*; *Antiretroviral Therapy, Highly Active*; HAART; *Medication Adherence*; *Medication Compliance*; *Medication Nonadherence*; *Medication Non-Compliance*; *Patient Compliance*; *Patient Adherence*; *CD4 Lymphocyte Count*; *Viral load*; *Drug resistance, viral*; *pharmaceutical services, pharmaceutical care, pharmacist, pharmacy services, hospital, pharmacies, pharmaceutical assistance e pharmacotherapy follow-up*.

Foi adicionado filtro para limitar a busca a ensaios clínicos randomizados na estratégia de busca, conforme indicado pelo *Clinical Queries* do MEDLINE(12). As estratégias de busca para as bases de dados MEDLINE e EMBASE estão no Apêndice F da dissertação.

### **Seleção dos estudos**

A etapa de seleção dos estudos foi realizada de forma independente por dois revisores (BSR e MTS). Ao final desta etapa, os resultados foram comparados e as discrepâncias solucionadas por um terceiro revisor (CGM). Os pesquisadores não foram cegados quanto aos autores, a revista e os resultados dos estudos.

### **Processo de coleta de dados**

Os dados foram coletados em fichas de extração elaborada pelos autores (apêndice G). Os principais dados extraídos foram: dados da população em estudo, amostra e intervenção, desfechos relevantes (adesão ao tratamento, carga viral, falha virológica, contagem de linfócitos CD4, falha imunológica, resistência viral e óbito) e avaliação da qualidade metodológica dos estudos. A etapa de coleta de dados dos estudos foi realizada de forma independente por dois revisores (BSR e MTS). Ao final desta etapa, os resultados foram comparados e as discrepâncias solucionadas por um terceiro revisor (CGM).

### **Medidas de desfecho**

Os desfechos definidos a priori para coleta dos dados foram: (1) Adesão ao tratamento; (2) Contagem de linfócitos CD4; (3) Indivíduos com falha imunológica; (4) Carga viral; (5) Indivíduos com falha virológica e/ou supressão virológica alcançada;

(6) Desenvolvimento de resistência viral; (7) Taxa de mortalidade; (8) Qualidade de vida.

Outros desfechos não definidos previamente, se relevantes ao estudo, foram coletados.

### **Avaliação do risco de viés**

A qualidade metodológica dos estudos individuais foi verificada através da avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane(13). Essa ferramenta é dividida em duas partes e sete domínios, denominados: geração da sequência aleatória, ocultação da alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho, desfechos incompletos, relato de desfecho seletivo e outras fontes de vieses(13,14).

Cada estudo foi classificado para cada um dos vieses descritos anteriormente, em baixo risco de viés, alto risco de viés ou risco de viés incerto(14).

### **Medida sumária e síntese dos resultados**

Os resultados foram digitados no programa *Microsoft Office Excel 2007* e *Review Manager 5.2*. Os dados foram sumarizados em meta-análise contendo o efeito da intervenção farmacêutica em cada um dos desfechos selecionados. Foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios para a análise dos desfechos nos estudos.

A avaliação de heterogeneidade foi realizada graficamente, e estatisticamente, através do Teste Q de Cochran e do Grau de Inconsistência ( $I^2$ ).

### **Análise de sensibilidade**

Foi realizada a análise de sensibilidade para avaliar a robustez dos resultados da metanálise, através das seguintes análises: (1) repetição do cálculo do *odds ratio* sumarizado, utilizando o modelo peto; (2) repetição do cálculo do *odds ratio* sumarizado após exclusão do estudo com qualidade metodológica inferior; (3) repetição do cálculo do *odds ratio* sumarizado após exclusão do estudo com maior tamanho de amostra; (4) repetição do cálculo do *odds ratio* sumarizado após exclusão dos estudos com pontos de cortes diferentes para adesão ao tratamento; (5) repetição do *odds ratio* sumarizado após exclusão dos estudos com métodos diferentes para medida de adesão ao tratamento; (6) repetição do cálculo do *odds ratio* sumarizado somente com estudos de intervenção exclusiva do farmacêutico.

## RESULTADOS

A partir da busca realizada, foram encontrados 681 estudos, dos quais quatro (15–18) foram incluídos. O fluxograma da seleção dos artigos é apresentado na Figura 1.

### Características dos estudos selecionados

Na tabela 1 encontram-se as principais características dos estudos selecionados. Um estudo foi realizado no Brasil(18) e os demais nos Estados Unidos (EUA).

A intervenção foi compartilhada com outros profissionais em dois estudos(15,17) e em dois estudos a intervenção foi realizada exclusivamente por farmacêuticos(16,18). O tempo de seguimento dos indivíduos variou de 3 a 12 meses.

### Medidas de desfecho

Entre os desfechos estabelecidos no protocolo desta revisão, não foram encontrados nos estudos selecionados medidas de desfecho relacionadas a desenvolvimento de resistência virológica, contagem de linfócitos CD4, óbito e qualidade de vida.

A adesão ao tratamento antirretroviral foi medida nos quatro estudos, com os resultados apresentados na Tabela 2. Dois estudos realizaram a medida de adesão com monitoramento eletrônico através do *Medication Event Monitoring System* (MEMS)(15,16), um estudo realizou a medida usando questionário semi-estruturado(17) e um estudo usou autorrelato do paciente(18). Os pontos de corte para considerar o paciente aderente foram de 80% (15), 95%(17,18) e 90 e 95% (16).

Os resultados de adesão ao tratamento e medidas de associação favoreceram a intervenção em todos os estudos, no entanto, em somente um deles a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa(15).

A figura 2 contém o gráfico de *forest plot* dos estudos incluídos na meta-análise para o desfecho adesão ao tratamento, com medida sumarizada de 1,47 (IC95% 0,81 – 2,65). O teste Q de Cochrane foi de 4,88 (p=0,18) e o grau de inconsistência de 39%.

A carga viral foi medida em três estudos(15,16,18), e a partir desse dado foi possível estabelecer o desfecho de supressão virológica nestes estudos, com base no ponto de corte estabelecido para falha ou supressão virológica e o limite de detecção da carga viral em cada um dos estudos. Os resultados de supressão virológica estão

descritos na tabela 3 para os estudos individuais. A figura 3 contém o gráfico de *forest plot* dos estudos incluídos na meta-análise para o desfecho de supressão virológica, com resultado da medida sumarizada de 1,95 (IC95% 0,61 – 6,25). O teste Q de Cochran foi de 4,35 (p=0,11) e o grau de inconsistência 54%.

### **Avaliação do risco de viés**

A figura 4 apresenta o gráfico de avaliação do risco de viés e a figura 5 apresenta a avaliação individual de cada estudo para risco de viés.

A maioria dos estudos apresentou baixo risco com relação à geração da sequência aleatória(16–18) e risco incerto para o sigilo da alocação nos grupos(15,17,18). Quanto ao cegamento dos participantes e equipe de saúde, a maioria dos estudos apresentaram alto risco de viés(16–18). A maioria dos estudos apresentou risco incerto do mascaramento da avaliação dos resultados(15–17) e baixo risco de relato seletivo(16–18). Dois estudos apresentaram baixo risco de dados incompletos de resultado(16,18).

### **Análise de sensibilidade**

A análise de sensibilidade da medida sumarizada de adesão ao tratamento, após alteração para o modelo estatístico peto (efeito fixo) foi de 1,37 (0,93 – 2,01), com  $\chi^2=5,05$  (p=0,17) para heterogeneidade.

Após análise de sensibilidade retirando o estudo com pior qualidade metodológica(15), a medida sumarizada para adesão ao tratamento foi reduzida para 1,27 (0,85 – 1,88), com  $\chi^2=1,44$  (p=0,49) para heterogeneidade, e retirando o estudo com maior peso na metanálise(18) a medida sumarizada foi aumentada para 2,07 (0,60 – 7,17), com  $\chi^2=4,89$  (p=0,09) para heterogeneidade.

Analisando somente estudos com ponto de corte de adesão de 95%(16–18), a medida sumarizada da adesão foi reduzida para 1,20 (0,79 – 1,81),  $\chi^2=0,59$  (p=0,44) para heterogeneidade. A análise de sensibilidade somente com estudos que usaram MEMS(15,16), obteve medida sumarizada elevada para 4,20 (0,83 – 21,28).

A medida sumarizada de adesão incluindo somente estudos com intervenção farmacêutica, sem auxílio de outros profissionais (16,18) foi de 1,46 (0,89 – 2,37),  $\chi^2=0,54$  (p=0,46) para heterogeneidade, e a medida para intervenções compartilhadas(15,17) foi de 2,78 (0,21 – 36,05), com  $\chi^2=4,07$  (p=0,04) para heterogeneidade.

Para o desfecho de supressão virológica, a medida sumarizada após cálculo pelo método estatístico I<sup>2</sup> foi de 1,20 (0,80 – 1,80), com  $\chi^2=4,74$  (p=0,09) para heterogeneidade.

A medida sumarizada foi de 2,13 (0,30 – 15,21), com  $\chi^2= 3,20$  (p=0,07) para heterogeneidade, após retirar o estudo com pior qualidade metodológica(15) da análise, e também com estudos sobre intervenção exclusiva farmacêutica(16,18). A medida sumarizada retirando o estudo com maior peso na metanálise(18) foi de 4,08 (1,07 – 15,55), com  $\chi^2=0,57$  (p=0,45) para heterogeneidade. Realizando análise retirando o estudo com o maior ponto de corte para supressão virológica(16), a medida sumarizada obtida foi de 1,21 (0,59 – 2,60), com  $\chi^2=1,35$  (p=0,25) para heterogeneidade .

## **DISCUSSÃO:**

Esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar a eficácia de intervenções farmacêuticas em desfechos relacionados ao tratamento antirretroviral.

Todos os estudos apresentaram resultados superiores de adesão ao tratamento e supressão virológica nos grupos que sofreram intervenção farmacêutica. No entanto, com exceção de um estudo(15), individualmente os estudos não apresentaram resultados estatisticamente significativos relacionados à melhora na adesão ao tratamento. Nenhum dos estudos incluídos apresentou resultado estatisticamente significativa para supressão virológica.

O estudo realizado por Smith e colaboradores trata de uma intervenção multiprofissional, com base em técnicas de auto-manejo de tratamento, com desfechos de adesão ao tratamento e carga viral. Os desfechos favoreceram à intervenção na melhora da adesão ao tratamento e carga viral, entretanto, a diferença entre os grupos só foi estatisticamente significativa para o desfecho de adesão ao tratamento(15).

Rathbun e colaboradores avaliaram o impacto da educação em saúde realizada por farmacêutico na adesão ao tratamento e carga viral. Ambos desfechos foram favoráveis à intervenção(16).

O estudo realizado por Pyne e colaboradores avaliou a eficácia de intervenção multiprofissional, com psiquiatra, enfermeiro especialista em depressão e farmacêutico. O desfecho primário foi a escala de gravidade da depressão, com resultados favoráveis à intervenção e estatisticamente significativos. Entre os desfechos secundários

estabelecidos encontram-se a adesão ao tratamento antirretroviral e aos antidepressivos, ambos sem efeito estatisticamente significativo(17).

Silveira e colaboradores avaliaram a eficácia do seguimento farmacoterapêutico nos pacientes em tratamento antirretroviral de ambulatório especializado. Os resultados dos desfechos primários (adesão ao tratamento e falha virológica) indicaram que não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo intervenção e controle(18).

Os estudos selecionados foram realizados com amostras de características diferentes: pacientes que estavam iniciando ou trocando terapia com inibidor de protease(15); pacientes de clínica assistencial a indigentes(16); pacientes em tratamento para depressão(17); pacientes de ambulatório especializado, sem características específicas relevantes(18).

Esta diferença entre a amostra dos estudos selecionados pode refletir nos resultados divergentes obtidos nos desfechos avaliados em cada estudo e na ausência de associação estatisticamente significativa favorável à intervenção farmacêutica.

Quanto à adesão ao tratamento, a meta-análise sugere que, apesar da medida sumária ser favorável à intervenção, não houve diferença de resultado entre os grupos controle e intervenção dos estudos. Após análise de sensibilidade, retirando o estudo com pior qualidade metodológica(15) e o estudo com maior peso na metanálise(18), não houve alteração significativa no resultado.

O estudo de Smith e colaboradores foi o que teve o menor tempo de seguimento dos pacientes (12 semanas), por consequência, as medidas finais dos desfechos foram estimados em tempo menor que os outros estudos, e a proporção de indivíduos que permaneceram no estudo foi baixa, com perda de 57% no grupo controle e 64% no grupo intervenção(15). A adesão ao tratamento pode estar superestimada neste caso, por ter sido medida em um tempo menor que os outros estudos incluídos na revisão, já que os pacientes podem estar mais motivados no período inicial de tratamento ou troca da terapia e a tendência foi de redução da adesão ao longo do tempo.

Os demais estudos avaliaram adesão ao tratamento após um período superior, 7 meses (Rathbun) e 12 meses (Pyne, Silveira), obtendo resultados favoráveis à intervenção em dois estudos, mas não foram estatisticamente significativos.

Analisando somente estudos com ponto de corte de adesão de 95%(16–18), estudos que usaram MEMS(15,16), estudos somente com intervenção farmacêutica(16,18) ou as intervenções multiprofissionais(15,17), não houve alterações

significativas no resultado da medida sumarizada de adesão ao tratamento, indicando que o ponto de corte e o método utilizado não alteram o resultado encontrado.

A medida sumarizada de supressão virológica foi favorável à intervenção, mas sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Após análise de sensibilidade, retirando o estudo com pior qualidade metodológica(15), não houve alteração significativa na medida sumarizada.

Ao retirar o estudo com maior peso na metanálise(18), a medida sumarizada da supressão virológica foi alterada para 4,08 (1,07 – 15,55). Individualmente, os dois estudos com menor peso tiveram resultados positivos relacionados à supressão virológica. Além disso, o estudo de Silveira e colaboradores foi o que usou o menor limite de detecção para supressão virológica (50 cópias/mL), e neste não houve diferença entre os grupos(18), desta forma, podendo indicar o motivo desta alteração no valor do *odds ratio* sumarizado.

Os estudos com populações mais vulneráveis – pacientes iniciando ou trocando de terapia e indigentes - obtiveram melhores resultados relacionados à adesão ao tratamento e supressão virológica(15,16). O estudo de Pyne e colaboradores não obteve resultado favorável à intervenção para a adesão ao tratamento antirretroviral(17). No entanto, a população alvo era de pacientes soropositivos para HIV com diagnóstico de depressão, e os desfechos primários do estudo eram a resposta ao tratamento da depressão, bem como a remissão da doença(17).

O estudo realizado por Silveira e colaboradores possuía sujeitos em diversos estágios da doença, com diferentes tipos de tratamento e com diversas características socioeconômicas relacionadas(18). Após análise de subgrupo realizada pelos autores daquele estudo, foi sugerido que as intervenções farmacêuticas podem ter maior impacto em sujeitos com menor adesão ao tratamento(18), como indivíduos em troca de terapia, com baixa escolaridade e com outras doenças, como depressão.

Outro fator que pode ser citado como importante nas duas metanálises é que os estudos com menor poder e amostra foram os que tiveram os resultados de desfechos mais favoráveis à intervenção farmacêutica(15,16), mas que devido a estas características possuem menor peso na metanálise.

Considerando a avaliação do risco de viés, percebe-se que alguns ensaios clínicos publicados não possuem informações detalhadas sobre os métodos utilizados. Uma das principais limitações dos estudos que investigam intervenções farmacêuticas é

que a maioria não fornece detalhes do sigilo da alocação e cegamento dos participantes e dos avaliadores dos desfechos.

O não cegamento dos participantes de estudos avaliam intervenções profissionais pode levar a viés de aferição de medidas relatadas pelos pacientes, que podem alterar a resposta visando “agradar” o profissional, favorecendo à intervenção. No entanto, é difícil realizar este tipo de cegamento na prática. Para minimizar o viés de aferição, é importante realizar o cegamento dos avaliadores de desfecho, sendo preferencialmente pessoas não relacionadas diretamente com a intervenção, e, quando possível, da equipe de saúde que realiza o acompanhamento rotineiro dos sujeitos da pesquisa(19).

Em revisão realizada por Saberi, foram encontrados número elevado de estudos avaliando o papel do farmacêutico clínico na terapia antirretroviral(9), no entanto, com diversos delineamentos apresentados, principalmente estudos observacionais, que estão mais sujeitos a vieses.

Nesta revisão sistemática o objetivo principal foi avaliar o impacto de intervenções farmacêuticas no tratamento antirretroviral, que pode ser investigada com menor risco de viés através de delineamentos experimentais, como ensaios clínicos randomizados. Através das metanálises realizadas, foi possível obter resultados objetivos para desfechos relevantes no tratamento antirretroviral.

Revisões sistemáticas sobre o impacto de intervenções farmacêuticas em diversas doenças já foram realizadas(11,20,21), a maioria destas, com menos de dez estudos incluídos, devido a escassez de estudos na área(19). Ensaios clínicos randomizados de qualidade sobre intervenções farmacêuticas, conforme recomendações internacionais(22), estão sendo publicados mais recentemente em comparação com estudos mais antigos(23).

Estudo que avalia a qualidade das revisões sistemáticas de intervenções farmacêuticas nos serviços de saúde descreve um aumento no número publicações após o ano 2005, e baixo número de meta-análises realizadas. Entre os motivos para poucas revisões sistemáticas com meta-análises na área da atenção farmacêutica estão a heterogeneidade dos estudos e medidas de desfechos conforme as doenças, que dificulta o agrupamento dos resultados em uma meta-análise. Este baixo número pode refletir na necessidade de melhoria no delineamento dos ensaios clínicos randomizados avaliando intervenções farmacêuticas, descrevendo de forma clara o tipo de intervenção, população-alvo e medidas de desfecho(23).

Esta revisão sistemática teve a estratégia de busca restrita a ensaios clínicos randomizados, visando avaliar a eficácia de intervenções farmacêuticas em pacientes que fazem uso da TARV. Através da estratégia empregada, foram obtidos poucos estudos incluídos, devido à escassez de ensaios clínicos avaliando intervenções farmacêuticas na terapia antirretroviral. Apesar disso, como a heterogeneidade dos estudos não foi elevada, foi possível realizar metanálise para dois desfechos importantes ao tratamento antirretroviral, como adesão ao tratamento e supressão virológica.

Uma limitação deste estudo, que também se repete em outras revisões sistemáticas que avaliam o impacto da atenção farmacêutica, está na dificuldade em se avaliar intervenções profissionais (incluindo as intervenções farmacêuticas) com os desfechos relevantes à doença. Os desfechos medidos podem ser classificados como clínicos, humanísticos (como qualidade de vida) ou econômicos. Os desfechos clínicos relevantes dificilmente são escolhidos e medidos como desfechos primários nos ensaios clínicos avaliando atenção farmacêutica, por não serem rotineiramente medidos na prática farmacêutica (19).

Além da dificuldade em avaliar as intervenções profissionais, o tratamento de pessoas que vivem com o HIV usualmente possui uma característica multiprofissional, devido à complexidade no manejo destes pacientes. Desta forma, há uma dificuldade em identificar nos desfechos usuais (como carga viral, contagem de linfócitos CD4 e adesão ao tratamento) qual o efeito devido à intervenção farmacêutica, que acaba agregada ao tratamento usual multiprofissional.

## **CONCLUSÃO**

Esta revisão sistemática selecionou estudos randomizados e controlados que avaliaram a eficácia de intervenções com participação do farmacêutico, em pacientes soropositivos para HIV. Foram identificando quatro estudos, indicando que ainda se pesquisa pouco sobre este tema através delineamentos menos sujeitos a viés, como ensaios clínicos randomizados.

Os resultados das meta-análises sugerem que intervenções farmacêuticas podem auxiliar na adesão ao tratamento antirretroviral e supressão virológica, apesar de não haver diferenças estatisticamente significativa entre os grupos intervenção e controle para as medidas sumarizadas destes desfechos. Esta diferença não estatisticamente significativa pode ser devido a aspectos individuais dos estudos, como tamanho

pequeno de amostra, forma e tempo utilizado para medir os desfechos e tipo de população em estudo.

Avaliando os resultados individuais dos estudos, é possível inferir que em populações com baixa adesão e maior vulnerabilidade as intervenções podem ser mais eficazes, podendo ser população-alvo de ensaios clínicos futuros.

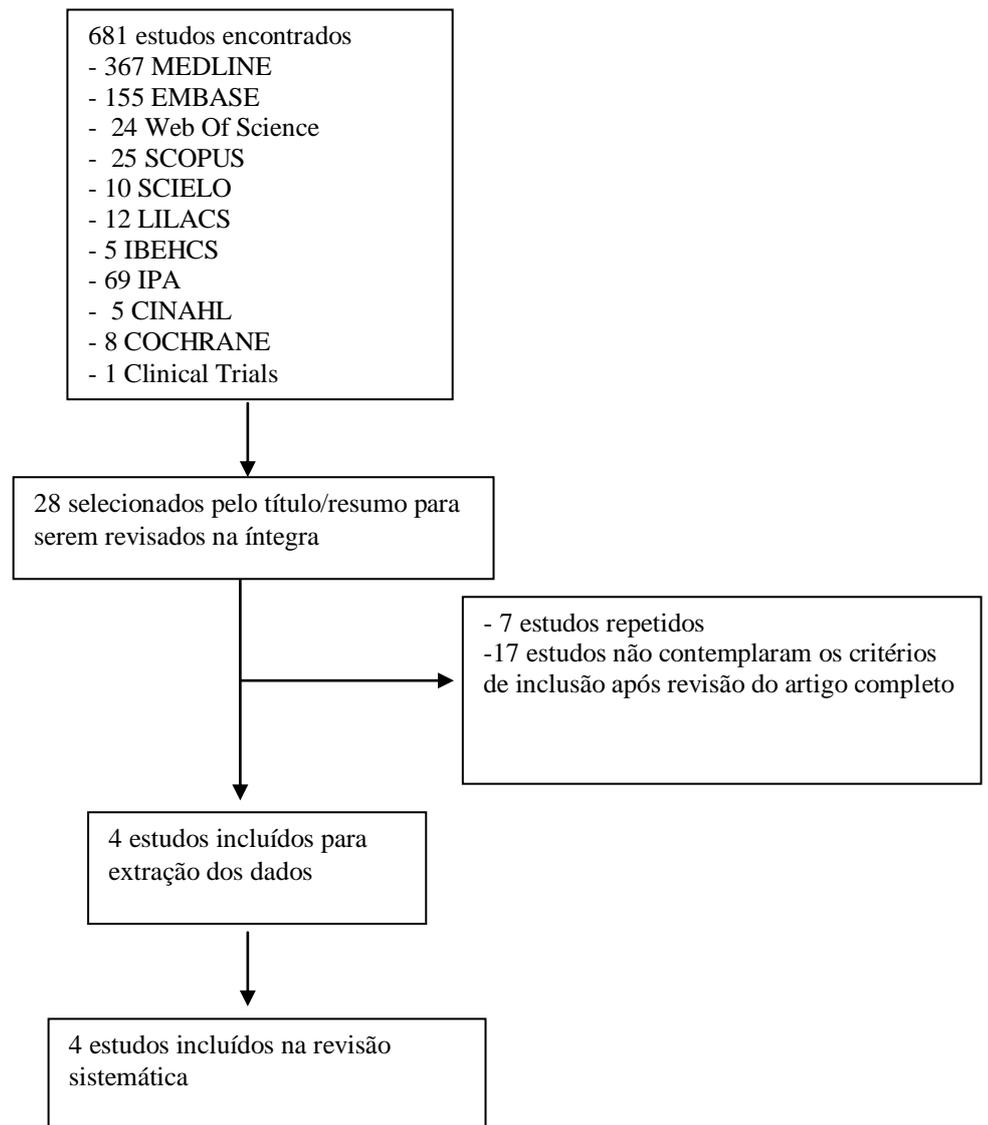
## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2013. 198 p.
2. Ministério da Saúde.. Secretaria de Vigilância em Saúde.. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA MANEJO DA INFECÇÃO PELO HIV EM ADULTOS. Brasília - DF.; 2013. 220 p.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Diretrizes para o fortalecimento das ações de adesão ao tratamento para pessoas que vivem com HIV e AIDS. Brasília: Ministério da Saúde; 2007. 32 p.
4. 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.
5. Henderson KC, Hindman J, Johnson SC, Valuck RJ, Kiser JJ. Assessing the effectiveness of pharmacy-based adherence interventions on antiretroviral adherence in persons with HIV. *AIDS Patient Care STDs.* 2011 Apr;25(4):221–8.
6. Ortego C, Huedo-Medina TB, Llorca J, Sevilla L, Santos P, Rodríguez E, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): a meta-analysis. *AIDS Behav.* 2011 Oct;15(7):1381–96.
7. Murphy P, Cocohoba J, Tang A, Pietrandoni G, Hou J, Guglielmo BJ. Impact of HIV-specialized pharmacies on adherence and persistence with antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDs.* 2012 Sep;26(9):526–31.
8. Ma A, Chen DM, Chau FM, Saberi P. Improving adherence and clinical outcomes through an HIV pharmacist's interventions. *AIDS Care.* 2010 Oct;22(10):1189–94.
9. Saberi P, Dong BJ, Johnson MO, Greenblatt RM, Cocohoba JM. The impact of HIV clinical pharmacists on HIV treatment outcomes: a systematic review. *Patient Prefer Adherence.* 2012;6:297–322.
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol.* 2009 Oct;62(10):1006–12.

11. Santschi V, Chiolero A, Burnand B, Colosimo AL, Paradis G. Impact of pharmacist care in the management of cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med.* 2011 Sep 12;171(16):1441–53.
12. Wilczynski NL, McKibbin KA, Haynes RB. Response to Glanville et al.: How to identify randomized controlled trials in MEDLINE: ten years on. *J Med Libr Assoc JMLA.* 2007 Apr;95(2):117–118; author reply 119–120.
13. Higgins JP, Altman DG, Sterne JA. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* 2011.
14. Carvalho APV de, Silva V, Grande AJ. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagn Trat [Internet].* 2013 Mar [cited 2014 Feb 9];18(1). Available from: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=670595&indexSearch=ID>
15. Smith SR, Rublein JC, Marcus C, Brock TP, Chesney MA. A medication self-management program to improve adherence to HIV therapy regimens. *Patient Educ Couns.* 2003 Jun;50(2):187–99.
16. Rathbun RC, Farmer KC, Stephens JR, Lockhart SM. Impact of an adherence clinic on behavioral outcomes and virologic response in treatment of HIV infection: a prospective, randomized, controlled pilot study. *Clin Ther.* 2005 Feb;27(2):199–209.
17. Pyne JM, Fortney JC, Curran GM, Tripathi S, Atkinson JH, Kilbourne AM, et al. Effectiveness of collaborative care for depression in human immunodeficiency virus clinics. *Arch Intern Med.* 2011 Jan 10;171(1):23–31.
18. Silveira MPT, Guttier MC, Page K, Moreira LB. Randomized Controlled Trial to Evaluate the Impact of Pharmaceutical Care on Therapeutic Success in HIV-Infected Patients in Southern Brazil. *AIDS Behav.* 2014 Jan;18 Suppl 1:75–84.
19. Charrois TL, Durec T, Tsuyuki RT. Systematic reviews of pharmacy practice research: methodologic issues in searching, evaluating, interpreting, and disseminating results. *Ann Pharmacother.* 2009 Jan;43(1):118–22.
20. Aguiar PM, Balisa-Rocha BJ, Brito G de C, da Silva WB, Machado M, Lyra DP Jr. Pharmaceutical care in hypertensive patients: a systematic literature review. *Res Soc Adm Pharm RSAP.* 2012 Oct;8(5):383–96.
21. Cai H, Dai H, Hu Y, Yan X, Xu H. Pharmacist care and the management of coronary heart disease: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Health Serv Res.* 2013;13:461.
22. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg Lond Engl.* 2012;10(1):28–55.

23. Melchioris AC, Correr CJ, Venson R, Pontarolo R. An analysis of quality of systematic reviews on pharmacist health interventions. *Int J Clin Pharm.* 2012 Feb;34(1):32–42.

## TABELAS E FIGURAS DO ARTIGO 2



**Figura 1.** Fluxograma da seleção dos estudos

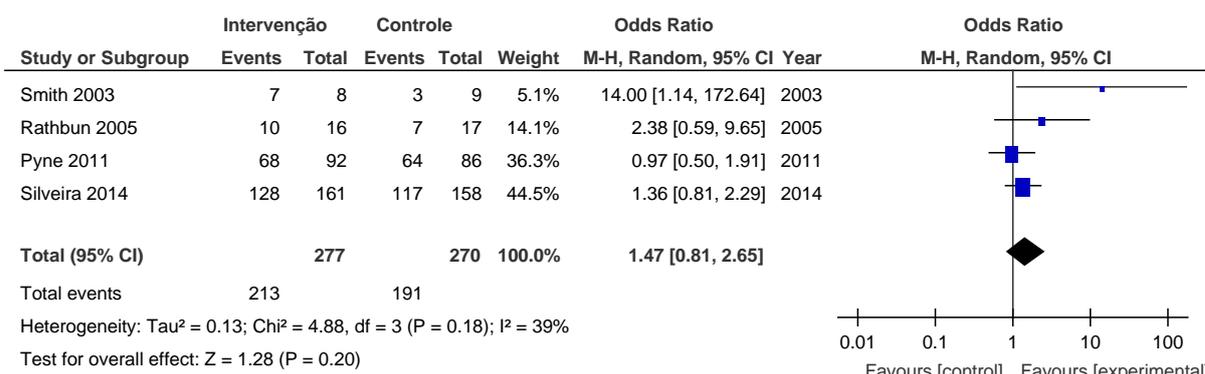
**Tabela 1** – Características dos estudos incluídos (n = 4)

<b>Autor (ano)</b>	<b>Indivíduos randomizados (n)</b>	<b>País do estudo</b>	<b>Local do estudo</b>	<b>Descrição da amostra</b>	<b>Grupo Intervenção</b>	<b>Grupo Controle</b>	<b>Tempo de seguimento</b>	<b>Desfechos</b>
Smith (2003)(15)	Controle: 21 Intervenção: 22	EUA	Centro de pesquisa clínica	Adultos iniciando terapia com inibidor de protease  Média de idade = 37 anos	Cuidado usual adicionado de programa de auto-manejo de medicamentos: educação sobre medicamentos e treinamento de habilidades  Intervenção multiprofissional	Cuidado usual: aconselhamento e orientação para melhorar adesão ao tratamento	12 semanas	Adesão ao tratamento  Carga viral  Falha virológica
Rathburn (2005)(16)	Controle: 21 Intervenção: 22	EUA	Ambulatório especializado em universidade	Adultos indigentes  Mediana de idade = 38 anos	Cuidado usual adicionada de educação por farmacêutico clínico (administração correta do TARV, restrições alimentares, manejo das reações adversas e monitoramento do progresso do pacientes apos inicio da terapia).  Intervenção farmacêutica exclusiva	Cuidado usual por equipe de saúde (médico e enfermeiro)	28 semanas	Adesão ao tratamento  Falha virológica  CD4
Pyne (2011)(17)	Controle: 138 Intervenção: 138	EUA	Ambulatório especializado	Adultos em tratamento de depressão.  Média de idade = 49,8 anos	PHQ (questionário de saúde). Modelo escalonado de cinco passos para o tratamento da depressão, incluindo aconselhamento relacionado à terapia farmacológica.  Intervenção multiprofissional	PHQ (questionário de saúde). Tratamento usual por clínicos ou médicos de saúde mental que não participaram do tratamento do grupo intervenção.	12 meses	Adesão ao tratamento  Escala de depressão
Silveira (2014)(18)	Controle: 166 Intervenção: 166	Brasil	Ambulatório especializado	Adultos.  Média de idade = 40,3 anos	Seguimento farmacoterapêutico com método Dáder  Intervenção farmacêutica exclusiva	Cuidado usual (sem farmacêutico)	12 meses	Adesão ao tratamento  Falha virológica  Escala de depressão

**Tabela 2** – Medida de adesão ao tratamento nos estudos selecionados (n = 4)

Autor (ano)	Método de medida da adesão	Indivíduos com medida de desfecho	Adesão controle n (%)	Adesão intervenção n (%)	Medida de associação*
Smith (2003)(15)	MEMS com 80% de ponto de corte	43	3 (37%)	7 (96%)	OR = 7,8(2,2–28.1)
Rathburn (2005)(16)	MEMS com 90 e 95% de ponto de corte	33	Semana 4: 73 (32%) Semana 16: 56 (39%) Semana 28: 51 (41%)	Semana 4: 86 (27%) Semana 16: 77 (28%) Semana 28: 74 (31%)	OR = 2,38 (0,59 – 9,65)
Pyne (2011)(17)	Questionário semi-estruturado com ponto de corte de 95%	6 meses: 194 12 meses:178	6 meses: 72 (74,5%) 12 meses: 64 (74,4%)	6 meses: 74 (77,1%) 12 meses: 68 (73,9%)	AOR = 1,60 (0,50 – 2,33)
Silveira (2014)(18)	Autorrelato com ponto de corte de 95%	319	117 (73,8%)	128 (79,8%)	ARR = 1,05 (0,95 – 1,15)

\* OR: *odds ratio*; AOR: *odds ratio* ajustada para variáveis confundidoras; ARR: risco relativo ajustado para variáveis confundidoras

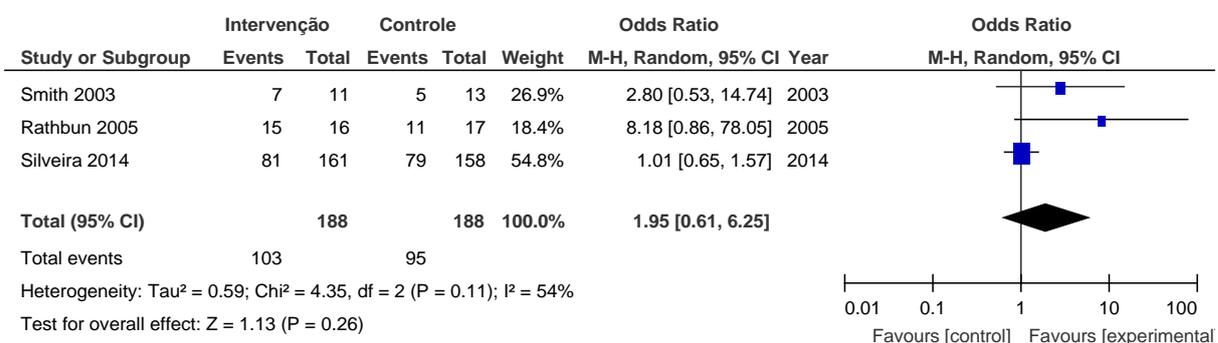


**Figura 2.** Gráfico *forest plot* para o desfecho adesão ao tratamento

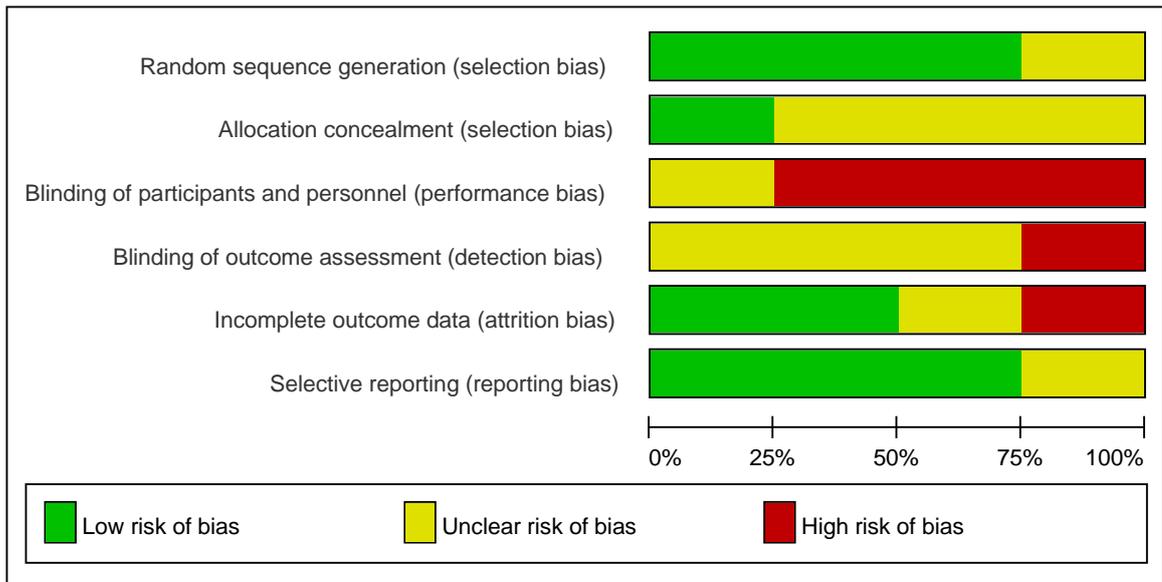
**Tabela 3** – Medida de carga viral e supressão virológica nos estudos incluídos (n = 3)

Autor (ano)	Ponto de corte para supressão	Indivíduos com a medida de desfecho	Valor grupo controle n (%)	Valor intervenção n (%)	Medida de associação*
Smith (2003)(15)	< 400 cópias/mL	24	5 (38,5%)	7 (63,6%)	OR = 2,8 (0,53 – 17,74)
Rathburn (2005)(16)	< 400 cópias/mL	33	11 (64,7%)	15 (93,7%)	OR = 8,18 (0,86 – 78,05)
Silveira (2013)(18)	< 50 cópias/mL	319	79 (0,5%)	81 (50,3%)	ARR = 1,08 (0,97 – 1,20)

\* OR: *odds ratio*; ARR: risco relativo ajustado para variáveis confundidoras



**Figura 3.** Gráfico *forest plot* para o desfecho supressão virológica



**Figura 4.** Gráfico de avaliação de risco de viés dos estudos incluídos

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
2003 Smith	?	?	?	?	?	?
2005 Rathbun	+	+	-	?	+	+
2011 Pyne	+	?	-	?	-	+
2014 Silveira	+	?	-	-	+	+

**Figura 5.** Avaliação do risco de viés individualmente de cada estudo

## CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da instituição e avanço da TARV trouxe benefícios para a pessoa que vive com HIV, aumentando a expectativa de vida e reduzindo as taxas de mortalidade. Para a TARV ser eficaz e os objetivos deste tratamento sejam alcançados, deve haver elevada adesão ao tratamento, bem como acompanhamento dos pacientes.

Avaliar periodicamente a adesão ao tratamento faz-se necessário, e obter e utilizar um método que seja objetivo e factível para a prática das equipes de saúde é essencial. Desta maneira, o seguimento do paciente e as decisões tomadas relacionados ao tratamento podem ser realizadas associando os desfechos clínicos a fatores comportamentais como a adesão ao tratamento.

A revisão sistemática que avaliou os estudos que usaram métodos de adesão ao tratamento calculados através dos registros de dispensação dos medicamentos demonstrou que há uma associação entre a adesão e os desfechos clínicos relevantes à terapia antirretroviral, como carga viral, falha virológica e contagem de linfócitos CD4, apesar dos estudos selecionados serem bastantes heterogêneos.

Usar registros de dispensação de medicamentos é válido para medir a adesão, podendo prever falha virológica e ser útil na prática clínica para identificar potenciais pacientes não aderentes. No Brasil há um sistema nacional integrado para registrar as dispensações dos medicamentos nas unidades dispensadoras dos antirretrovirais, o SICLOM (Sistema de Controle Logístico de Medicamentos Antirretrovirais). Este sistema pode ser um facilitador para o uso dos dados de dispensação para estimar a adesão ao tratamento, já que é utilizado em todas as unidades que fornecem estes medicamentos e possui dados de dispensação dos medicamentos desde o momento que o paciente inicia a terapia, independente do local do Brasil em que o medicamento foi retirado.

É importante seguir realizando estudos para avaliar quais os aspectos mais importantes relacionados à adesão ao tratamento estimado pelos registros de dispensação, como as melhores fórmulas e períodos para cálculo da adesão, conforme o tipo de população e delineamento do estudo.

Estratégias para melhorar a adesão ao tratamento, como a prática de intervenções farmacêuticas voltadas ao paciente que faz o tratamento com antirretrovirais, são

importantes para alcançar os objetivos terapêuticos da TARV. A revisão sistemática que avaliou intervenções farmacêuticas em pacientes soropositivos para HIV obteve quatro ensaios clínicos randomizados com a participação do farmacêutico.

As principais intervenções identificadas com a participação do farmacêutico incluíam aspectos relacionados à otimização da terapia medicamentosa e resolução de problemas relacionados a medicamentos: auto-manejo do tratamento, educação em saúde, orientação farmacêutica e seguimento farmacoterapêutico.

No Brasil, a atenção farmacêutica ainda está em fase de consolidação, principalmente com aspectos relacionados à dispensação, orientação farmacêutica e educação em saúde. Outros métodos de atenção farmacêutica, como o seguimento farmacoterapêutico, ainda não estão implementados em grande parte dos serviços de saúde, sendo objeto de pesquisa na área da atenção farmacêutica.

As meta-análises do impacto da atenção farmacêutica na melhora da adesão ao tratamento e supressão virológica obtiveram resultados favoráveis à intervenção, no entanto, não foram estatisticamente significativos. Estes resultados podem ter sido influenciados por aspectos individuais dos estudos, como o tipo de população em estudo e tamanho de amostra menor em alguns estudos. Os estudos com pacientes em situação de vulnerabilidade e iniciando ou trocando a terapia obtiveram melhores resultados do que estudo realizado em população sem restrições quanto ao tipo e tempo de tratamento.

É possível ter como perspectiva que as intervenções farmacêuticas possam ter efeito benéfico na efetividade e adesão ao TARV, no entanto, faz-se necessário realizar mais ensaios clínicos avaliando o papel e o impacto da prática farmacêutica para os pacientes em TARV, visando avaliar em quais aspectos as intervenções farmacêuticas podem ser mais relevantes e auxiliar na melhora da adesão ao tratamento e desfechos clínicos relevantes.

## **ANEXOS**

Apêndice A – Protocolo da Revisão Sistemática 1

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

**PROTOCOLO DE REVISÃO SISTEMÁTICA**

Aluno de mestrado: Bruno Simas da Rocha

Orientadora: Profa. Dra. Tatiane da Silva Dal Pizzol

Co-orientador: Prof. Dr. Ricardo de Souza Kuchenbecker

Porto Alegre, abril de 2013.

## **1. IDENTIFICAÇÃO**

### **1.1. Título da revisão sistemática:**

Uso dos dados de dispensação para estimar a adesão ao tratamento antirretroviral

### **1.2. Autores:**

Bruno Simas da Rocha – aluno de mestrado<sup>1</sup>

Cassia Garcia Moraes – aluna de doutorado<sup>1</sup>

Prof. Dr. Ricardo de Souza Kuchenbecker – Colaborador<sup>1</sup>

Prof<sup>a</sup> Dra<sup>a</sup> Tatiane da Silva Dal Pizzol – pesquisadora responsável<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia

## **2. BACKGROUND**

A infecção pelo HIV tem sido considerada de caráter crônico evolutivo e potencialmente controlável, desde o surgimento da terapia antirretroviral combinada (TARV) e da disponibilização de marcadores biológicos, como CD4+ e carga viral, para o monitoramento de sua progressão. Tais avanços tecnológicos contribuíram de forma bastante positiva para a vida das pessoas que vivem e convivem com o HIV(1).

Uma vez que o HIV é uma infecção crônica, os pacientes frequentemente tornam-se fatigados pela constante necessidade de tomar seus medicamentos, bem como os efeitos adversos do tratamento antirretroviral. Os medicamentos são altamente efetivos quando utilizados de forma correta, entretanto, o uso inadequado pode levar ao desenvolvimento de resistência. Níveis de adesão que não são baixos o suficiente para gerar resistência não diminuem ou atrasam a progressão a AIDS; no entanto, um aumento de 10% na adesão pode levar a uma diminuição de 28% no risco de desenvolver AIDS (2).

É estabelecida uma relação direta entre supressão viral sustentada e ingestão de medicamentos superior a 95% das doses de antirretrovirais(3), e pesquisas sugerem que níveis de adesão abaixo de 95% estão associados a

taxas mais baixas de supressão viral(4,5). A necessidade de adesão superior a 95% das doses de regimes muitas vezes complexos, impõe a necessidade de adequar hábitos cotidianos, exigindo mudanças na rotina das pessoas em tratamento(3). Meta-análise com base em estudos que medem a adesão ao tratamento antirretroviral no mundo obteve estimativa sumarizada de 62% de pacientes com adesão (ingestão de mais de 90% das doses prescritas) (8).

Resultados de estudos mostram que pacientes com má adesão ao TARV possuem cinco vezes mais chances de progressão da doença. De forma contrastante, altos níveis de adesão estão significativamente associados com baixo risco de progressão da doença para AIDS e morte(5,6).

Por estes motivos, o acompanhamento da adesão deve ser constante para permitir que a identificação da não adesão seja feita precocemente, preferencialmente antes da falha terapêutica(3).

Existem diversas formas descritas e validadas para mensurar a adesão ao tratamento antirretroviral, com distintas aplicações. Entre os exemplos mais comuns, pode-se citar o autorrelato (entrevistas estruturadas), informações de registros de farmácia, dispositivos eletrônicos de monitorização, dosagem de nível sérico terapêutico, métodos pictóricos (registro diário de medicamentos, entrevistas autoaplicáveis), entre outros. Cada um desses métodos tem suas particularidades, vantagens e desvantagens de acordo com os objetivos a que são propostos (1).

Obter um método que seja aplicável em pesquisas e na prática clínica para estimar e monitorar o tratamento é importante e um desafio, pois não há um padrão-ouro definido(2,7,8).

É necessário avaliar a adesão ao tratamento antirretroviral através da utilização de dados provenientes de sistemas informatizados de dispensação de medicamentos, pois este é um método simples de ser utilizado e poderia identificar potenciais pacientes não-aderentes e com potencial falha terapêutica e virológica (9).

McMahon e colaboradores avaliaram os métodos para estimar a adesão ao tratamento relacionados à farmácia, no entanto, este estudo possui algumas limitações, já que não foi uma revisão sistemática e não foi realizada metanálise dos resultados. Nesta revisão, os autores concluíram que estimar a

adesão através de métodos da farmácia pode auxiliar na predição de desfechos do paciente(10).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 – Objetivo geral**

O objetivo desta revisão sistemática é verificar o papel da utilização dos dados de dispensação dos antirretrovirais para estimar a adesão ao tratamento antirretroviral com relação a outros métodos ou sua capacidade em prever desfechos clínicos relevantes (carga viral, falha virológica, contagem de linfócitos CD4+, falha imunológica, resistência viral e óbito).

### **4. MÉTODOS**

#### **4.1 – Seleção dos estudos**

##### **a) Tipo de estudos**

Serão incluídos estudos com qualquer tipo de delineamento.

##### **b) Tipo de participantes**

Serão incluídos estudos realizados em pacientes soropositivos para HIV de qualquer faixa etária e sexo. Se o HIV foi um subgrupo definido *a priori* em um estudo, este será incluído também.

##### **c) Tipos de intervenções**

Serão incluídos estudos que realizaram a medida de adesão ao tratamento antirretroviral através dos dados de dispensação de medicamentos da farmácia.

##### **d) Tipos de desfecho**

O desfecho primário desta revisão é a adesão ao tratamento estimada com os dados da farmácia, desta forma, serão incluídos estudos com adesão ao tratamento como desfecho. Além da adesão ao tratamento estimada pela farmácia, no estudo deve haver alguma outra

forma de comparação, como adesão estimada de outra forma, carga viral, falha virológica, contagem de linfócitos CD4, falha imunológica, resistência viral e óbito.

## **4.2 – Estratégia de busca**

### **a) Bases eletrônicas**

Os artigos serão identificados por meio da busca de estudos em diferentes bases de dados: MEDLINE, Cochrane, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), EMBASE, IBECs, CINAHL, IPA, SCOPUS, Web Of Science e LILACS, sem limitação quanto ao idioma.

As seguintes palavras-chave serão utilizadas, como termos *mesh* e *text words*: HIV; Acquired Immunodeficiency Syndrome; AIDS; Human Immunodeficiency Virus; Antiretroviral Therapy, Highly Active; HAART; Medication Adherence; Medication Compliance; Medication Nonadherence; Medication Non-Compliance; Patient Compliance; Patient Adherence; CD4 Lymphocyte Count; Viral load; Drug resistance, viral.

As estratégias de busca na base de dados MEDLINE e EMBASE encontram-se em anexo.

### **b) Busca em outras fontes**

A busca em *Grey Literature* será realizada através da base de teses e dissertações da Capes, Proquest, [www.opengrey.eu/](http://www.opengrey.eu/), Google Scholar, *The British Library* e resumos de congressos da área de HIV/AIDS. As referências dos artigos selecionados também serão revisadas, em busca de artigos adicionais.

## **4.3 – Coleta de dados e análise**

### **a) Seleção dos estudos**

A etapa de seleção dos estudos será realizada de forma independente por dois revisores (BSR e CGM). Ao final destas etapas,

os resultados serão comparados e as discrepâncias serão solucionadas por um terceiro revisor (TSDP ou RSK). A etapa de avaliação da qualidade dos estudos será realizada de forma independente por dois revisores (BSR e CGM). Ao final desta etapa os resultados serão comparados e as discrepâncias serão solucionadas por um terceiro revisor (TSDP ou RSK).

#### **b) Extração e manejo dos dados**

Os dados serão coletados em fichas de extração elaborada pelos autores e os resultados digitados no programa *Microsoft Office Excel 2007* e *Review Manager 5.2*. A seleção e a avaliação dos artigos serão realizadas independentemente por dois revisores (BSR e CGM). Sempre que houver discordâncias em alguma das etapas, serão resolvidas por um terceiro revisor (TSDP ou RSK). Os pesquisadores não serão cegados quanto aos autores, a revista e os resultados dos estudos.

#### **c) Avaliação do risco de viés nos estudos**

A avaliação da qualidade do artigo seguirá a lista de verificação da Avaliação da Qualidade do Estudo elaborado pelos autores.

#### **d) Medidas de efeito do método de adesão ao tratamento**

A medida de efeito será a capacidade do método de estimar adesão em prever desfechos clínicos relevantes, como falha virológica, mudanças na carga viral e contagem de linfócitos CD4. Esta medida pode ser feita através da *odds ratio* sumarizada para cada um dos desfechos e também para a comparação com outro método de medida de adesão ao tratamento.

Quando outro método para estimar adesão for utilizado, poderá ser calculada a *odds ratio* sumarizada para cada método em prever os desfechos relevantes e a correlação entre os métodos através de Kappa.

Será utilizado o modelo de efeitos aleatórios para a análise dos desfechos nos estudos.

#### **e) Unidade de análise**

Serão coletados e analisados os dados dos desfechos dos pacientes em cada grupo para as medida sumarizadas.

#### **f) Missing data**

Os dados necessários para a realização da meta-análise que não estiverem presentes nos estudos publicados serão solicitados aos autores.

#### **g) Avaliação da heterogeneidade**

A avaliação de heterogeneidade será realizada graficamente, e estatisticamente, através do Teste Q de Cochran e do Grau de Inconsistência ( $I^2$ ).

Além da avaliação da heterogeneidade entre os estudos, serão realizadas análises de subgrupos e de sensibilidade, descritas a seguir.

#### **h) Avaliação de viés de publicação**

Será realizada a avaliação de viés de publicação através da realização do gráfico de funil (*funnel plot*).

#### **i) Síntese dos dados**

A síntese dos dados será realizada através da elaboração de tabela com os principais dados dos estudos selecionados, como delineamento, população, amostra, desfechos primários e secundários e avaliação da qualidade. Também será apresentado o *flow chart* da seleção dos artigos para a revisão sistemática.

Conforme o resultado da avaliação de heterogeneidade será possível realizar metanálise dos desfechos selecionados, apresentadas através dos gráficos de *forest plot* e *funnel plot*.

As análises serão realizadas através do programa *Review Manager 5.2*.

### **j) Análise de subgrupos**

Será realizada análise dos seguintes subgrupos que podem influenciar nas medidas sumarizadas dos desfechos:

- Região do mundo;
- Faixa etária (crianças e adultos);
- Gestantes em profilaxia de transmissão vertical;
- Usuários de drogas;
- Tipo de tratamento antirretroviral (combinações e medicamentos específicos);
- Tempo de tratamento antirretroviral;
- Pacientes virgens de tratamento;
- Ponto de corte de contagem de linfócitos CD4 para início de tratamento;
- Tempo utilizado para o cálculo da estimativa de adesão ao tratamento;
- Fórmula utilizada para cálculo da adesão (MPR ou PDC)
- Ponto de corte utilizado para considerar o paciente aderente ou não-aderente;
- Delineamento do estudo.

### **k) Análise de sensibilidade**

Será realizada a análise de sensibilidade para avaliar a robustez dos resultados da metanálise, através das seguintes análises:

- Repetição do cálculo do *odds ratio* sumarizado, utilizando o modelo estatístico de efeito fixo;
- Repetição do cálculo do *odds ratio* sumarizado após exclusão do(s) estudo(s) com qualidade metodológica inferior;
- Repetição do cálculo do *odds ratio* sumarizado após exclusão do(s) estudo(s) com maior tamanho de amostra.

## 5 - CRONOGRAMA

Atividade \ Período	2013											
	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez
Revisão bibliográfica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Preparo do protocolo da revisão	X	X	X	X								
Preparo da ficha de extração dos dados				X	X							
Busca nas bases de dados				X	X							
Busca na Grey literature					X							
Seleção dos artigos (resumos)				X	X	X						
Resolução das discrepâncias da seleção				X	X	X						
Seleção dos artigos (artigos na íntegra)					X	X						
Resolução das discrepâncias da seleção						X	X					
Extração dos dados						X	X	X				
Resolução das discrepâncias da extração dos dados								X	X			
Digitação dos dados								X	X	X		
Análise dos dados										X	X	
Elaboração do artigo									X	X	X	X
Apresentação/Defesa												X

## 6 - REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Adesão ao tratamento antirretroviral no Brasil: coletânea de estudos do Projeto Atar. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
2. Thompson IR, Bidgood P, Petróczi A, Denholm-Price JCW, Fielder MD. An alternative methodology for the prediction of adherence to anti HIV treatment. AIDS Res Ther. 2009;6:9.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Diretrizes para o fortalecimento das ações de adesão ao tratamento para pessoas que vivem com HIV e AIDS. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.

4. 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.
5. Henderson KC, Hindman J, Johnson SC, Valuck RJ, Kiser JJ. Assessing the effectiveness of pharmacy-based adherence interventions on antiretroviral adherence in persons with HIV. *AIDS Patient Care STDS.* 2011 Apr;25(4):221–8.
6. Kitahata MM, Reed SD, Dillingham PW, Van Rompaey SE, Young AA, Harrington RD, et al. Pharmacy-based assessment of adherence to HAART predicts virologic and immunologic treatment response and clinical progression to AIDS and death. *International journal of STD AIDS.* 2004;15(12):803–10.
7. Polejack L, Seidl EMF. Monitoring and evaluation of adherence to ARV treatment for HIV/aids: challenges and possibilities. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2010 Jun;15:1201–8.
8. Ortego C, Huedo-Medina TB, Llorca J, Sevilla L, Santos P, Rodríguez E, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): a meta-analysis. *AIDS Behav.* 2011 Oct;15(7):1381–96.
9. Gross R, Yip B, Lo Re V 3rd, Wood E, Alexander CS, Harrigan PR, et al. A simple, dynamic measure of antiretroviral therapy adherence predicts failure to maintain HIV-1 suppression. *J. Infect. Dis.* 2006 Oct 15;194(8):1108–14.
10. McMahon JH, Jordan MR, Kelley K, Bertagnolio S, Hong SY, Wanke CA, et al. Pharmacy adherence measures to assess adherence to antiretroviral therapy: review of the literature and implications for treatment monitoring. *Clin. Infect. Dis.* 2011 Feb 15;52(4):493–506.

## 7 – APÊNDICE

### Estratégia de busca na base de dados MEDLINE:

Número	Query	Itens encontrados
<a href="#">#39</a>	Search ((#14) AND #29) AND #38	<a href="#">1529</a>
<a href="#">#38</a>	Search (((((((#30) OR #31) OR #32) OR #33) OR #34) OR #35) OR #36) OR #37	<a href="#">589232</a>
<a href="#">#37</a>	Search death[tw]	<a href="#">506248</a>
<a href="#">#36</a>	Search death[mh]	<a href="#">109530</a>
<a href="#">#35</a>	Search Drug resistance, viral[tw]	<a href="#">1</a>
<a href="#">#34</a>	Search Drug resistance, viral[mh]	<a href="#">8753</a>
<a href="#">#33</a>	Search Viral load[tw]	<a href="#">26466</a>
<a href="#">#32</a>	Search Viral load[mh]	<a href="#">18843</a>
<a href="#">#31</a>	Search CD4 Lymphocyte Count[tw]	<a href="#">16186</a>
<a href="#">#30</a>	Search CD4 Lymphocyte Count[mh]	<a href="#">19170</a>
<a href="#">#29</a>	Search ((((((((((#15) OR #16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #20) OR #21) OR #22) OR #23) OR #24) OR #25) OR #26)	<a href="#">54946</a>
<a href="#">#26</a>	Search Patient Adherence[tw]	<a href="#">1685</a>
<a href="#">#25</a>	Search Patient Adherence[mh]	<a href="#">48633</a>
<a href="#">#24</a>	Search Patient Compliance[tw]	<a href="#">47870</a>
<a href="#">#23</a>	Search Patient Compliance[mh]	<a href="#">48633</a>
<a href="#">#22</a>	Search Medication Non-Compliance[tw]	<a href="#">66</a>
<a href="#">#21</a>	Search Medication Non-Compliance[mh]	<a href="#">5071</a>
<a href="#">#20</a>	Search Medication Nonadherence[tw]	<a href="#">362</a>
<a href="#">#19</a>	Search Medication Nonadherence[mh]	<a href="#">5071</a>
<a href="#">#18</a>	Search Medication Compliance[tw]	<a href="#">1003</a>
<a href="#">#17</a>	Search Medication Compliance[mh]	<a href="#">5071</a>
<a href="#">#16</a>	Search Medication Adherence[tw]	<a href="#">7310</a>
<a href="#">#15</a>	Search Medication Adherence[mh]	<a href="#">5071</a>
<a href="#">#14</a>	Search ((((((((((#2) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #13	<a href="#">339436</a>
<a href="#">#13</a>	Search HAART[tw]	<a href="#">9423</a>
<a href="#">#12</a>	Search HAART[mh]	<a href="#">15032</a>
<a href="#">#11</a>	Search Antiretroviral Therapy, Highly Active[tw]	<a href="#">15032</a>
<a href="#">#10</a>	Search Antiretroviral Therapy, Highly Active[mh]	<a href="#">15032</a>
<a href="#">#9</a>	Search Human Immunodeficiency Virus[tw]	<a href="#">72119</a>
<a href="#">#8</a>	Search Human Immunodeficiency Virus[mh]	<a href="#">76539</a>
<a href="#">#7</a>	Search AIDS[tw]	<a href="#">150026</a>
<a href="#">#6</a>	Search AIDS[mh]	<a href="#">71336</a>
<a href="#">#5</a>	Search Acquired Immunodeficiency Syndrome[tw]	<a href="#">81775</a>
<a href="#">#4</a>	Search Acquired Immunodeficiency Syndrome[mh]	<a href="#">71336</a>
<a href="#">#3</a>	Search HIV[tw]	<a href="#">250659</a>
<a href="#">#2</a>	Search HIV[mh]	<a href="#">76539</a>

### Estratégia de busca na base de dados EMBASE:

'human immunodeficiency virus'/syn AND [embase]/lim OR ('acquired immune deficiency syndrome'/syn AND [embase]/lim) OR ('highly active antiretroviral therapy'/syn AND [embase]/lim) AND ('medication compliance'/syn AND [embase]/lim OR ('patient compliance'/syn AND [embase]/lim)) AND ('cd4 lymphocyte count'/syn AND [embase]/lim OR ('virus load'/syn AND [embase]/lim) OR ('antiviral resistance'/syn AND [embase]/lim) OR ('multidrug resistance'/syn AND [embase]/lim) OR ('death'/syn AND [embase]/lim))

## Apêndice B – Estratégia de busca do Artigo 1

### Estratégia de busca na base de dados MEDLINE:

Número	Query	Itens encontrados
<a href="#">#39</a>	Search ((#14) AND #29) AND #38	<a href="#">1529</a>
<a href="#">#38</a>	Search (((((((#30) OR #31) OR #32) OR #33) OR #34) OR #35) OR #36) OR #37	<a href="#">589232</a>
<a href="#">#37</a>	Search death[tw]	<a href="#">506248</a>
<a href="#">#36</a>	Search death[mh]	<a href="#">109530</a>
<a href="#">#35</a>	Search Drug resistance, viral[tw]	<a href="#">1</a>
<a href="#">#34</a>	Search Drug resistance, viral[mh]	<a href="#">8753</a>
<a href="#">#33</a>	Search Viral load[tw]	<a href="#">26466</a>
<a href="#">#32</a>	Search Viral load[mh]	<a href="#">18843</a>
<a href="#">#31</a>	Search CD4 Lymphocyte Count[tw]	<a href="#">16186</a>
<a href="#">#30</a>	Search CD4 Lymphocyte Count[mh]	<a href="#">19170</a>
<a href="#">#29</a>	Search (((((((((((#15) OR #16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #20) OR #21) OR #22) OR #23) OR #24) OR #25) OR #26)	<a href="#">54946</a>
<a href="#">#26</a>	Search Patient Adherence[tw]	<a href="#">1685</a>
<a href="#">#25</a>	Search Patient Adherence[mh]	<a href="#">48633</a>
<a href="#">#24</a>	Search Patient Compliance[tw]	<a href="#">47870</a>
<a href="#">#23</a>	Search Patient Compliance[mh]	<a href="#">48633</a>
<a href="#">#22</a>	Search Medication Non-Compliance[tw]	<a href="#">66</a>
<a href="#">#21</a>	Search Medication Non-Compliance[mh]	<a href="#">5071</a>
<a href="#">#20</a>	Search Medication Nonadherence[tw]	<a href="#">362</a>
<a href="#">#19</a>	Search Medication Nonadherence[mh]	<a href="#">5071</a>
<a href="#">#18</a>	Search Medication Compliance[tw]	<a href="#">1003</a>
<a href="#">#17</a>	Search Medication Compliance[mh]	<a href="#">5071</a>
<a href="#">#16</a>	Search Medication Adherence[tw]	<a href="#">7310</a>
<a href="#">#15</a>	Search Medication Adherence[mh]	<a href="#">5071</a>
<a href="#">#14</a>	Search ((((((((((#2) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #13	<a href="#">339436</a>
<a href="#">#13</a>	Search HAART[tw]	<a href="#">9423</a>
<a href="#">#12</a>	Search HAART[mh]	<a href="#">15032</a>
<a href="#">#11</a>	Search Antiretroviral Therapy, Highly Active[tw]	<a href="#">15032</a>
<a href="#">#10</a>	Search Antiretroviral Therapy, Highly Active[mh]	<a href="#">15032</a>
<a href="#">#9</a>	Search Human Immunodeficiency Virus[tw]	<a href="#">72119</a>
<a href="#">#8</a>	Search Human Immunodeficiency Virus[mh]	<a href="#">76539</a>
<a href="#">#7</a>	Search AIDS[tw]	<a href="#">150026</a>
<a href="#">#6</a>	Search AIDS[mh]	<a href="#">71336</a>
<a href="#">#5</a>	Search Acquired Immunodeficiency Syndrome[tw]	<a href="#">81775</a>
<a href="#">#4</a>	Search Acquired Immunodeficiency Syndrome[mh]	<a href="#">71336</a>
<a href="#">#3</a>	Search HIV[tw]	<a href="#">250659</a>
<a href="#">#2</a>	Search HIV[mh]	<a href="#">76539</a>

### Estratégia de busca na base de dados EMBASE:

'human immunodeficiency virus'/syn AND [embase]/lim OR ('acquired immune deficiency syndrome'/syn AND [embase]/lim) OR ('highly active antiretroviral therapy'/syn AND [embase]/lim) AND ('medication compliance'/syn AND [embase]/lim OR ('patient compliance'/syn AND [embase]/lim)) AND ('cd4 lymphocyte count'/syn AND [embase]/lim OR ('virus load'/syn AND [embase]/lim) OR ('antiviral resistance'/syn AND [embase]/lim) OR ('multidrug resistance'/syn AND [embase]/lim) OR ('death'/syn AND [embase]/lim))

Apêndice C – Ficha de extração da Revisão sistemática 1

**FICHA DE EXTRAÇÃO DOS DADOS**  
**Revisão sistemática 1 – Adesão ao tratamento estimada pelos dados da farmácia**

**PARTE 1 - IDENTIFICAÇÃO**

Código Artigo:	
Código Revisor:	
Título do artigo:	
Primeiro Autor:	
Revista:	
Ano:	

**PARTE 2 – ELIGIBILIDADE**

2.1	A população é HIV?	
(1)	Sim	
(0)	Não	

2.2	Adesão foi medida utilizando os dados de farmácia?	
(1)	Sim	
(0)	Não	

2.3	Houve comparação com desfechos clínicos ou outro método para estimar adesão?	
(1)	Sim	
(0)	Não	

**SE, PARA ALGUM DOS ITENS FOR SELECIONADO “NÃO”, O ESTUDO DEVE SER EXCLUÍDO DA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

**PARTE 3 – DADOS REFERENTES AO ESTUDO**

3.1	Tipo de estudo	
(1)	Estudo experimental	
(2)	Estudo observacional	

3.2	Delineamento do estudo	
(1)	Estudo transversal	
(2)	Estudo ecológico	
(3)	Estudo de caso-controle	
(4)	Estudo de coorte	
(5)	Ensaio clínico randomizado controlado	
(6)	Ensaio clínico não-randomizado	
(7)	Estudo quase-experimental	
(8)	Séries de caso	
(9)	Relato de caso	
(10)	Outros. Qual?	

3.3	Continente do estudo	
(1)	América do Sul	
(2)	América do Norte	
(3)	América Central	
(4)	Europa	
(5)	Ásia	
(6)	Oceania	

(7)	África
(8)	Estudo multicêntrico com vários continentes

3.4	País do estudo	
-----	----------------	--

3.5	Adesão ao tratamento foi o objetivo do estudo?	
(1)	Sim	
(0)	Não	

#### PARTE 4 – DADOS REFERENTES À POPULAÇÃO E AMOSTRA

4.1	Qual o número total de pacientes?	
-----	-----------------------------------	--

4.2	Qual a faixa etária dos pacientes?	
(1)	Adultos	
(2)	Crianças	
(3)	Adolescentes	
(4)	Ambos. Descrever:	

4.3	O estudo trabalha exclusivamente com algum grupo de pacientes específico?	
(1)	Sim	
(0)	Não	

4.3.1	Se 4.3 é Sim, qual grupo de pacientes?	
(1)	Gestantes	
(2)	Usuários de drogas	
(3)	Imigrantes	
(4)	Crianças	
(5)	Adolescentes	
(6)	Outra: _____	
(999)	Não se aplica	

4.4	Possui algum grupo de pacientes analisado separadamente?	
(1)	Gestantes?	n=
(2)	Usuários de drogas	n=
(3)	Imigrantes	n=
(4)	Crianças	n=
(5)	Adolescentes	n=
(6)	Outros: _____	n=
(999)	Não se aplica	

4.5	Descreve o tipo de tratamento?	
(1)	Sim	
(0)	Não	
	Qual(is)?	n=

#### PARTE 5 - ADESÃO AO TRATAMENTO ATRAVÉS DOS DADOS DA FARMÁCIA

5.1	Qual a fórmula utilizada para cálculo da adesão?	
(1)	<i>Medication Possession Ratio</i>	
(2)	<i>Proportion of Days covered</i>	
(3)	Outro. Descrever nome: Descrever fórmula:	
(0)	Não descreve a fórmula para cálculo	

5.2	Qual o número de meses usado para cálculo?	
5.3	Qual ponto de corte considerado para adesão?	
5.4	Média/mediana de adesão ao tratamento	
5.5	Número de pacientes aderentes pela farmácia	
5.6	n total avaliado por este método	

## PARTE 6 – ADESÃO AO TRATAMENTO MEDIDA POR OUTROS MÉTODOS

6.1	Há estimativa de adesão por outros métodos?	
(1)	Sim	
(0)	Não	

6.2	Qual o método 2 utilizado?	
(1)	Dispositivo de monitoramento eletrônico (MEMS)	
(2)	Autorrelato	
(3)	Questionário semi-estruturado	
(4)	Contagem de comprimidos	
(5)	Relato em prontuário	
(6)	Monitoramento terapêutico (níveis plasmáticos, ...)	
(7)	Visitas às consultas	
(8)	Outro. Descrever: _____	
(999)	Não se aplica	

6.2.1	Qual ponto de corte considerado para adesão?	
6.2.2	Média/mediana de adesão ao tratamento através do método 2	
6.2.3	Número de pacientes aderentes pela método 2	
6.2.4	Número de pacientes avaliados por este método	

6.3	Qual o método 3 utilizado?	
(1)	Dispositivo de monitoramento eletrônico (MEMS)	
(2)	Autorrelato	
(3)	Questionário semi-estruturado	
(4)	Contagem de comprimidos	
(5)	Relato em prontuário	
(6)	Monitoramento terapêutico (níveis plasmáticos, ...)	
(7)	Visitas às consultas	
(8)	Outro. Descrever: _____	
(999)	Não se aplica	

6.3.1	Qual ponto de corte considerado para adesão?	
6.3.2	Média de adesão ao tratamento através do método 3	
6.3.3	Número de pacientes aderentes pela método 3	
6.3.4	Número de pacientes avaliados por este método	

6.4	Qual o método 4 utilizado?	
(1)	Dispositivo de monitoramento eletrônico (MEMS)	
(2)	Autorrelato	
(3)	Questionário semi-estruturado	
(4)	Contagem de comprimidos	
(5)	Relato em prontuário	
(6)	Monitoramento terapêutico (níveis plasmáticos, ...)	
(7)	Visitas às consultas	
(8)	Outro. Descrever: _____	
(999)	Não se aplica	

6.4.1	Qual ponto de corte considerado para adesão?	
6.4.2	Média de adesão ao tratamento através do método 4	
6.4.3	Número de pacientes aderentes pela método 4	
6.4.4	Número de pacientes avaliados por este método	

### PARTE 7 – DESFECHOS CLÍNICOS

7.1	Há desfechos clínicos usados para comparação	
(1)	Sim	
(0)	Não	

7.2	Há dado de contagem de linfócitos CD4+?	
(1)	Sim	
(0)	Não	

7.2.1	Qual a média/mediana de CD4?	
7.2.2	Número de pacientes com falha imunológica	
7.2.3	Ponto de corte usado para falha imunológica	
7.2.4	Número de pacientes com avaliação de CD4	

7.3	Há dado de Carga viral?	
(1)	Sim	
(0)	Não	
7.3.1	Qual a média/mediana da carga viral?	
7.3.2	Número de pacientes com falha virológica	
7.3.3	Ponto de corte usado para falha virológica	
7.3.4	Número de pacientes com avaliação de carga viral	

7.4	Há dado de óbitos?	
(1)	Sim	
(0)	Não	

7.4.1	Número de pacientes com óbito ou taxa de mortalidade	
7.4.2	Número de pacientes com óbito avaliado	

7.5	Há dado de resistência virológica?	
(1)	Sim	
(0)	Não	

7.5.1	Número de pacientes com resistência virológica	
7.5.2	Número de pacientes com resistência virológica avaliada	

### PARTE 8 – COMPARAÇÃO ENTRE OS MÉTODOS E DESFECHOS

8.1	Há análise de concordância entre os métodos?	
(1)	Sim	
(0)	Não	

8.1.1	Se 8.1 é sim, qual método utilizado para avaliar concordância?	
(1)	Coeficiente Kappa	
(2)	ICC	
(3)	Bland-altmann	
(4)	Outro. Qual?	
(999)	Não se aplica	

8.1.2	Qual a concordância entre a adesão avaliada pela farmácia e:	
8.1.2.1	Método 1 de estimativa de adesão	

8.1.2.2	Método 2 de estimativa de adesão	
8.1.2.3	Método 3 de estimativa de adesão	
8.1.2.4	Contagem de linfócitos CD4	
8.1.2.5	Carga viral	

8.2	Há análise de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e/ou razão de verossimilhança?	
(1)	Sim	
(0)	Não	

8.2.1	Se 8.1 é sim, qual o resultado encontrado para o método de adesão ao tratamento estimado pelos dados da farmácia?	
8.2.1.1	Sensibilidade	
8.2.1.2	Especificidade	
8.2.1.3	Valor Preditivo Positivo	
8.2.1.4	Valor Preditivo Negativo	
8.2.1.5	Razão de Verossimilhança Positiva	
8.2.1.6	Razão de Verossimilhança Negativa	

8.2.2	Descrever com relação a qual método de referência que há o dado de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e/ou razão de verossimilhança.	
Método		





**APÊNDICE D – Características principais dos estudos selecionados na Revisão Sistemática 1 (n=92)**

<b>Delineamento</b>	<b>País</b>	<b>Autor (ano)</b>	<b>Amostra (n)</b>	<b>Método de comparação descrito no estudo</b>	<b>Adesão pela farmácia (média/mediana ou n e % de pacientes aderentes)</b>
<i>Estudos observacionais</i>					
<b>Estudo de caso-controle</b>	<i>Botswana</i>	Bisson (2008)	302	CD4 Carga viral	180 aderentes (57,7%)
	<i>Nigéria</i>	Isa (2010)	300	CD4 Carga viral	Casos: 98,5% Controles: 98,7%
<b>Estudo de coorte</b>	<i>África do Sul</i>	Nachega (2006)	6288	CD4 Carga viral Óbito	3298 (52,4%)
		Nachega (2007)	2821	CD4 Carga viral	1347 (47,7%)
		Nachega (2009)	7776	CD4 Carga viral Óbito	1177 (15,1%)
		Muller (2011)	53	Dispositivo de monitoramento eletrônico (MEMS) Autorrelato (cuidadores) Contagem de comprimidos Escala analógica visual CD4 Carga viral	49 (92,45%)
	<i>Brasil</i>	El-Khatib (2011)	458	CD4 Carga viral	430 (94,3%)
		Carmody (2003)	67	CD4 Carga viral	45 (76,3%)
		Gomes (2009)	406	Autorrelato Registro em prontuário	38 (11,76%)

	Rocha (2011)	347	Registro em diário CD4 Autorrelato Registro em prontuário CD4 Carga viral	83 (25,7%)
<i>Camarões</i>	Rougemont (2009)	312	Autorrelato CD4 Carga viral	219 (78,78%)
	Mahy (2011)	56	Óbito Autorrelato CD4	45 (88,23%)
<i>Canadá</i>	Ostrop (2000)	64	CD4 Carga viral	Média/mediana de adesão: 95%
	Palepu (2004)	1746	CD4 Carga viral	Presos 75% (50 – 100%) Não-presos 100% (75-100%)
	Moore (2005)	2217	CD4 Carga viral	892 (58,4%)
	Harrigan (2005)	1191	Óbito Monitoramento terapêutico (níveis plasmáticos) CD4 Carga viral	671 (56,3%)
	Moore (2006)	417	Resistência virológica CD4 Carga viral	251 (65,2%)
	Gross (2006)	1634	CD4 Carga viral	1379 (84,4%)
	Tyndall (2007)	297	CD4 Carga viral	47 (15,82%)
	Tam (2008)	1312	Óbito Monitoramento terapêutico CD4	Pelo Tratamento: 3TC: 671 (56,3%) PI: 507 (53,9%)

	Lima (2008)	878	Carga viral Resistência virológica CD4	NNRTI: 291 (52,7%) NRTI:671 (56,3%) Total: 547 (62,30%)
	Nolan (2011)	267	Carga viral Resistência virológica CD4	81 (30,34%)
	Milloy (2012)	762	Carga viral CD4	Não descreve
	Hadland (2012)	545	Carga viral CD4	1186 períodos com adesão
<i>Costa do Marfim</i>	Messou (2011)	1573	Carga viral Resistência virológica CD4	486 (48,8%)
<i>EUA</i>	Singh (1996)	52	Óbito CD4	29 (63%)
	PAMELA A. (1998)	23	Dispositivo de monitoramento eletrônico (MEMS) Autorrelato CD4	70 +- 29,4%
	Maher (1999)	485	CD4	79 (29,7%)
	Singh (1999)	138	Carga viral CD4	101 (82,1%)
	Farley (2003)	31	Óbito MEMS Autorrelato (cuidador) Relato do enfermeiro/médico Visitas às consultas	14 (45,1%)
	Grossberg (2004)	110	Carga viral Autorrelato CD4	57 (51,8%)
	Gardner (2005)	322	Carga viral CD4	89,5% (75,9% - 97,3%)

	Horberg (2008)	3359	Carga viral CD4	80,9% (IC95%: 76,5-85,3)
	Burack (2010)	46	Carga viral Autorrelato (cuidadores) Visita às consultas	28 (60,9%)
	Henderson (2011)	28	Carga viral CD4	2 (7,14%)
	Chao (2012)	3447	Carga viral CD4	90.7% (DP:12.9%)
	Andrade (2013)	80	Carga viral Autorrelato CD4	86,4% (DP:18.5%)
<i>Espanha</i>	Girón-González (2000)	87	Carga viral Autorrelato	48 (67,6%)
	Torres (2000)	200	Volume corpuscular médio de eritrócito CD4 Carga viral	59,5%
<i>Holanda</i>	Nellen (2009)	142	Carga viral Óbito	112 (59,6%)
	de Boer (2010)	201	Monitoramento terapêutico	38 (26,8%)
	Sumari-de Boer (2012)	202	Questionário semi- estruturado CD4	
			Carga viral	148 (73,63%)
			Carga viral	61 (30,3%)
<i>Reino Unido</i>	Cambiano (2010)	2060	Carga viral CD4	92% (IQR 79–99%)
<i>Uganda</i>	Weidle (2006)	987	Carga viral Óbito	88,9-96,7%
			Autorrelato Contagem de comprimidos	

			CD4	
			Carga viral	
<i>Zambia</i>	Goldman (2008)	913	Autorrelato	531 (58,16%)
			CD4	
	Tirivayi (2012)	400	Carga viral	
			CD4	223 (55,75%)
Estudo multicêntrico (nove países no sul da África)	Bisson (2008)	1982	CD4	481 (50,2%)
			Carga viral	
Estudo multicêntrico (nove países da África meridional)	Nachega (2009)	7622	CD4	Adolescentes: 72.7% (36.5–95.8%)
			Carga viral	Adultos: 81.0% (50.0–95.8%)
			Óbito	
Coorte retrospectiva	Africa do Sul	Murphy (2012)	136	CD4
				67% (IQR, 33%–67%)
			Carga viral	
Austrália	Steele (2002)	72	Aumento na % de Volume corpuscular médio (MCV)	31 (50,8%)
			Autorrelato	
	Fairley (2005)	880	Carga viral	302 ( 40,2%)
Brasil	SEGUY (2007)	689	CD4	480 (69,7%)
EUA	WATSON (1999)	74	CD4	42 (58,3%)
			Carga viral	
	Kitahata (2004)	269	CD4	136 (64,2%)
			Carga viral	
	Lal (2006)	220	Óbito	
			CD4	45 (22,2%)
			Carga viral	
	FRICK (2006)	261	CD4	176 (67,4%)
			Carga viral	
	Townsend (2007)	58	CD4	24 (41,4%)
			Carga viral	

	Braithwaite (2007)	6394	Resistência virológica CD4 Carga viral	63%
	Saberi (2008)	151	Carga viral	276 observações (57,02%)
	Ma (2010)	75	CD4	81%
	Gardner (2012)	39	Carga viral CD4	96,4% (IQR: 83,3 – 100%)
	Horberg (2012)	10801	Carga viral Carga viral	Antiretroviral-naïve: 92.5% ([IQR]: 77.0%–98.7%) Antiretroviral-experienced: 87.5% (IQR: 70.5%–96.8%)
	Ohl (2013)	20301	CD4	5.544 (27,3%)
Espanha	Torné (2009)	162	Questionário semi- estruturado CD4	67 (41,36%)
	González Rivas (2011)	17	Carga viral CD4	9 (52,94%)
	García-Ramos (2012)	127	Carga viral CD4	82 (64,6%)
Índia	McMahon (2013)	230	Autorrelato Escala visual analógica CD4 Carga viral Óbito	145 (83,3%)
Namíbia	Ehlers (2009)	176	CD4	96,4% (75 – 100%)
Nigéria	Charurat (2010)	5760	CD4	1167 (25,77%)
Rwanda	van Griensven (2010)	609	CD4 Carga viral	273 (45,42%)
Zâmbia	Chi (2009)	27115	CD4 Óbito	17060 (62,92%)
Multicêntrico (Etiópia,	Ross-Degnan (2010)	488	Autorrelato Visita às consultas	408 (83,6%)

	Kenia, Uganda e Rwanda)			CD4	
Estudo transversal	Brasil	Lignani Júnior (2001)	120	Autorrelato Diário	65 (76,5%)
		Blatt (2009)	67	Carga viral Autorrelato Escore de 1 a 5 relatado pelo paciente	36 (56,25%)
		Ernesto (2012)	108	CD4 Carga viral Autorrelato (cuidador)	59 (54,6%)
		Gutierrez (2012)	292	CD4 Resistência virológica Autorrelato	112 (39,3%)
	Espanha	Martín-Sánchez (2002)	218	Carga viral Autorrelato	116 ( 57,4%)
		Pérez-Simón (2003)	45	CD4 Carga viral Autorrelato Monitoramento terapêutico (níveis plasmáticos, ...)	28 ( 62,2%)
		Velasco (2009)	150	Carga viral Questionário semi-estruturado	129 (86,58%)
		Vadell (2011)	20	Carga viral Autorrelato Monitoramento terapêutico	15 (75%)
	EUA	Marhefka (2006)	54	CD4 Carga viral Questionário semi-estruturado	Não descreve

		Clark (2008)	149	Carga viral Autorrelato CD4	conspiracy beliefs: 83% no conspiracy beliefs: 87%
Malásia		Mendelsohn (2013)	301	Autorrelato Escala visual analógica CD4 Carga viral	196 (70,3%)
Namibia		Hong (2013)	236	Escala Visual Analógica Escala de Likert PIT score (Pills identification test) Contagem de comprimidos CD4 Carga viral	220 (93,22%)
Estudo híbrido (transversal e coorte)	EUA	MARHEFKA (2004)	63	Identificação do tratamento Carga viral	25 ( 49%)
<b><i>Estudos experimentais</i></b>					
Estudo quase-experimental	Canadá	Deering (2009)	20	Autorrelato Carga viral	87,9% (faixa: 26,2-100%)
Ensaio clínico randomizado controlado	Brasil	Sampaio-Sá (2008)	107	Autorrelato CD4 Carga viral Óbito	Medication possessio ratio: Intervenção: 0,98 (0,92-1,02) Controle:0,95 (0,85-1,0)
	EUA	BERRIEN (2004)	55	Questionário semi- estruturado CD4 Carga viral	média de escore : grupo intervenção = 2.7 grupo controle = 1.7
		Parker (2010)	73	Dispositivo de monitoramento eletrônico (MEMS) Autorrelato Escala visual	23 (41,07%)

	Roth (2012)	449	CD4 Carga viral	747 prescrições (78,5%)
Nigéria	Taiwo (2010)	499	CD4 Carga viral Óbito	401 (80,3%)
Uganda e Zimbabwe	Muyingo (2008)	2957	Contagem de comprimidos Autorrelato CD4 Carga viral	2581 (88,2%)

## **Apêndice E: Protocolo da Revisão Sistemática 2**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

### **PROTOCOLO DE REVISÃO SISTEMÁTICA**

#### **Título:**

Intervenção Farmacêutica na Adesão ao Tratamento Antirretroviral

#### **Autores**

Bruno Simas da Rocha<sup>1</sup>, Marysabel Pinto Telis Silveira Silveira<sup>2</sup>, Tatiane da Silva Dal-Pizzol.

1 Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

2 Professora de Farmacologia, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal de Pelotas.

3 Professora do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

#### **Contato**

Bruno Simas da Rocha

Endereço: Av. Jerônimo de Ornellas 142/12. Porto Alegre/RS

Telefone: +55 51 84960752 Porto Alegre, julho de 2013.

## 1. BACKGROUND

A infecção pelo HIV tem sido considerada de caráter crônico evolutivo e potencialmente controlável, desde o surgimento da terapia antirretroviral combinada (TARV) e da disponibilização de marcadores biológicos, como CD4+ e carga viral, para o monitoramento de sua progressão. Tais avanços tecnológicos contribuíram de forma bastante positiva para a vida das pessoas que vivem e convivem com o HIV(1).

Uma vez que o HIV é uma infecção crônica, os pacientes frequentemente tornam-se fatigados pela constante necessidade de tomar seus medicamentos, bem como os efeitos adversos do tratamento antirretroviral. Os medicamentos são altamente efetivos quando utilizados de forma correta, entretanto, o uso inadequado pode levar ao desenvolvimento de resistência. Níveis de adesão que não são baixos o suficiente para gerar resistência não diminuem ou atrasam a progressão a AIDS; no entanto, um aumento de 10% na adesão pode levar a uma diminuição de 28% no risco de desenvolver AIDS (2).

É estabelecida uma relação direta entre supressão viral sustentada e ingestão de medicamentos superior a 95% das doses de antirretrovirais(3), e pesquisas sugerem que níveis de adesão abaixo de 95% estão associados a taxas mais baixas de supressão viral(4,5). A necessidade de adesão superior a 95% das doses de regimes muitas vezes complexos, impõe a necessidade de adequar hábitos cotidianos, exigindo mudanças na rotina das pessoas em tratamento(3). Meta-análise com base em estudos que medem a adesão ao tratamento antirretroviral no mundo obteve estimativa sumarizada de 62% de pacientes com adesão (ingestão de mais de 90% das doses prescritas) (6).

Resultados de estudos mostram que pacientes com má adesão ao TARV possuem cinco vezes mais chances de progressão da doença. De forma contrastante, altos níveis de adesão estão significativamente associados com baixo risco de progressão da doença para AIDS e morte(5,7).

A Atenção Farmacêutica foi definida pela primeira vez por Hepler e Strand (1990), como sendo o acompanhamento farmacoterapêutico documentado do paciente, com o propósito de alcançar resultados específicos que melhorem a sua qualidade de vida(8).

Segundo o Consenso Brasileiro, a Atenção Farmacêutica “é um modelo de prática farmacêutica, desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica. Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e co-responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do Farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Essa interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades bio-psico-sociais, sob a ótica da integralidade de ações em saúde”(9).

O farmacêutico tem um papel importante na adesão ao tratamento antirretroviral, pois os antirretrovirais devem ser utilizados de forma contínua, e o paciente tem contato mais frequente com a farmácia, pois necessita retirar seus medicamentos mensalmente, do que com o resto da equipe. Murphy e colaboradores realizaram estudo que avaliou o impacto de farmácias especializadas em HIV na adesão ao tratamento antirretroviral, observando que estas foram efetivas no auxílio dos pacientes a atingir uma maior adesão ao tratamento(10).

Revisões sistemáticas sobre o impacto da atenção farmacêutica foram realizadas em diversos grupos de paciente. Santchi e colaboradores realizou revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados que avaliaram o impacto da atenção farmacêutica no manejo de fatores de risco em doenças cardiovasculares, observando associação significativa entre a atenção farmacêutica e os desfechos (11).

No entanto, revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados sobre o impacto da atenção farmacêutica no tratamento antirretroviral ainda não foi realizada.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 – Objetivo geral

O objetivo desta revisão sistemática é verificar a eficácia da intervenção do profissional farmacêutico na adesão ao tratamento antirretroviral.

### Questão de Pesquisa

A intervenção do profissional farmacêutico é eficaz na adesão ao tratamento antirretroviral em pacientes infectados pelo HIV?

População	Pacientes portadores de HIV sem restrição a sexo ou idade
Intervenção e comparação	Ensaio clínico randomizado recebendo acompanhamento com algum método de atenção farmacêutica, além do tratamento convencional, e outro grupo recebendo somente o tratamento convencional
Desfecho	a) Adesão ao tratamento b) Contagem de linfócitos CD4+ c) Carga Viral d) Desenvolvimento de resistência e) Mortalidade f) Índices de qualidade de vida
Tipos de estudo	Ensaio clínico randomizado controlado

## 3. MÉTODOS

### 3.1 – Seleção dos estudos

#### a) Tipo de estudos

Serão incluídos ensaios clínicos randomizados controlados.

### **b) Tipo de participantes**

Serão incluídos estudos realizados em pacientes soropositivos para HIV de qualquer faixa etária e sexo. Se o HIV foi um subgrupo definido *a priori* em um estudo, este será incluído também.

### **c) Tipos de intervenções**

Serão incluídos estudos em que foi realizada intervenção farmacêutica. De acordo com estudos anteriores, será considerado como intervenção farmacêutica se qualquer uma das seguintes condições for atendida:

- o farmacêutico realizar atendimento direto ao paciente;
- o farmacêutico tratar as questões relacionadas com os medicamentos com o objetivo de solucionar problemas relacionados com a farmacoterapia;
- a intervenção poderá ser exclusiva do farmacêutico ou compartilhada(11)

### **d) Tipos de desfecho**

O desfecho primário desta revisão é a adesão ao tratamento. Além da adesão ao tratamento, desfechos relevantes ao tratamento antirretroviral também devem ser descritos: carga viral, falha virológica, contagem de linfócitos CD4, falha imunológica, resistência viral e óbito.

## **3.2 – Estratégia de busca**

### **a) Bases eletrônicas**

Os artigos serão identificados por meio da busca de estudos em diferentes bases de dados: MEDLINE, Cochrane, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), EMBASE, IBECs, CINAHL, SCOPUS, Web Of Science e LILACS, sem limitação quanto ao idioma.

As seguintes palavras-chave serão utilizadas, como termos *mesh* e *textwords*: HIV; AcquiredImmunodeficiencySyndrome; AIDS; HumanImmunodeficiencyVirus; AntiretroviralTherapy, Highly Active; HAART; pharmaceuticalservices; pharmaceuticalcare; pharmaceuticalassistanc;,, pharmacies; pharmacy; Medication Adherence; MedicationCompliance; MedicationNonadherence; Medication Non-Compliance; PatientCompliance; Patient Adherence; CD4 LymphocyteCount; Viral load; Drugresistance, viral; randomisedtrials; controlledclinical tri.

As estratégias de busca na base de dados MEDLINE e EMBASE encontram-se em anexo.

#### **b) Busca em outras fontes**

A busca em *Grey Literature* será realizada através da base de teses e dissertações da Capes, Proquest, [www.opengrey.eu/](http://www.opengrey.eu/), Google Scholar, *The British Library* e resumos de congressos da área de HIV/AIDS. As referências dos artigos selecionados também serão revisadas, em busca de artigos adicionais.

### **3.3 – Coleta de dados e análise**

#### **a) Seleção dos estudos**

A etapa de seleção dos estudos será realizada de forma independente por dois revisores (BSR e MTS). Ao final destas etapas, os resultados serão comparados e as discrepâncias serão solucionadas por um terceiro revisor (TSD). A etapa de avaliação da qualidade dos estudos será realizada de forma independente por dois revisores (BSR e MTS). Ao final desta etapa os resultados serão comparados e as discrepâncias serão solucionadas por um terceiro revisor (TSD).

### **b) Extração e manejo dos dados**

Os dados serão coletados em fichas de extração elaborada pelos autores e os resultados digitados no programa *Microsoft Office Excel 2007* e *Review Manager 5.2*. A seleção e a avaliação dos artigos serão realizadas independentemente por dois revisores (BSR e MTS). Sempre que houver discordâncias em alguma das etapas, serão resolvidas por um terceiro revisor (TSD). Os pesquisadores não serão cegados quanto aos autores, a revista e os resultados dos estudos.

### **c) Avaliação do risco de viés nos estudos**

A avaliação da qualidade do artigo seguirá a lista de verificação da Avaliação da Qualidade do Estudo elaborado pelos autores.

### **d) Medidas de efeito do método de adesão ao tratamento**

A medida de efeito será a melhora na adesão ao tratamento antirretroviral e outros desfechos através da intervenção farmacêutica. Esta medida será realizada através da *odds ratio* sumarizada para cada um dos desfechos.

Será utilizado o modelo de efeitos aleatórios para a análise dos desfechos nos estudos.

### **e) Unidade de análise**

Serão coletados e analisados os dados dos desfechos dos pacientes em cada grupo para as medida sumarizadas.

### **f) Missing data**

Os dados necessários para a realização da meta-análise que não estiverem presentes nos estudos publicados serão solicitados aos autores.

### **g) Avaliação da heterogeneidade**

A avaliação de heterogeneidade será realizada graficamente, e estatisticamente, através do Teste Q de Cochran e do Grau de Inconsistência ( $I^2$ ).

Além da avaliação da heterogeneidade entre os estudos, serão realizadas análises de subgrupos e de sensibilidade, descritas a seguir.

### **h) Avaliação de viés de publicação**

Será realizada a avaliação de viés de publicação através da realização do gráfico de funil (*funnelplot*).

### **i) Síntese dos dados**

A síntese dos dados será realizada através da elaboração de tabela com os principais dados dos estudos selecionados, como delineamento, população, amostra, desfechos primários e secundários e avaliação da qualidade. Também será apresentado o *flowchart* da seleção dos artigos para a revisão sistemática.

Conforme o resultado da avaliação de heterogeneidade será possível realizar metanálise dos desfechos selecionados, apresentadas através dos gráficos de *forestplot* e *funnelplot*.

As análises serão realizadas através do programa *Review Manager 5.2*.

### **j) Análise de subgrupos**

Será realizada análise dos seguintes subgrupos que podem influenciar nas medidas sumarizadas dos desfechos:

- Região do mundo;
- Faixa etária (crianças e adultos);
- Gestantes em profilaxia de transmissão vertical;
- Usuários de drogas;

- Tipo de tratamento antirretroviral (combinações e medicamentos específicos);
- Tempo de tratamento antirretroviral;
- Pacientes virgens de tratamento;
- Ponto de corte de contagem de linfócitos CD4+ para início de tratamento;
- Tempo utilizado para o cálculo da estimativa de adesão ao tratamento;
- Método utilizado para medir adesão ao tratamento;
- Ponto de corte utilizado para considerar o paciente aderente ou não-aderente;
- Tipo de intervenção farmacêutica.

#### **k) Análise de sensibilidade**

Será realizada a análise de sensibilidade para avaliar a robustez dos resultados da metanálise, através das seguintes análises:

- Repetição do cálculo do *odds ratio* sumarizado, utilizando o modelo estatístico de efeito fixo;
- Repetição do cálculo do *odds ratio* sumarizado após exclusão do(s) estudo(s) com qualidade metodológica inferior;
- Repetição do cálculo do *odds ratio* sumarizado após exclusão do(s) estudo(s) com maior tamanho de amostra.

#### 4 - CRONOGRAMA

Período Atividade	2013										2014	
	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Jan	Fev	
	Revisão bibliográfica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Elaboração do protocolo	X	X	X	X								
Preparo da ficha de extração				X	X	X						
Busca nas bases de dados				X	X							
Busca na Grey literature					X							
Seleção dos artigos (resumos)				X	X	X						
Resolução das discrepâncias da seleção						X						
Seleção dos artigos (artigos na íntegra)						X	X					
Resolução das discrepâncias da seleção							X					
Extração dos dados							X	X				
Resolução das discrepâncias da extração dos dados								X				
Análise dos dados								X	X			
Elaboração do artigo								X	X	X		
Elaboração da dissertação							X	X	X	X		
Apresentação/Defesa												X

## 6 - REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Adesão ao tratamento antirretroviral no Brasil: coletânea de estudos do Projeto Atar. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
2. Thompson IR, Bidgood P, Petróczi A, Denholm-Price JCW, Fielder MD. An alternative methodology for the prediction of adherence to anti HIV treatment. *AIDS Res Ther.* 2009;6:9.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Diretrizes para o fortalecimento das ações de adesão ao tratamento para pessoas que vivem com HIV e AIDS. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.
4. 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.
5. Henderson KC, Hindman J, Johnson SC, Valuck RJ, Kiser JJ. Assessing the effectiveness of pharmacy-based adherence interventions on antiretroviral adherence in persons with HIV. *AIDS Patient Care STDS.* 2011 Apr;25(4):221–8.
6. Ortego C, Huedo-Medina TB, Llorca J, Sevilla L, Santos P, Rodríguez E, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): a meta-analysis. *AIDS Behav.* 2011 Oct;15(7):1381–96.
7. Kitahata MM, Reed SD, Dillingham PW, Van Rompaey SE, Young AA, Harrington RD, et al. Pharmacy-based assessment of adherence to HAART predicts virologic and immunologic treatment response and clinical progression to AIDS and death. *International journal of STD AIDS.* 2004;15(12):803–10.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de AF e IE, Lyra Júnior DP de. O ensino e as pesquisas da atenção farmacêutica no âmbito do SUS anais do 1o. Fórum Nacional de Ensino e Pesquisa da Atenção Farmacêutica no Âmbito do SUS “A Universidade construindo o farmacêutico generalista para o SUS.” Brasília: MS; 2007.
9. Ivama AM, Noblat L, Castro MS de, Jaramillo NM, Rech N. Consenso brasileiro de atencao farmaceutica: proposta. Brasilia: Organizacao Pan-Americana da Saude; 2002.
10. Murphy P, Cocohoba J, Tang A, Pietrandoni G, Hou J, Guglielmo BJ. Impact of HIV-specialized pharmacies on adherence and persistence with antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS.* 2012 Sep;26(9):526–31.
11. Santschi V, Chiolero A, Burnand B, Colosimo AL, Paradis G. Impact of pharmacist care in the management of cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Arch. Intern. Med.* 2011 Sep 12;171(16):1441–53.

## 7 – APÊNDICE

### 7.1 - Estratégia de busca na base de dados MEDLINE:

Search	Query	Itemsfound
<a href="#">#48</a>	Search (((#12) AND #25) AND #46) AND #47	<a href="#">313</a>
<a href="#">#47</a>	Search ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])	<a href="#">4000971</a>
<a href="#">#46</a>	Search (((((((((((((((#26) OR #27) OR #28) OR #29) OR #30) OR #31) OR #32) OR #33) OR #34) OR #35) OR #36) OR #37) OR #38) OR #39) OR #40) OR #41) OR #42) OR #43) OR #44) OR #45	<a href="#">644117</a>
<a href="#">#45</a>	Search death[tw]	<a href="#">508282</a>
<a href="#">#44</a>	Search death[mh]	<a href="#">109752</a>
<a href="#">#43</a>	Search Drug resistance, viral[tw]	<a href="#">1</a>
<a href="#">#42</a>	Search Drug resistance, viral[mh]	<a href="#">8824</a>
<a href="#">#41</a>	Search Viral load[tw]	<a href="#">26644</a>
<a href="#">#40</a>	Search Viral load[mh]	<a href="#">18981</a>
<a href="#">#39</a>	Search CD4 Lymphocyte Count[tw]	<a href="#">16246</a>
<a href="#">#38</a>	Search CD4 Lymphocyte Count[mh]	<a href="#">19234</a>
<a href="#">#37</a>	Search PatientAdherence[tw]	<a href="#">1696</a>
<a href="#">#36</a>	Search PatientAdherence[mh]	<a href="#">48837</a>
<a href="#">#35</a>	Search PatientCompliance[tw]	<a href="#">48005</a>
<a href="#">#34</a>	Search PatientCompliance[mh]	<a href="#">48837</a>
<a href="#">#33</a>	Search Medication Non-Compliance[tw]	<a href="#">66</a>
<a href="#">#32</a>	Search Medication Non-Compliance[mh]	<a href="#">5170</a>
<a href="#">#31</a>	Search MedicationNonadherence[tw]	<a href="#">363</a>
<a href="#">#30</a>	Search MedicationNonadherence[mh]	<a href="#">5170</a>
<a href="#">#29</a>	Search MedicationCompliance[tw]	<a href="#">1005</a>
<a href="#">#28</a>	Search MedicationCompliance[mh]	<a href="#">5170</a>
<a href="#">#27</a>	Search MedicationAdherence[tw]	<a href="#">7434</a>
<a href="#">#26</a>	Search MedicationAdherence[mh]	<a href="#">5170</a>
<a href="#">#25</a>	Search (((((((((((#13) OR #14) OR #15) OR #16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #20) OR #21) OR #22) OR #23) OR #24	<a href="#">84739</a>
<a href="#">#24</a>	Search pharmacotherapy follow up[tw]	<a href="#">12</a>
<a href="#">#23</a>	Search pharmaceuticalassistance[tw]	<a href="#">95</a>
<a href="#">#22</a>	Search pharmacy[tw]	<a href="#">40432</a>
<a href="#">#21</a>	Search pharmacies[tw]	<a href="#">8244</a>
<a href="#">#20</a>	Search pharmacy services, hospital	<a href="#">12687</a>
<a href="#">#19</a>	Search pharmacy services, hospital[tw]	<a href="#">1</a>
<a href="#">#18</a>	Search pharmacy services, hospital[mh]	<a href="#">9546</a>
<a href="#">#17</a>	Search pharmacist*[tw]	<a href="#">21426</a>
<a href="#">#16</a>	Search pharmaceuticalcare[tw]	<a href="#">1235</a>
<a href="#">#15</a>	Search pharmaceuticalcare[mh]	<a href="#">46147</a>
<a href="#">#14</a>	Search pharmaceuticalservices[tw]	<a href="#">7674</a>
<a href="#">#13</a>	Search pharmaceutical services[mh]	<a href="#">46147</a>
<a href="#">#12</a>	Search (((((((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11	<a href="#">340402</a>
<a href="#">#11</a>	Search HAART[tw]	<a href="#">9458</a>
<a href="#">#10</a>	Search HAART[mh]	<a href="#">15101</a>
<a href="#">#9</a>	Search Antiretroviral Therapy, Highly Active[tw]	<a href="#">15101</a>
<a href="#">#8</a>	Search Antiretroviral Therapy, Highly Active[mh]	<a href="#">15101</a>
<a href="#">#7</a>	Search Human Immunodeficiency Virus[tw]	<a href="#">72327</a>
<a href="#">#6</a>	Search Human Immunodeficiency Virus[mh]	<a href="#">76796</a>
<a href="#">#5</a>	Search AIDS[tw]	<a href="#">150368</a>

Search	Query	Itemsfound
<a href="#">#4</a>	Search <b>Acquired Immunodeficiency Syndrome</b> [tw]	<a href="#">81835</a>
<a href="#">#3</a>	Search <b>Acquired Immunodeficiency Syndrome</b> [mh]	<a href="#">71368</a>
<a href="#">#2</a>	Search <b>HIV</b> [tw]	<a href="#">251486</a>
<a href="#">#1</a>	Search <b>HIV</b> [mh]	<a href="#">76796</a>

## 7.2 - Estratégia de busca na base de dados EMBASE:

Search	Query	Itemsfound
<a href="#">#4</a>	<b>#1 AND #2 AND #3</b>	<a href="#">77</a>
<a href="#">#3</a>	<b>'patient compliance'/exp OR 'cd4 lymphocyte count'/exp OR 'virus load'/exp OR 'antiviral resistance'/exp OR 'mortality'/exp AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim</b>	<a href="#">31.659</a>
<a href="#">#2</a>	<b>pharmacy:de OR pharmacist\$ OR pharmaceutical AND care\$ OR pharmaceutical AND care:de OR pharmaceutical AND services\$ OR pharmacy\$ AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim</b>	<a href="#">13.664</a>
<a href="#">#1</a>	<b>'human immunodeficiency virus'/exp OR 'acquired immune deficiency syndrome'/exp OR 'highly active antiretroviral therapy'/exp AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim</b>	<a href="#">4.851</a>

## 7.3 - Estratégia de busca na base de dados Cochrane:

Acquired Immunodeficiency Syndrome AND pharmaceutical services

## 7.4 - Estratégia de busca na base de dados IBECs:

- busca avançada: AcquiredImmunodeficiencySyndrome AND pharmaceuticalservices

## 7.5 - Estratégia de busca na base de dados CINAHL:

- busca avançada: AcquiredImmunodeficiencySyndrome a AND pharmaceuticalservices

## 7.6 - Estratégia de busca na base de dados SCIELO:

- busca avançada: AcquiredImmunodeficiencySyndrome AND pharmaceuticalservices

## 7.7 - Estratégia de busca na base de dados LILACS:

- busca avançada: AcquiredImmunodeficiencySyndrome AND pharmaceuticalservices

## Apêndice F: Estratégia de busca do artigo 2

Estratégia de busca na base de dados MEDLINE:

Search	Query	Itemsfound
<a href="#">#48</a>	Search (((#12) AND #25) AND #46) AND #47	<a href="#">313</a>
<a href="#">#47</a>	Search ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])	<a href="#">4000971</a>
<a href="#">#46</a>	Search (((((((((((((((#26) OR #27) OR #28) OR #29) OR #30) OR #31) OR #32) OR #33) OR #34) OR #35) OR #36) OR #37) OR #38) OR #39) OR #40) OR #41) OR #42) OR #43) OR #44) OR #45	<a href="#">644117</a>
<a href="#">#45</a>	Search death[tw]	<a href="#">508282</a>
<a href="#">#44</a>	Search death[mh]	<a href="#">109752</a>
<a href="#">#43</a>	Search Drug resistance, viral[tw]	<a href="#">1</a>
<a href="#">#42</a>	Search Drug resistance, viral[mh]	<a href="#">8824</a>
<a href="#">#41</a>	Search Viral load[tw]	<a href="#">26644</a>
<a href="#">#40</a>	Search Viral load[mh]	<a href="#">18981</a>
<a href="#">#39</a>	Search CD4 Lymphocyte Count[tw]	<a href="#">16246</a>
<a href="#">#38</a>	Search CD4 Lymphocyte Count[mh]	<a href="#">19234</a>
<a href="#">#37</a>	Search PatientAdherence[tw]	<a href="#">1696</a>
<a href="#">#36</a>	Search PatientAdherence[mh]	<a href="#">48837</a>
<a href="#">#35</a>	Search PatientCompliance[tw]	<a href="#">48005</a>
<a href="#">#34</a>	Search PatientCompliance[mh]	<a href="#">48837</a>
<a href="#">#33</a>	Search Medication Non-Compliance[tw]	<a href="#">66</a>
<a href="#">#32</a>	Search Medication Non-Compliance[mh]	<a href="#">5170</a>
<a href="#">#31</a>	Search MedicationNonadherence[tw]	<a href="#">363</a>
<a href="#">#30</a>	Search MedicationNonadherence[mh]	<a href="#">5170</a>
<a href="#">#29</a>	Search MedicationCompliance[tw]	<a href="#">1005</a>
<a href="#">#28</a>	Search MedicationCompliance[mh]	<a href="#">5170</a>
<a href="#">#27</a>	Search MedicationAdherence[tw]	<a href="#">7434</a>
<a href="#">#26</a>	Search MedicationAdherence[mh]	<a href="#">5170</a>
<a href="#">#25</a>	Search (((((((((((((((#13) OR #14) OR #15) OR #16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #20) OR #21) OR #22) OR #23) OR #24	<a href="#">84739</a>
<a href="#">#24</a>	Search pharmacotherapy follow up[tw]	<a href="#">12</a>
<a href="#">#23</a>	Search pharmaceuticalassistance[tw]	<a href="#">95</a>
<a href="#">#22</a>	Search pharmacy[tw]	<a href="#">40432</a>
<a href="#">#21</a>	Search pharmacies[tw]	<a href="#">8244</a>
<a href="#">#20</a>	Search pharmacy services, hospital	<a href="#">12687</a>
<a href="#">#19</a>	Search pharmacy services, hospital[tw]	<a href="#">1</a>
<a href="#">#18</a>	Search pharmacy services, hospital[mh]	<a href="#">9546</a>
<a href="#">#17</a>	Search pharmacist*[tw]	<a href="#">21426</a>
<a href="#">#16</a>	Search pharmaceuticalcare[tw]	<a href="#">1235</a>
<a href="#">#15</a>	Search pharmaceuticalcare[mh]	<a href="#">46147</a>
<a href="#">#14</a>	Search pharmaceuticalservices[tw]	<a href="#">7674</a>
<a href="#">#13</a>	Search pharmaceutical services[mh]	<a href="#">46147</a>
<a href="#">#12</a>	Search (((((((((((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11	<a href="#">340402</a>
<a href="#">#11</a>	Search HAART[tw]	<a href="#">9458</a>
<a href="#">#10</a>	Search HAART[mh]	<a href="#">15101</a>
<a href="#">#9</a>	Search Antiretroviral Therapy, Highly Active[tw]	<a href="#">15101</a>
<a href="#">#8</a>	Search Antiretroviral Therapy, Highly Active[mh]	<a href="#">15101</a>
<a href="#">#7</a>	Search Human Immunodeficiency Virus[tw]	<a href="#">72327</a>
<a href="#">#6</a>	Search Human Immunodeficiency Virus[mh]	<a href="#">76796</a>

Search	Query	Itemsfound
<a href="#">#5</a>	Search <b>AIDS</b> [tw]	<a href="#">150368</a>
<a href="#">#4</a>	Search <b>Acquired Immunodeficiency Syndrome</b> [tw]	<a href="#">81835</a>
<a href="#">#3</a>	Search <b>Acquired Immunodeficiency Syndrome</b> [mh]	<a href="#">71368</a>
<a href="#">#2</a>	Search <b>HIV</b> [tw]	<a href="#">251486</a>
<a href="#">#1</a>	Search <b>HIV</b> [mh]	<a href="#">76796</a>

#### Estratégia de busca na base de dados EMBASE:

Search	Query	Itemsfound
<a href="#">#4</a>	<b>#1 AND #2 AND #3</b>	<a href="#">77</a>
<a href="#">#3</a>	' <b>patient compliance</b> '/exp OR ' <b>cd4 lymphocyte count</b> '/exp OR ' <b>virus load</b> '/exp OR ' <b>antiviral resistance</b> '/exp OR ' <b>mortality</b> '/exp AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim	<a href="#">31,659</a>
<a href="#">#2</a>	pharmacy:de OR pharmacist\$ OR pharmaceutical AND care\$ OR pharmaceutical AND care:de OR pharmaceutical AND services\$ OR pharmacy\$ AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim	<a href="#">13,664</a>
<a href="#">#1</a>	' <b>human immunodeficiency virus</b> '/exp OR ' <b>acquired immune deficiency syndrome</b> '/exp OR ' <b>highly active antiretroviral therapy</b> '/exp AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim	<a href="#">4,851</a>

#### Estratégia de busca na base de dados Cochrane:

Acquired Immunodeficiency Syndrome AND pharmaceutical services

#### Estratégia de busca na base de dados IBECs:

- busca avançada: AcquiredImmunodeficiencySyndrome AND pharmaceuticalservices

#### Estratégia de busca na base de dados CINAHL:

- busca avançada: AcquiredImmunodeficiencySyndrome a AND pharmaceuticalservices

#### Estratégia de busca na base de dados SCIELO:

- busca avançada: AcquiredImmunodeficiencySyndrome AND pharmaceuticalservices

#### Estratégia de busca na base de dados LILACS:

- busca avançada: AcquiredImmunodeficiencySyndrome AND pharmaceuticalservices

## Apêndice G: Ficha de extração dos dados do artigo 2

### FICHA DE EXTRAÇÃO DOS DADOS Revisão sistemática 2 – Atenção farmacêutica no tratamento antirretroviral

#### PARTE 1 - IDENTIFICAÇÃO

Código Artigo:	
Código Revisor:	
Título do artigo:	
Primeiro Autor:	
Revista:	
Ano:	

#### PARTE 2 – ELIGIBILIDADE

2.1	A população é HIV?	
(1)	Sim	
(0)	Não	
2.2	A intervenção foi alocada aleatoriamente?	
(1)	Sim	
(0)	Não	
2.3	A intervenção é Atenção Farmacêutica ou tem a presença do farmacêutico?	
(1)	Sim	
(0)	Não	
2.4	O delineamento é Ensaio Clínico Randomizado controlado?	
(1)	Sim	
(0)	Não	

**SE, PARA AS QUESTÕES 2.1, 2.2, 2.3 OU 2.4 O ITEM SELECIONADO FOR “NÃO”, O ESTUDO DEVE SER EXCLUÍDO DA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

#### PARTE 3 – DADOS REFERENTES À INTERVENÇÃO E CONTROLE

3.1	A intervenção é claramente definida?	
(1)	Sim	
(0)	Não	
3.2	A intervenção é compartilhada com outros profissionais?	
(1)	Sim	
(0)	Não	
3.3	Qual o tipo de intervenção?	
1)	Grupo controle	
2)	Grupo intervenção 1	
3)	Grupo intervenção 2	
3.4	Qual o local de intervenção?	
(1)	Farmácia comunitária	
(2)	Hospital	
(3)	Ambulatório especializado	
(4)	Universidade	
(5)	Outro. Descrever: _____	

(6)	Não descreve
-----	--------------

3.5	Tempo de seguimento	
-----	---------------------	--

3.6	Continente do estudo	
(1)	América do Sul	
(2)	América do Norte	
(3)	América Central	
(4)	Europa	
(5)	Ásia	
(6)	Oceania	
(7)	África	
(8)	Estudo multicêntrico com vários continentes	

3.7	País do estudo	
-----	----------------	--

3.8	Qual a unidade de randomização?	
(1)	Paciente	
(2)	Outros. Descrever: _____	

#### PARTE 4 – DADOS REFERENTES À POPULAÇÃO E AMOSTRA

4.1	Qual o tamanho inicial dos indivíduos randomizados, por grupo?	
1)	Grupo controle	
2)	Grupo intervenção 1	
3)	Grupo intervenção 2	

4.2	Qual a faixa etária dos pacientes?	
(1)	Adultos	
(2)	Crianças	
(3)	Adolescentes	
(4)	Ambos. Descrever: _____	

4.3	O estudo trabalha exclusivamente com algum grupo de pacientes específico?	
(1)	Sim	
(0)	Não	

4.3.1	Se 4.3 é Sim, qual grupo de pacientes?	
(1)	Gestantes	
(2)	Usuários de drogas	
(3)	Imigrantes	
(4)	Crianças	
(5)	Adolescentes	
(6)	Outra: _____	
(999)	Não se aplica	

4.4	Há descrição do tratamento dos pacientes?	
(1)	Sim. Descrever: Grupo controle: Grupo intervenção 1: Grupo intervenção 2:	
(0)	Não	

4.5	Há descrição do tempo de tratamento dos pacientes?	
(1)	Sim. Descrever: _____	

	Grupo controle: Grupo intervenção 1: Grupo intervenção 2:
(0)	Não

4.6	Há descrição do tempo de doença?
(1)	Sim. Descrever: Grupo controle: Grupo intervenção 1: Grupo intervenção 2:
(0)	Não

### PARTE 5 – DADOS REFERENTES À AVALIAÇÃO DE QUALIDADE

5.1	A geração da sequência de randomização foi aleatória?
(1)	Sim
(2)	Não
(3)	Não fica claro

5.2	O sigilo da randomização foi mantido?
(1)	Sim
(2)	Não
(3)	Não fica claro

5.3	O estudo foi desenhado para intenção de tratar?
(1)	Sim
(2)	Não
(3)	Não fica claro

5.4	A análise por intenção de tratar foi realmente feita?
(1)	Sim
(2)	Não
(3)	Não fica claro

5.5	Os avaliadores dos desfechos foram mantidos cegos para o tratamento?
(1)	Sim
(2)	Não
(3)	Não fica claro

5.6	Os pacientes foram mantidos cegos para o tratamento?
(1)	Sim
(2)	Não
(3)	Não fica claro
(999)	Não se aplica

5.7	A equipe de saúde foi mantida cega para o tratamento?
(1)	Sim
(2)	Não
(3)	Não fica claro
(999)	Não se aplica

5.8	Os investigadores foram mantidos cegos para o tratamento?
(1)	Sim
(2)	Não

(3)	Não fica claro	
-----	----------------	--

5.9	O estudo foi interrompido precocemente?	
(1)	Sim	
(2)	Não	
(3)	Não fica claro	

5.10	Há dados incompletos referentes ao resultado?	
(1)	Sim	
(2)	Não	
(3)	Não fica claro	

5.11	Os dados apresentam viés referente a mostrar somente parte dos resultados (somente dados com resultado positivo, etc)?	
(1)	Sim	
(2)	Não	
(3)	Não fica claro	

5.12	Tabela de risco de viés	
	Geração da sequência aleatória (viés de seleção)	
	Ocultação da alocação (viés de seleção)	
	Mascaramento dos participantes e pessoal (viés de desempenho)	
	Mascaramento da avaliação do resultado (viés de detecção)	
	Dados incompletos de resultados (viés de atrito)	
	Relatório seletivo (viés de relato)	
	Outro viés	

Marcar A, B ou C

A: risco baixo

B: risco incerto

C: risco alto

## PARTE 6 - DESFECHOS

6.1	Qual(is) o(s) desfecho(s) primário(s) medido(s) pelo estudo?	
(1)	Adesão ao tratamento	
(2)	Contagem de linfócitos CD4+	
(3)	Falha imunológica	
(4)	Carga viral	
(5)	Falha virológica	
(6)	Resistência viral	
(7)	Óbito	
(8)	Qualidade de vida	
(9)	Outros. Descrever:	

6.2	Foi medida adesão ao tratamento?	
-----	----------------------------------	--

(1)	Sim
(0)	Não

6.2.1	Qual o método utilizado para estimar a adesão ao tratamento?
(1)	Registros de dispensação de medicamentos
(2)	Dispositivo de monitoramento eletrônico (MEMS)
(3)	Autorrelato
(4)	Questionário semi-estruturado
(5)	Contagem de comprimidos
(6)	Monitoramento terapêutico (dosagem de nível séricos, etc)
(7)	Visitas às consultas
(8)	Outro. Descrever:

6.2.2	Qual o resultado encontrado para adesão?	
	n evento/n total	Valor bruto
	Grupo controle	
	Grupo intervenção 1	
	Grupo intervenção 2	

6.3	Foi medida a contagem de linfócitos CD4+?
(1)	Sim
(0)	Não

6.3.1	Qual o resultado encontrado para contagem de linfócitos CD4+?	
	Grupo controle	
	Grupo intervenção 1	
	Grupo intervenção 2	

6.4	Foi estimado o número de pacientes com falha imunológica?
(1)	Sim
(0)	Não

6.4.1	Qual o resultado encontrado para falha imunológica (n evento/n total)?	
	Grupo controle	
	Grupo intervenção 1	
	Grupo intervenção 2	

6.5	Foi medida a carga viral?
(1)	Sim
(0)	Não

6.5.1	Qual o resultado encontrado para carga viral?	
	Grupo controle	
	Grupo intervenção 1	
	Grupo intervenção 2	

6.6	Foi estimado o número de pacientes com falha virológica?
-----	--

(1)	Sim
(0)	Não

6.6.1	Qual o resultado encontrado para falha virológica (n evento/n total)?	
	Grupo controle	
	Grupo intervenção 1	
	Grupo intervenção 2	

6.7	Foi estimado o número de pacientes com desenvolvimento de resistência viral?	
(1)	Sim	
(0)	Não	

6.7.1	Qual o resultado encontrado para desenvolvimento de resistência viral (n evento/n total)?	
	Grupo controle	
	Grupo intervenção 1	
	Grupo intervenção 2	

6.8	Foi registrado o número de óbitos ou taxa de mortalidade?	
(1)	Sim	
(0)	Não	

6.8.1	Qual o resultado encontrado para óbito ou taxa de mortalidade (n evento/n total)?	
	Grupo controle	
	Grupo intervenção 1	
	Grupo intervenção 2	

6.9	Foi medida a qualidade de vida dos pacientes?	
(1)	Sim	
(0)	Não	

6.9.1	Qual o método utilizado para medir qualidade de vida?	
-------	---	--

6.9.2	Qual o resultado encontrado para qualidade de vida?	
	n eventos/ n total	Valor bruto
	Grupo controle	
	Grupo intervenção 1	
	Grupo intervenção 2	