

Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Adesão ao tratamento anti-retroviral na
infância e adolescência**

Marcia Terezinha Lonardoní Crozatti

Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Saúde Pública para obtenção
do título de Doutor em Saúde Pública.

Área de Concentração: Saúde-Materno
Infantil

Orientador(a): Prof. Dr. Ivan França Jr.

São Paulo

2007

Adesão ao tratamento anti-retroviral na infância e adolescência

Marcia Terezinha Lonardoní Crozatti

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Saúde Pública

Área de Concentração: Saúde-Materno Infantil

Orientador(a): Prof. Dr. Ivan França Jr.

São Paulo

2007

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos,
a reprodução total ou parcial desta tese, por processos
fotocopiadores.

Assinatura:

Data:

AGRADECIMENTOS

Os meus sinceros agradecimentos ao Prof. Dr. Ivan França Jr. Pela orientação prestada e pelo incentivo na realização deste trabalho, sabendo trazer coerência e entusiasmo mesmo nos momentos difíceis.

Ao Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman, pela participação e inúmeras contribuições desde o início deste trabalho.

Aos professores, funcionários e amigos da Faculdade de Saúde Pública/USP, pelo enriquecimento de toda esta trajetória da pós-graduação.

A toda equipe clínica e de funcionários do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, pelo apoio e pelo testemunho do trabalho feito com amor e eficiência.

Ao grupo de trabalho do Instituto Adolfo Lutz e da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, cuja participação tornou possível este trabalho. Em especial à Rosangela Rodrigues, que acreditando nesta proposta, contribui imensamente para sua realização.

À Universidade Estadual de Maringá e colegas do departamento de Farmácia e Farmacologia, pela oportunidade e pelo companheirismo.

Aos meus pais Adelino e Terezinha, por terem me mostrado os caminhos verdadeiros, incentivando-me a buscá-los sem desistir diante das dificuldades.

Aos queridos e sempre tão presentes Maria Valdrinez e Jorge Juarez, pelo apoio e pela contribuição preciosa, exemplos de entusiasmo e coragem ao colocar o trabalho a serviço do ser humano.

De forma muito especial, ao meu amor Jaime, pelo apoio, compreensão e muito mais que isso, por partilhar comigo da vida.

Aos meus filhos queridos, Lucas, Nathália e Valéria, pelo que são, dons das mãos de Deus. Isso já seria estímulo suficiente para qualquer luta, sem contar a força do carinho sem fim.

Aos irmãos da Comunidade Nossa Senhora de Sião, pela amizade e paciência.

Às crianças, adolescentes e suas famílias que participaram deste trabalho. Agradeço imensamente pela oportunidade de compartilhar um pouco da sua história. São para mim preciosas marcas da beleza da vida humana, vivida em todos os seus momentos.

Por fim, ao primeiro Amor da minha vida, meu Deus, fonte de todos os outros amores.

Este trabalho teve auxílio financeiro da UNESCO, por meio do Programa Nacional de DST e Aids do Ministério da Saúde – Brasil.

Teve também o apoio da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), por meio do PQI (Programa de Qualificação Institucional).

RESUMO

Crozatti, MTL. **Adesão ao Tratamento Anti-retroviral na Infância e Adolescência**. São Paulo; 2007. [Tese de Doutorado – Faculdade de Saúde Pública da USP].

A não adesão ao tratamento anti-retroviral implica no risco de falha terapêutica e queda da qualidade de vida. *Objetivos*. Estimar os níveis da adesão aos medicamentos anti-retrovirais (ARVs) na prática clínica e analisar fatores associados. Avaliar a concordância entre adesão auto-referida e as concentrações plasmáticas dos medicamentos ARV, numa sub-amostra. *Métodos*. Estudo de corte transversal, incluindo crianças e adolescentes não institucionalizadas, com idade entre um a 20 anos, atendidas no Instituto de Infectologia Emílio Ribas/São Paulo. Utilizou-se questionário estruturado e, para um sub-grupo, coletou-se sangue para dosagens plasmáticas de Efavirenz. *Resultados*. Dos 262 participantes do estudo, 40,1% não apresentaram adequada adesão aos ARVs, tomando até 89% das doses prescritas para o dia da entrevista e três anteriores. Os fatores que se mostraram associados à não adesão após o ajuste no modelo de regressão logística múltipla foram: ter dificuldades em usar ARVs por esquecer de tomar, residir com os avós, referir dificuldades em lidar com o tratamento ARV e como fator protetor, participar de atividades multiprofissionais. Foi demonstrada diferença significativa entre as médias das concentrações plasmáticas de Efavirenz para o grupo com e sem adesão adequada. Tendo como referência a mensuração da concentração plasmática do Efavirenz, o método da adesão auto-referida apresentou baixa sensibilidade e alta especificidade, sendo moderada a proporção de concordância entre os dois métodos (Kappa: 0,41). *Conclusões*. A dosagem das concentrações plasmáticas poderia ser incorporada na rotina de atendimento para acompanhamento da adesão ao Efavirenz. Considerando a baixa adesão aos medicamentos ARVs, torna-se importante estabelecer estratégias de acompanhamento envolvendo os fatores modificáveis associados à não adesão.

Descritores: crianças e adolescentes, medicamento anti-retroviral, adesão, concentração plasmática.

SUMMARY

Crozatti, MTL. **Adherence to Anti-retroviral Treatment during Childhood and Adolescence**. São Paulo; 2007. [Doctoral Thesis - University of Public Health of USP].

Non-adherence to anti-retroviral treatment results in therapeutic failure risks and lower quality of life. *Objectives:* To evaluate the levels of adherence to anti-retroviral medicine (ARV) in clinical practice as well as to analyze associated factors. To evaluate conformity between self-reported adherence and plasmatic concentrations of ARV medicine in a subsample. *Methods:* A cross-sectional study, including non-institutionalized children and adolescents, ages from 1 to 20 years, who were assisted at the Infectology Institute Emilio Ribas / São Paulo. A structured questionnaire was used and, in one of the sub-groups, blood was collected for plasmatic dosages of Efavirenz. *Results:* Of the 262 study participants, 40,1% didn't not adhere to the ARVs, taking up to 89% of the prescribed doses for the interview day and for the three previous days. The factors which were linked to non-adherence after adjustment in the multiple logistics regression model were: difficulties in using ARVs due to forgetfulness, live with grandparents, difficulties with ARV treatment and as a protecting factor, participate in multiprofessional activities. As far as the Efavirenz there was a significant difference between the plasmatic concentrations of the groups with and without appropriate adherence. Using the plasmatic concentration of Efavirenz dosage as a reference, the self-reported adherence method had low sensibility and high specificity, and the conformity rates between the two methods were moderated (Kappa: 0, 41). *Conclusion:* The plasmatic concentrations dosages could be incorporate in the follow-up routine for adherence to Efavirenz. If we take in consideration the low adherence to ARVs, it will be important to establish follow-up strategies involving the modifiable factors associated to non-adherence. *Keywords:* children and adolescents, anti-retroviral medicine, adherence, plasmatic concentration.

ÍNDICE

1 – INTRODUÇÃO.....	1
2 – ADESÃO AO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL.....	6
2.1 - Mensuração da Adesão ao Tratamento.....	8
2.2 - Fatores que afetam a Adesão ao Tratamento.....	12
2.3 - Justificativa.....	15
3 – OBJETIVOS.....	16
4 – METODOLOGIA.....	17
4.1 - População de Estudo.....	17
4.2 - Delineamento do Estudo.....	17
4.3 - Seleção dos Sujeitos da Pesquisa.....	18
4.4 - Procedimentos gerais para coleta de dados e instrumentos utilizados.....	18
4.5 - Estudo piloto.....	19
4.6 - Variáveis de Estudo.....	19
4.7 - Preparação do Banco de Dados.....	21
4.8 - Dosagens plasmáticas dos ARVs.....	21
4.9 - Análise dos Dados.....	22
4.10 - Considerações sobre questões éticas da pesquisa.....	23
5 – RESULTADOS.....	25
5.1 – Caracterização da amostra.....	25
5.1.1 - Características sociodemográficas das crianças e adolescentes.....	25
5.1.2 – Características relacionadas ao tratamento e medicamentos ARVs.....	26
5.1.3 – Características dos responsáveis pelas crianças e adolescentes.....	30
5.1.4 – Características psicossociais das crianças e adolescentes.....	31
5.2 – Adesão ao tratamento anti-retroviral.....	31
5.2.1 - Características sociodemográficas das crianças e adolescentes.....	32
5.2.2 – Características do tratamento e dos medicamentos ARVs.....	34
5.2.3 – Características dos responsáveis pelas crianças e adolescentes.....	37
5.2.4 – Características psicossociais das crianças e adolescentes.....	39
5.3 – Análise Multivariável.....	41
5.4 – Concentrações plasmáticas.....	44
5.4.1 – Concordância entre concentração plasmática e adesão auto referida....	45

6 – DISCUSSÃO.....	47
6.1 – Adesão ao tratamento ARV.....	47
6.2 – Fatores associados à não adesão ao TARV.....	50
6.3 - Concentrações plasmáticas dos medicamentos Anti-retrovirais.....	54
6.3.1 – Concordância entre concentrações plasmáticas e adesão auto referida.....	55
6.4 – Limitações do estudo.....	58
7 – CONCLUSÕES.....	60
8 – REFERÊNCIAS.....	62
ANEXO 1 - Instrumentos para coleta de dados.....	75
Instrumento 1 – Entrevista Geral.....	75
Instrumento 2 – Entrevista Adesão.....	84
Instrumento 3 – Dosagens plasmáticas.....	88
ANEXO 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	89
ANEXO 3 – Comitês de Ética em pesquisa.....	95

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição das crianças e adolescentes atendidas no Hospital Dia e Ambulatório do IIER, segundo freqüência dos eventos adversos aos medicamentos ARVs, São Paulo, 2006.....	29
Tabela 2 – Distribuição da não adesão ao TARV, segundo características sociodemográficas das crianças e adolescentes atendidas no Hospital Dia e Ambulatório do IIER, São Paulo, 2006.....	33
Tabela 3 – Distribuição da não adesão ao TARV, segundo características relacionadas ao tratamento e medicamentos ARVs entre crianças e adolescentes atendidas no Hospital Dia e Ambulatório do IIER, São Paulo, 2006.....	35
Tabela 4 – Distribuição da não adesão ao TARV, segundo características relacionadas aos responsáveis pelas crianças e adolescentes atendidas no Hospital Dia e Ambulatório do IIER, São Paulo, 2006.....	38
Tabela 5 – Distribuição da não adesão, segundo características psicossociais dos responsáveis e das crianças e adolescentes atendidas no Hospital Dia e Ambulatório do IIER, São Paulo, 2006.....	40
Tabela 6 – Razões de Chances (ORs) ajustadas no modelo de regressão logística....	43
Tabela 7 – Fatores associados com a não adesão ao TARV entre as crianças e adolescentes não institucionalizadas, São Paulo, 2006.....	44
Tabela 8 – Comparação entre níveis plasmáticos e mensuração da não adesão auto-referida ao medicamento EFV, São Paulo, 2006.....	46
Tabela 9 – Comparação entre níveis plasmáticos de EFVe mensuração da não adesão auto-referida ao esquema de tratamento anti-retroviral, São Paulo, 2006.....	46

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico1 – Distribuição das crianças e adolescentes atendidas no Hospital Dia e Ambulatório do IIER, segundo proporção dos medicamentos ITRN prescritos, São Paulo, 2006.....	27
Gráfico 2 – Distribuição das crianças e adolescentes atendidas no Hospital Dia e Ambulatório do IIER, segundo proporção dos medicamentos ITRNN prescritos, São Paulo, 2006.....	27
Gráfico 3 – Distribuição das crianças e adolescentes atendidas no Hospital Dia e Ambulatório do IIER, segundo proporção dos medicamentos IP prescritos, São Paulo, 2006.....	28

1 - INTRODUÇÃO

Desde a sua descrição na década de 80, a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids), tem se apresentado como um agravo de grande impacto na saúde pública em todo o mundo. No Brasil, já foram notificados 433.067 casos até junho de 2006, dos quais 142.138 ocorreram entre mulheres. A razão de sexos diminuiu desde 1986, passando de 15,1 homens/mulher para 1,5 homens/mulher em 2005. De fato, embora no início da epidemia, os casos de Aids tenham se concentrado entre adultos do sexo masculino, no decorrer da década de 80 e 90, iniciou-se uma expansão da epidemia entre mulheres com conseqüente aumento do número de casos em crianças (Santos 1994; UNAIDS 2003; MS 2006a).

A transmissão vertical é a mais freqüente forma de contágio para crianças, podendo ocorrer intra-útero, no parto e periparto (75% dos casos) ou através do aleitamento materno que confere um risco adicional de 7 a 22% (MS 2004a). Anualmente, 750.000 crianças nascem infectadas no mundo e 2,5 milhões de menores de 15 anos vivem com HIV/AIDS (Clark 2002; UNICEF 2002; UNAIDS 2003).

O impacto desta epidemia entre crianças e adolescentes se faz sentir de diversas formas. Além das dificuldades impostas pela doença, a discriminação e estigmatização são potenciais obstáculos à sua integração na comunidade. Quando têm acesso à assistência médica, a necessidade de freqüentes visitas ao serviço de saúde interfere na rotina diária, dificultando a adesão ao tratamento. Além disso, a exposição constante a múltiplos medicamentos e o risco de seus efeitos colaterais pode resultar em alterações no seu desenvolvimento normal.

A morte precoce dos adultos expostos resultou no aumento do número de crianças órfãs. O fato de viverem em famílias atingidas pela Aids, impôs a estas crianças e adolescentes a convivência com a dor e isolamento pela perda dos pais e separação dos irmãos, comprometendo sua vida escolar, sua segurança e qualidade de vida (UNICEF 2002; UNICEF 2003). Embora no Brasil, a organização dos serviços de saúde e a disponibilidade de medicamentos tenham minimizado esta problemática (Stabinski e cols 2003), os efeitos da epidemia ainda se fazem sentir de forma expressiva.

Até junho de 2006, foram notificados 29.047 casos de Aids entre menores de 19 anos em nosso país. No mesmo período, ocorreram 16.071 casos de Aids entre menores de 13 anos, sendo que destes, 81,1 % são devidos à transmissão vertical.

A partir de 1996 foram implantadas no Brasil medidas para prevenção da transmissão perinatal que incluíram o uso dos ARV na gestação, parto e pelo recém-nato, a cesariana eletiva e a substituição do aleitamento materno, reduzindo significativamente o número de casos de Aids infantil (Connor e cols 1994; Marques e cols 2002). Em virtude da implantação dessas medidas, o número de casos nesta faixa etária vem diminuindo expressivamente. Em 1996 foram observados 1.091 casos enquanto que em 2005 este número caiu para 530, representando uma queda de 51,5% (MS 2006a).

Entretanto, em função da feminilização da epidemia a vigilância da transmissão vertical continua sendo prioridade, pois embora a incidência do HIV/AIDS tenha caído em vários segmentos, o mesmo não ocorreu entre mulheres heterossexuais, fato que mantém as crianças potencialmente sob risco.

Outros aspectos são de grande importância no manejo da Aids entre crianças e adolescentes, especialmente considerando-se as marcantes diferenças na evolução natural da infecção pelo HIV em relação aos adultos. Como em geral a transmissão vertical do HIV ocorre durante o desenvolvimento do sistema imune, os marcadores imunológicos e virológicos apresentam características específicas, sendo que a evolução clínica pode ser mais rápida e a carga viral mais alta (Resino e cols 2002).

Também deve ser considerado que as alterações nas células T são precedidas por disfunção humoral mais severa. A ativação policlonal das células B, determina hipergamaglobulinemia IgG e IgA com pobre resposta específica, resultando em infecções bacterianas recorrentes (Succi 2000). Assim, em cerca de 10 a 15% das crianças, observa-se imunodepressão precoce e piora clínica nos primeiros dois anos de vida, 50% a 70% apresentam evolução intermediária com sinais e sintomas leves nos 5 anos iniciais de vida, sendo também observado um padrão de progressão lenta, sem manifestações da doença até 8 anos de idade (MS 2004b).

Desta forma, destacamos a necessidade de otimização das condições de atendimento e acesso aos serviços, de acompanhamento do tratamento e do

oferecimento de uma estrutura de apoio aos responsáveis para que forneçam o suporte adequado às crianças afetadas, melhorando sua qualidade de vida.

Em relação ao tratamento Anti-retroviral, podemos ressaltar que a partir de 1996 com a introdução dos esquemas altamente potentes (Highly active anti-retroviral therapy- HAART) foram observados grandes benefícios para a terapêutica da infecção pelo HIV. Estes esquemas consistem no uso combinado de pelo menos três medicamentos sendo recomendado para terapia inicial o uso de dois medicamentos da classe dos Inibidores de Transcriptase Reversa Nucleosídios (ITRN) acrescido de um medicamento da classe dos Inibidores de Transcriptase Reversa não Nucleosídios (ITRNN). Também podem ser empregados regimes contendo três ITRN, especialmente em pacientes apresentando co-infectados com tuberculose. Os Inibidores de Protease (IP) seriam reservados para caso de falha terapêutica (Lee e cols 2001; MS 2006b).

Os ITRN são inibidores competitivos da transcriptase reversa viral, que impedem a síntese de DNA do HIV após ativação intracelular. Podem aumentar os riscos de disfunção mitocondrial por inibição da DNA polimerase mitocondrial, levando aos raros, mas graves efeitos adversos de prevalência desconhecida em crianças como acidose láctica, esteatose hepática, pancreatite, miopatia, cardiomiopatia e neuropatia periférica. Os ITRNN reduzem rapidamente a carga viral por meio da inibição não competitiva da atividade da DNA polimerase. Entretanto, podem estar relacionados a sintomas neurológicos como alterações do sono e de comportamento, aumento das transaminases, erupção cutânea, cefaléia, distúrbios gastrointestinais, além de alterar o metabolismo de outros medicamentos por interferência no citocromo P450 (NIH 2003).

Os IP, apesar de serem agentes antivirais potentes evitando a replicação viral em células infectadas aguda ou cronicamente, podem levar ao desenvolvimento de interações medicamentosas significantes e de efeitos adversos como a exacerbação de diabetes mellitus, a lipodistrofia e hiperlipidemias em crianças ou adultos, distúrbios gastrointestinais, cefaléias, pancreatites, anemia hemolítica, tontura, hiperbilirrubinemia, nefrolitíase, cetoacidose e mais raramente hipersensibilidade. A resistência aos medicamentos ARV é frequentemente

observada quando estes são utilizados em níveis sub-terapêuticos (NIH 2003; MS 2004b).

O emprego dos esquemas altamente potentes ou HAART em crianças tem mostrado efetividade semelhante àquela observada em adultos, em termos da diminuição das mortes por HIV. Entretanto, devido a diferenças na dinâmica viral nesta faixa etária, as taxas de resposta virológica são geralmente menores que as encontradas em adultos (Melvin 1997 e cols; Melvin 1999; Van Rossum e cols 2002a). A carga viral no diagnóstico é geralmente mais alta e a queda após o início da terapia mais lenta (King e cols 2003).

Alguns estudos indicam que somente 25 a 40% das crianças recebendo esquemas contendo IP, apresentaram carga viral abaixo dos limites de detecção, comparados com 43% a 75% dos adultos (Melvin 1999). Como o principal objetivo da terapêutica atual é reduzir a replicação viral retardando ou evitando a progressão da imunodeficiência (Phillips e cols 2001), este fato pode ter implicações para o estado de saúde e qualidade de vida destas crianças no futuro.

Além disso, o tratamento anti-retroviral nas crianças ocorre em um contexto de exposição prévia aos medicamentos usados pela mãe e de diferenças significativas nos parâmetros farmacocinéticos, obrigando um acompanhamento mais próximo dos resultados clínicos (NIH 2003).

Quanto ao conceito de sucesso terapêutico, valoriza-se a evolução percentual na contagem de linfócitos CD4, parâmetro mais estável em crianças, já que a redução da carga viral a nível não detectável, é menos comumente alcançada.

Os parâmetros laboratoriais de sucesso são a redução da carga viral superior a 1 log após 8 a 12 semanas de tratamento, elevação de 5 pontos percentuais na contagem de LT-CD4 para a categoria imunológica 3 ou elevação ou manutenção para os de categoria 1 ou 2. São também importantes parâmetros clínicos, o crescimento pôndero-estatural, o desenvolvimento neuropsicomotor e o controle das complicações clínicas da infecção (MS 2006b).

Assim, ao lado dos avanços na terapia ARV, o maior acesso a recursos diagnósticos e a melhor estruturação dos serviços, proporcionaram significativa queda na mortalidade e aumento da sobrevida (Clark 2002; Egger e cols 2002).

Deparamos-nos, portanto com uma nova realidade epidemiológica, no Brasil e em outros países (Gortmaker e cols 2001; Matida e cols 2004). Antes considerada uma doença severa de evolução rápida para óbito, o curso do HIV/ AIDS se modificou, de forma que numerosas crianças infectadas estão atingindo a adolescência e necessitando de atenção específica (Watson e Farley 1999; Van Dyke e cols 2002; Gibbs e cols 2003).

Esta condição de convivência prolongada com o tratamento tornou a abordagem clínico-terapêutica do HIV/AIDS mais complexa nos últimos anos. Novas questões ganharam destaque tais como o surgimento da resistência viral aos ARVs e a convivência com os efeitos adversos destes medicamentos. Além disso, a necessidade de alta e contínua adesão ao tratamento impõe-se como um objetivo que nem sempre é facilmente alcançado (Stephenson 2001; MS 2001; NIH 2003).

2 – A ADESÃO AO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL

Paralelamente ao aumento da sobrevida, a introdução da HAART resultou também melhorias na qualidade de vida, com redução das hospitalizações e das infecções oportunistas, tanto em adultos quanto em crianças (Clark 2002; Egger e cols 2002). Entretanto, para terapias com efetividade semelhantes, os ensaios clínicos demonstram o dobro das taxas de supressão viral daquelas encontradas em estudos observacionais. Estes dados são indicativos de que fatores controlados nos ensaios clínicos podem influenciar a adesão ao tratamento em condições reais de atendimento, prejudicando a sua (Lucas e cols 1999; Miller e Hays 2000; Ickovics e Meade 2002).

De fato, a não adesão interfere nos resultados esperados tornando inócuos recursos terapêuticos com grande potencial de eficácia, especialmente em condições crônicas que obrigam o uso prolongado ou contínuo de medicamentos (Moriski e Green 1986; Osterberg e Blaschke 2005).

As taxas de sobrevida diferem significativamente entre os pacientes aderentes à terapia (93,6%) e os não aderentes (77,8%) (Olalla e cols 2002). Também tem sido encontrada forte correlação entre o nível de adesão ao tratamento, a carga viral e o risco de progressão da doença (Bangsberg e cols 2001; Gross e cols 2001).

Monitorando a adesão no início do tratamento com Inibidores de Protease, Gross e cols (2002) obtiveram resultados mostrando que os pacientes que atingiram carga viral indetectável utilizaram 93% das doses prescritas enquanto que para aqueles que tomaram 70% das doses, este objetivo não foi alcançado. Além disso, um estudo utilizando a adesão auto referida (Knobel e cols 2002) demonstrou que a não adesão foi o único fator de risco significativo para falha virológica, após controle por outras variáveis como idade, sexo, carga viral na linha de base e CD4 abaixo de 200 células/ml.

Embora menos aparente e mais retardado que o efeito sobre a carga viral, alguns estudos indicam uma importante relação entre mudanças na contagem de células CD4 e adesão ao tratamento (Haubrich e cols 1999; Paterson e cols 2000).

Entretanto, não existe ainda concordância sobre os valores da adesão necessários para otimizar os resultados na prática clínica.

As medidas terapêuticas atuais buscam alcançar e manter o controle da carga viral de forma a evitar a progressão da doença e da imunodeficiência, além diminuir a emergência de cepas virais resistentes (Phillips e cols 2001). Contudo, o alcance destes objetivos depende um seguimento rigoroso do regime terapêutico, tendo sido demonstrado que altos níveis de adesão são necessários para manter a supressão viral, independentemente das diferenças metodológicas observadas na sua mensuração (Press e cols 2002).

Bangsberg e cols (2000) demonstraram que uma queda de 10% na adesão está associada à duplicação na carga viral. Neste estudo, a adesão foi um preditor mais forte de supressão viral que a resistência aos fármacos. Além disso, foi também observado que taxas de adesão aos IPs maiores que 95% são necessárias para atingir sucesso virológico, existindo relação linear entre supressão viral e adesão (Paterson e cols 2000). Entre adultos foi demonstrado (Sethi e cols 2003) elevado risco de resistência e de ausência da supressão viral na presença de taxas de adesão entre 70 e 89%, enquanto que com taxas maiores que 90% ou menores que 70%, este risco se mostrou significativamente menor, com tendência a uma curva de resposta em forma de sino.

Embora maior probabilidade de supressão viral e de redução da progressão da doença ocorra com níveis de adesão próximos do máximo, observou-se que esquemas terapêuticos mais potentes utilizados atualmente incluindo ITRNNs ou IPs associados ao Ritonavir como potencializador, podem proporcionar supressão viral, mesmo em presença de níveis moderados de adesão. Shuter e cols (2007) em estudo utilizando IP/Ritonavir obtiveram taxas médias de 75,0% de adesão entre os indivíduos que alcançaram ótima supressão virológica (menos que 75 cópias/ml). Outro estudo demonstrou que a carga viral da maioria dos pacientes tratados com ITRNN caiu a menos de 400 cópias/ml a níveis de adesão entre 54,0% e 100% (Bangsberg 2006). Não há ainda consenso sobre os exatos níveis de adesão necessários para estes novos esquemas, tanto para adultos quanto para crianças e adolescentes.

Também entre crianças foi verificada a relação entre adesão ao tratamento, resposta virológica e contagem de células CD4 (Watson e Farley 1999; Van Dyke e cols 2002; Gibb e cols 2003). Outro estudo realizado entre crianças com idade média

de 6,9 anos e com utilização anterior de HAART revelou correlação entre taxas de adesão acima de 80,0% e supressão viral ao final de seis meses de acompanhamento (Farley e cols 2003).

Entretanto a não adesão ao tratamento é comum entre crianças e adolescentes, podendo ser um dos maiores impedimentos para o sucesso do tratamento (Watson e Farley 1999; Reddington e cols 2000; Mellins 2004) dados especialmente demonstrados em estudos observacionais. Elise e cols (2005), em trabalho realizado entre crianças africanas com média de idade de 9,8 anos obtiveram taxas de adesão de 67,0%, observando ainda que o alcance de carga viral indetectável esteve associado a uma completa adesão.

De modo geral, os resultados provenientes de ensaios clínicos demonstram níveis de adesão de 70% (Van Dyke e cols 2002) e 74% (Gibb e cols 2003), valores maiores que aqueles encontrados em estudos observacionais, tais como 57% (Reddington e cols 2000) e 58% (Watson e Farley 1999). Este fato indica que em condições reais do atendimento de crianças e adolescentes que convivem com o HIV/Aids, se fazem presentes condicionantes sociais e individuais próprios desta faixa etária controlados em ensaios clínicos, fatores estes que podem dificultar ainda mais uma contínua adesão ao tratamento. Além disso, as rápidas e intensas transformações normais neste ciclo da vida, transformam a adesão ao tratamento em um processo dinâmico que deve ser monitorado sem deixar de levar em conta a individualidade e a continuidade para que seja atingida a meta de se proporcionar uma atenção integral à saúde.

2.1 - Mensuração da Adesão ao Tratamento

A adesão ao tratamento pode ser definida como a extensão pela qual uma pessoa cumpre a recomendação médica ao seguir uma dieta, modificar um estilo de vida ou tomar uma medicação (Haynes 1981).

Em relação à mensuração da adesão tratamento medicamentoso, não existe ainda um método padrão (Ickovics e Meisler 1997; Miller e Hays 2000; Olalla e cols 2002). São atualmente descritos métodos diretos e indiretos, que apresentam vantagens e desvantagens inerentes a cada um deles.

Os métodos diretos ou objetivos incluem a detecção de níveis plasmáticos ou a excreção urinária da medicação, de metabólitos ou de marcadores. Em relação a estes métodos, que em geral fornecerem resultados com boa reprodutibilidade, permanecem algumas questões como a sensibilidade e especificidade do teste ou ainda questões conceituais como o ponto de corte para definir pacientes aderentes ou não aderentes. Outro método objetivo é a monitorização eletrônica, executada através de dispositivos que registram a abertura dos frascos dos medicamentos. São métodos mais dispendiosos e de difícil aplicação na rotina de atendimento. Os métodos indiretos ou subjetivos abrangem a mensuração de resultados terapêuticos, a adesão estimada pelo médico, a entrevista com o paciente e a contagem de pílulas (Gordis 1981).

Adesão auto referida.

Método simples e de baixo custo baseado na entrevista com o paciente, mensura o número de doses perdidas nos dias, semanas ou meses anteriores à aferição. Permite ainda a investigação do não cumprimento de outros aspectos do tratamento, como horários, doses e erros em seguir restrições alimentares. As suas limitações incluem o possível viés de informação relativo à memória e resultados superestimados quando o paciente mimetiza correta adesão para atender às expectativas da equipe de saúde que o assiste (Ostrop e cols 2000; Olalla e cols 2002; Knobel e cols 2002).

Entretanto aqueles que cumprem a prescrição e aqueles que admitem a não adesão provavelmente não omitirão este fato. Assim, se o objetivo do estudo for identificar pacientes não aderentes, este método poderá ser adequado (Miller e Hays 2000; Gordis 1981). Apesar destas limitações, estudos realizados em adultos ou crianças utilizando diferentes instrumentos, sugerem que a adesão auto referida oferece informações importantes que explicam variações na resposta clínica, apresentando associação com métodos objetivos (Haubrich e cols 1999; Knobel e cols 2002; Walsh e cols 2002; Van Dyke e cols 2002).

Monitorização terapêutica ou mensuração dos níveis plasmáticos.

Este é um método objetivo que fornece inequívoca evidência de que o medicamento foi ingerido. Entretanto, exige controle da dose, do horário de ingestão e tempo para a coleta da amostra, não informando sobre adesão em longo prazo. Devem ser consideradas as variações farmacocinéticas individuais, interferência da interação medicamentosa e alimentar e da indução do metabolismo (Gordis 1981; Miller e Hays 2000).

Todavia, as concentrações plasmáticas apresentam boa correlação com a resposta virológica (Duong 2001; Van Rossum e cols 2002b; Hugen e cols 2002b; Liechty e cols 2004). Assim, sua mensuração pode contribuir para a elucidação de questões relativas à adesão, controle dos níveis tóxicos, manutenção das concentrações plasmáticas supressoras da replicação viral e como preditor de falhas no tratamento enquanto ainda há resposta satisfatória em termos de carga viral e contagem de linfócitos CD4, em adultos (Heeswijk 2002; Soldin 2004; Kappelhoff 2004) e também entre crianças (Van Rossum e cols 2002b; Fraaij 2004).

Uma única observação de baixos níveis plasmáticos depois do início da terapia ARV pode ser preditora de falha virológica e de falência imunológica. O poder preditivo deste teste aumenta quando são levadas em conta várias dosagens da concentração plasmática (Alexander e cols 2003).

Considerando que baixos níveis plasmáticos estão associados à falha virológica, a mensuração das concentrações plasmáticas de fármacos tem sido utilizada para detecção de pacientes não aderentes ao tratamento ARV, apresentando alta correlação com outros métodos objetivos e também com a adesão auto referida (Murri e cols 2000; Hugen e cols 2002a). Comparados à resposta virológica, níveis plasmáticos abaixo dos limites esperados representam um bom indicador de não adesão entre crianças (Van Rossum e cols 2002a). Mesmo a dosagem das concentrações plasmáticas em intervalos de tempo não pré-definidos em relação à tomada da medicação ARV, mostrou correlação com os padrões de adesão (Liechty 2004).

Quanto ao parâmetro farmacocinético utilizado, observa-se que embora a área sob a curva de concentração-tempo seja a medida de maior acurácia, sua análise

é invasiva e complexa (Fraaij 2004). A concentração mínima no ponto de equilíbrio obtida pela coleta no final do intervalo entre as doses, é uma medida mais viável tendo sido considerada um dos melhores preditores de resposta virológica (Heeswijk 2002; Soldin 2004). Para comparação com curvas populacionais, também tem sido utilizado o *Concentration Ratio Limits* (CORAL).

Contagem de pílulas

Com base na frequência e número de doses prescritas e dispensadas na farmácia, pode ser inferido que comprimidos restantes nas embalagens correspondem à quantidade não utilizada. Embora este método apresente maior concordância com a mensuração eletrônica, existe uma tendência a superestimar a adesão, possivelmente em função de doses retiradas e não tomadas, perdidas ou mesmo cedidos a outra pessoa (Gordis 1981; Miller e Hays 2000).

Monitorização eletrônica

Trata-se da utilização do MENS (Medication Event Monitoring System). São utilizados frascos especiais equipados com dispositivo eletrônico que registra o número de vezes em que o frasco é aberto. As informações são registradas eletronicamente e enviadas a um sistema de computação. Este método, utilizado em numerosos estudos (Miller e Hays 2000; Gross e cols 2001; Walsh e cols 2002), fornece informações adicionais como o horário e a data, sendo capaz de detectar a superestimativa da adesão auto referida, sendo mais sensível para a não adesão. Pode haver erros em caso de abertura dos frascos sem tomada do medicamento e de pacientes que retiram das embalagens as doses necessárias quando se deslocam da residência, subestimando os resultados.

Adesão estimada pelo médico ou outros profissionais envolvidos

Este método, embora facilmente aplicado na prática clínica, tende a superestimar a adesão, com possibilidade de falhar ao identificar pacientes não

aderentes. Estes tendem a demonstrar uso adequado dos medicamentos para atender às expectativas dos profissionais diretamente responsáveis pelo seu cuidado.

Registros da farmácia

Este método, que relaciona o não comparecimento à farmácia para retirada de medicamentos à baixa adesão, tem sido utilizado em vários estudos demonstrando inclusive correlação com resultados clínicos e óbito. É um método aceitável apenas em situações onde a distribuição de medicamentos é centralizada, além de apresentar ainda a deficiência de assumir que a medicação dispensada seria utilizada adequadamente (Miller e Hays 2000).

Recomenda-se geralmente, a utilização de mais de um método nos estudos sobre adesão aos ARVs, proporcionando menor margem de erro, já que diferentes medidas podem ser complementares entre si (Ickovics e Meisler 1997; Miller e Hays 2000).

2.2 - Fatores que afetam a Adesão ao Tratamento

Várias questões, isoladas ou associadas, formam o cenário da adesão ao tratamento da Aids. Destacam-se fatores como o risco de vida, o estigma relacionado à doença, o caráter crônico do tratamento, a presença de efeitos adversos e ainda a idade média menor que para a maioria dos tratamentos contínuos. Características do serviço de saúde e da estrutura familiar de apoio são também importantes no manejo desta síndrome, cujos esquemas de tratamento estão entre os mais complexos já prescritos por tempo indefinido (Mehta e cols 1997; Liu e cols 2001; Nieuwkerk e cols 2002; Knobel e cols 2002; Nemes e cols 2004; Osterberg e Blanchke 2005).

Entre crianças e adolescentes estas questões tornam-se centrais para o atendimento, sendo fundamental considerar a complexidade do contexto psicossocial próprio desta faixa etária. As atitudes em relação à doença ou ao tratamento podem interferir decisivamente (Tunala e cols 2000; Ickovics e Meade 2002).

Especialmente na adolescência, a adesão ao tratamento é fortemente influenciada pela falta de informações adequadas, pela negação ou medo da doença,

por problemas de auto-estima, pelo estilo de vida ou ainda pela maneira como é enfrentada a obrigatoriedade em tomar os medicamentos (NIH 2003).

O histórico de dependência química é também um agravante, principalmente entre adolescentes e usuários de drogas injetáveis (Ickovics e Meisler 1997; Jordan e cols 2000).

Em função da dependência de outras pessoas e de sua habilidade para a administração dos medicamentos, são também valorizados fatores relacionados ao cuidador, ao núcleo familiar e a relação destes com o paciente (Gibb e cols 2003). A culpa ou recusa da doença por parte do cuidador, são fatores que podem interferir no cuidado da criança ou adolescente. Reddington e cols (2000) encontraram proporções significativamente maiores de não adesão entre os cuidadores que referem maior preocupação com a privacidade e necessidade de apoio médico em casa.

Características sócio-demográficas como renda e a escolaridade, especialmente em regimes complexos, estão geralmente associadas à menor adesão. Tendo em vista a atual tendência da epidemia em atingir os estratos menos favorecidos da população, a avaliação destes fatores adquire importância crescente. Mesmo quando os medicamentos são fornecidos pelo sistema de saúde, podem surgir preocupações mais urgentes para a família como o transporte, alimentação (Mehta e cols 1997; Jordan e cols 2000; Lignani e Greco 2001; MS 2002).

Destacamos ainda o cuidado com a saúde de outros membros da família, já que ao contrário de outras patologias crônicas graves neste grupo etário, freqüentemente as crianças e adolescentes infectadas pelo HIV possuem pais que também convivem com HIV/Aids (Steele e Grauer 2003). Reforçando a importância das características relacionadas aos cuidadores, um estudo realizado com crianças de 3 a 13 anos de idade e seus responsáveis, revelou que uma comunicação deficiente entre crianças e cuidadores, presença de stress e baixa qualidade de vida destes últimos além de maior responsabilidade conferida às crianças em tomar seus medicamentos, são fatores correlacionados com a ocorrência de não adesão (Mellins 2004).

Deve-se ainda ressaltar que muitas crianças e adolescentes em uso de ARVs sofreram a perda dos pais e que conseqüentemente foram atingidos, em graus variados, pela perda do apoio familiar. Além disso, muitos são cuidados pelos avós,

que por sua vez, também necessitam direcionar recursos e tempo para a atenção com a própria saúde.

A preocupação com o sigilo sobre a condição da criança ou adolescente e a questão da revelação do diagnóstico são prioritárias no processo de atenção à saúde das crianças e adolescentes vivendo com o HIV/Aids (Seidl e cols 2005; Ayres e cols 2006; Marques e cols 2006). A decisão de não revelar o diagnóstico pode gerar barreiras para o tratamento como um todo, reduzir o suporte social e impactar negativamente a adesão aos ARVs (Reddington e cols 2000; Katko 2001; Van Rossum e cols 2002a; Gibb e cols 2003).

As características dos medicamentos envolvem fatores como a palatabilidade ou a inadequação das formulações farmacêuticas ao uso pediátrico. Destacam-se ainda as dificuldades com a adaptação às restrições alimentares recomendados para alguns fármacos, além da habilidade do cuidador em segui-las. A complexidade do regime terapêutico e o caráter contínuo do tratamento também são importantes (Mehta e cols 1997; Lignani e Greco 2001; NIH 2003; Gibb e cols 2003).

A convivência com os efeitos adversos pode trazer dificuldades adicionais para a aceitação dos ARVs e tem sido apontada como um dos principais preditores da não adesão (Wit e cols 1999; Mocroft e cols 2001; Ickvics e Meade 2002; Gibb e cols 2003). Para as crianças e adolescentes a relação entre adesão e os efeitos adversos ainda não está totalmente estabelecida. No entanto, tem se destacado a influência de efeitos adversos específicos como os distúrbios metabólicos e a lipodistrofia. Em função dos avanços terapêuticos atuais, observa-se um aumento do número de adolescentes em TARVs. Considerando-se a importância da imagem corporal nesta faixa etária, pode haver um prejuízo na adesão aos ARVs medicamentos (Amayda 2002; Leonad e Mccomsey 2003).

Todos estes fatores produzem um cenário que transformam a convivência com os esquemas medicamentosos em uma das prioridades no tratamento da Aids entre crianças e adolescestes e que evidenciam a necessidade de se estruturar os serviços de saúde para que lhes ofereçam adequado suporte individual e familiar.

2.3 - Justificativa

Para crianças e adolescentes, conviver com o HIV inclui vários desafios, entre os quais, a aceitação do tratamento, as alterações da rotina provocadas pela busca de recursos médicos e o uso crônico de esquemas terapêuticos complexos. Além disso, em função das características relativas à dinâmica viral, imunológica e de resposta ao tratamento, peculiares deste grupo etários, estudos conduzidos em pacientes adultos, não podem ser diretamente inferidos para crianças e adolescentes.

Tem-se demonstrado que em crianças, a adesão ao tratamento é um dos componentes centrais para o êxito do tratamento. Enquanto que em adultos a influência de diferentes níveis de adesão, sua relação com a perda da supressão viral, com o surgimento de resistência e com resultados terapêuticos está mais claramente definida, não é conhecido se esta relação pode ser extrapolada para crianças e adolescentes, indicando quais as taxas de adesão mínimas a serem toleradas ou quais aquelas que otimizam os resultados (Van Dyke e cols 2002; Sethi e cols 2003). Na realidade, o seguimento do tratamento anti-retroviral é um processo dinâmico que permanece como um desafio no qual múltiplos fatores estão envolvidos necessitando de melhor elucidação.

Este trabalho buscou estudar a adesão aos medicamentos ARV entre crianças e adolescentes, esperando contribuir para o melhor conhecimento dos fatores envolvidos e para o direcionamento de intervenções que busquem a melhoria da qualidade de vida das crianças e adolescentes que convivem com o HIV/AIDS. Para tanto, foram investigadas quais são os níveis de adesão obtidos na prática clínica entre crianças e adolescentes e quais são os fatores associados à não adesão, além de verificar a existência de relação entre adesão auto-referida e a concentração plasmática dos medicamentos anti-retrovirais.

3 - OBJETIVOS

a - Estimar os níveis da adesão aos medicamentos anti-retrovirais encontrados em condições da prática clínica.

b - Analisar a associação entre as características sociodemográficas e clínico-epidemiológicas do cuidador e da criança ou adolescente, e a adesão ao tratamento ARV.

c - Analisar características do tratamento, presença de eventos adversos e fatores referidos que dificultaram o uso de medicamentos, segundo a adesão ao tratamento ARV.

d - Avaliar a concordância entre adesão auto-referida e as concentrações plasmáticas dos medicamentos ARV, numa sub-amostra das crianças e adolescentes.

4 – METODOLOGIA

4.1 - População de Estudo

A população de estudo foi composta por crianças e adolescente portadoras do HIV/Aids, em tratamento anti-retroviral, matriculadas e acompanhadas no Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER).

O IIER é um dos hospitais de referência da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo para doenças infecciosas e parasitárias que atende especialmente a população da área metropolitana de São Paulo (SMS 2004).

Durante os anos de 2005 e 2006 foram realizados neste Instituto 143.910 atendimentos ambulatoriais e 46.090 atendimentos de pronto-socorro. Quanto às internações foram efetuadas um total de 5.336 internações de pacientes adultos. Destas, 3.059 foram devidas à Aids. Na faixa etária compreendida entre zero a 20 anos de idade, foram efetuadas 1.167 internações neste mesmo período, sendo que deste total 423 foram devidas à Aids (IIER 2007).

Além de assistência o IIER também atua nas áreas de ensino e pesquisa, com residência médica em infectologia credenciada pelo Ministério da Educação e Cultura. Recebe também grande número de estagiários em pediatria e infectologia provenientes de várias universidades ou serviços de saúde localizados em outros estados ou países.

4.2 - Delineamento do Estudo

Foi desenvolvido um estudo observacional, de corte transversal, incluído no projeto de pesquisa “Adesão ao tratamento anti-retroviral na infância e adolescência”, financiado pelo Programa Nacional de DST e Aids, Ministério da Saúde, conforme Chamada para seleção de pesquisas clínicas e clínico-epidemiológicas em DST/HIV/AIDS- 01/2005.

4.3 - Seleção dos Sujeitos da Pesquisa

Crêterios de inclusão

Foram incluídos no estudo crianças e adolescentes não institucionalizadas, portadoras do HIV/Aids, em tratamento com medicamentos ARVs, de ambos os sexos, com idade entre dois a 20 anos, atendidas no ambulatório e no Hospital Dia do IIER, independentemente do local de residência.

Crêterios de exclusão

Crianças e adolescentes cujos responsáveis não concordaram em participar do estudo, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido, ou que já estavam participando de outras pesquisas que envolvessem coleta de material biológico no período previsto para realiza o deste estudo.

4.4 - Procedimentos gerais para coleta de dados e instrumentos utilizados

Este estudo foi realizado no período de novembro de 2005 a dezembro de 2006. Foram convidadas a participar da pesquisa todas as crianças e/ou adolescentes previamente agendados para o hospital-dia ou para o ambulatório, atendidas pelas três equipes médicas pediátricas participantes e que satisfaziam os cr terios de inclusão.

Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos responsáveis que concordaram em participar do estudo e que pertenciam ao subgrupo, foram coletadas amostras de sangue total por pun o venosa com EDTA ( cido etilenediaminetetrac tico Becton-Dickinson, San Jose, CA, EUA). Os tubos foram centrifugados a 2000rpm por 20 minutos, para a separa o do plasma. Esta coleta foi realizada no dia agendado para a consulta no ambulatório ou para o atendimento no hospital-dia, evitando-se introduzir modifica es no procedimento habitual de atendimento das crianças e adolescentes.

A seguir, foi realizada a entrevista com o responsável pelas crianças ou com próprio adolescente, caso ele não necessitasse de apoio do responsável para se medicar. Para facilitar o reconhecimento dos medicamentos, foram utilizadas amostras das embalagens e respectivas formas farmacêuticas fornecidas pela farmácia do IIER. O instrumento para coleta de dados (Anexo 1) consistiu em um questionário estruturado objetivando a realização de entrevista, incluindo o Instrumento I, utilizado para a *entrevista geral*, contendo as informações referentes às condições sócio-econômicas e estrutura familiar, além das razões para não adesão. O Instrumento II registrou as informações sobre a *adesão ao tratamento*, adaptado dos instrumentos desenvolvidos pelo Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG), módulos para avaliação da adesão entre crianças e adolescentes (FSTRF 2003). O instrumento III foi utilizado para a obtenção de dados referentes às *dosagens plasmáticas* dos medicamentos ARVs.

Nesta pesquisa não foi possível realizar o controle do retorno das unidades posológicas, um dos métodos previstos para mensuração da adesão, em virtude da recusa dos responsáveis em trazerem para as consultas e entrevistas os frascos dos medicamentos vazios ou com o restante dos medicamentos ARVs.

4.5 - Estudo piloto

Foi desenvolvido um estudo piloto incluindo 13 crianças, com o objetivo de identificar imprecisões na formulação das questões do questionário, assim como a adequação dos métodos envolvidos na coleta das informações. Os casos que fizeram parte do estudo piloto não serão incluídos no estudo.

4.6 - Variáveis de Estudo

A variável dependente foi a **não-adesão** ao tratamento ARV definida segundo a proporção de doses perdidas no dia da entrevista e nos três anteriores.

Variáveis sociodemográficas e clínico-epidemiológicas

a) *Relativas à criança*: idade, sexo, cor da pele referida, escolaridade*, com quem reside, convivência com outro soropositivo, mãe biológica falecida, conhecimento do diagnóstico, pré-natal e profilaxia para transmissão vertical da mãe, quando a mãe ficou sabendo do diagnóstico, concentrações plasmáticas dos medicamentos ARV.

b) *Relativas ao cuidador*: escolaridade*, trabalhar tendo atividade formal, tipo de moradia e de residência, soropositividade, uso de ARV, histórico de uso de drogas ilícitas e etilismo.

*foi questionada a série do ensino fundamental ou médio cursada, com o objetivo de facilitar a compreensão da pergunta pelo entrevistado. Para a análise univariada foi agrupada conforme anos de estudo.

Variáveis relativas aos medicamentos e ao tratamento

Tipo de TARV, eventos adversos referidos ao TARV, conhecimento do nome dos medicamentos, quem administra os ARVs, dificuldade em usar os ARVs por esquecer-se de tomar, por problemas para ir retirar os medicamentos na farmácia, dificuldade com as formulações dos medicamentos, recusa por parte da criança ou adolescente, criança com algum outro problema de saúde, diferentes cuidadores da criança, atrapalhou sono ou refeição, dificuldades com o médico que atende, dificuldades com o hospital que atende, opinião sobre a importância dos medicamentos, participar de atividades multiprofissionais[&].

[&]a categoria fazer exercícios físicos regularmente foi agrupada a categoria não realizar atividade multiprofissional, já que se referiu apenas a brincar, jogar ou fazer aula de educação-física na escola.

Variáveis psicossociais

Criança ou adolescente sabe que tem o HIV, época em que a mãe tomou conhecimento da sua soropositividade, realização de exame pré-natal e profilaxia

pela mãe, dificuldade em usar ARVs por medo da revelação diagnóstica, dificuldade em lidar com o tratamento para HIV.

Também foram investigadas outras variáveis descritoras da adesão ao TARV, tais como, a perda de dose nas duas últimas semanas, a perda de doses por dois dias seguidos durante o esquema atual, seguir recomendações alimentares (*MS 2006*), seguir horários prescritos com variações menores que duas horas.

Quando pertinente, uma nova categorização das variáveis levou em conta a coerência conceitual e o nível de associação com o desfecho pelo teste de χ^2 e de seu valor de Odds Ratio.

4.7 - Preparação do Banco de Dados

O banco de dados foi digitado no software Epi-Data. Para análise dos dados utilizou-se o software Stata 8.0.

4.8 - Dosagens plasmáticas dos ARVs

Dentre a população de estudo, foi selecionado um subgrupo com o objetivo avaliar a concordância entre a adesão auto-referida e a concentração plasmáticas do medicamentos ARV Efavirenz (ITRNN).

Foram incluídos neste subgrupo as crianças e adolescentes que estavam fazendo uso do medicamento Efavirenz, escolhido para esta análise de acordo com os critérios de maior frequência de prescrição, factibilidade do método de dosagem.

O fármaco anti-retroviral presentes na amostra de plasma foi quantificado por meio de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), com detector UV-visível, fluorescência ou massa. Os padrões da curva de calibração e as amostras para controle de qualidade utilizados na validação do método foram obtidos adicionando-se o padrão de referência dos fármacos anti-retrovirais ao plasma “branco”.

O método foi desenvolvido conforme recomendado pela Resolução ANVISA RE 899/03 (MS 2003). As amostras foram analisadas paralelamente à curva de calibração, com no mínimo cinco pontos, e às amostras de controle de qualidade (em três concentrações e em triplicata).

As dosagens plasmáticas dos ARVs foram realizadas junto ao Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (USP).

4.9 - Análise dos Dados

A variável de desfecho utilizada para a análise da associação entre adesão e as características selecionadas, foi o indicador de não adesão, proporção de perda de doses no dia da entrevista e nos três dias anteriores, sendo considerado como ponto de corte para não adesão, ter tomado até 89% das doses prescritas para este período.

Primeiramente foi realizada a análise descritiva por meio das frequências relativas, absolutas e médias, utilizando os testes estatísticos adequados para cada tipo de variável.

Com a finalidade de estimar a associação com as variáveis de interesse, foram calculadas as razões de chances ou odds ratio (OR), não ajustados e ajustados, com os respectivos intervalos de 95% de confiança (CI 95%) pela análise univariável e multivariável, respectivamente. A análise multivariável foi efetuada por meio de regressão logística, sendo que a inclusão das variáveis levou em conta sua significância estatística ($p < 0,10$) e sua relevância biológica. A significância das variáveis no modelo foi avaliada pelo teste da razão de verossimilhança (RV).

O modelo multivariável final foi determinado pelo estratégia *stepwise forward selection*, sendo que para entrada no modelo foi observada a ordem decrescente da RV. A permanência das variáveis no modelo foi avaliada conforme critérios de modificações maiores ou iguais a 10% nas medidas de efeito odds ratio brutas e ajustadas pelas outras variáveis (Greenland 1989). Durante a modelagem, as variáveis foram avaliadas quanto à colinearidade, pelo teste de Spearman. Nas situações em que duas ou mais variáveis se mostraram colineares, foi feita a opção por aquela que guarda maior importância teórica e por apresentar o maior valor de RV.

Para análise de concordância entre adesão ao tratamento e as concentrações plasmáticas do medicamento anti-retroviral, foram tomados como parâmetros dois modos de aferição da adesão auto-referida:

- 1) Proporção de perda de doses para todo e esquema de tratamento ARV;
- 2) Proporção de perda de doses específica Efavirenz.

Foi também verificada a área sob a curva ROC (*receiver operator characteristic*), com a finalidade de verificar o balanço entre especificidade e sensibilidade. Esta área pode variar de 0,5 para um teste sem utilidade, até 1,0 para um teste perfeito, resumindo a acurácia de um teste.

Com este fim, foi utilizado o índice Kappa de Cohen, que quantifica a extensão na qual a concordância obtida excede o que seria esperado somente pelo acaso. O Kappa varia de -1 (ausência total de concordância) a 1 (concordância total), sendo que o valor nulo indica que a concordância foi a esperada pelo acaso. O índice foi interpretado conforme os critérios propostos (Gordis 1996), segundo os quais, Kappa maior que 0,75 representa uma excelente concordância, entre 0,40 e 0,75 representa concordância intermediária e abaixo de 0,40 indica pobre concordância. A acurácia foi mensurada por meio da sensibilidade e especificidade (Gordis 1996).

Na análise das concentrações plasmáticas, foram considerados como adequados para o medicamento Efavirenz os níveis plasmáticos acima da concentração mínima (Cmin) no estado de equilíbrio, diminuindo-se um desvio padrão (FDA 2007). Assim foi definido como ponto de corte a concentração de 761 ng/ml, conforme sugerido por Alexander e cols (2003).

4.10 - Considerações sobre questões éticas da pesquisa

Foi garantida a privacidade, a confidencialidade das informações e o anonimato dos pacientes, utilizando-se os dados exclusivamente para os propósitos desta pesquisa. Somente foram incluídos neste estudo pacientes cujos responsáveis tenham assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido geral ou específico para o sub-grupo, após explicação detalhada quanto à finalidade da pesquisa (anexo 2), tendo a garantia de que a recusa ao participar não resultaria em nenhum tipo de constrangimento ou alteração no seu atendimento.

Em todas as circunstâncias serão observadas as recomendações incluídas na Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996, Conselho Nacional de Saúde para a Pesquisa Científica em Seres Humanos.

A escolha de crianças e adolescentes como sujeitos da pesquisa foi feita em função da relevância do tema para esse grupo de pacientes, para os quais se pretende melhor elucidar a questão da utilização dos complexos regimes terapêuticos utilizados na AIDS, contribuindo para melhora da sobrevida destes pacientes. Como já referido anteriormente, estudos realizados com objetivos semelhantes em população adulta não permitem que resultados sejam diretamente extrapolados para crianças e adolescentes. Foram observadas condutas que evitem a revelação do diagnóstico quando não desejado pelos responsáveis. Quando foram observados problemas na utilização dos medicamentos, foi respeitada uma postura de não julgamento, informando-se a coordenação do Serviço.

O projeto foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (CEP-FSP), do Comitê de Ética em Pesquisa do IIER e do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (CEP-FSP) (anexo3).

5 - RESULTADOS

Durante o estudo, foram identificadas consecutivamente 415 crianças e adolescentes, atendidas no hospital-dia e no ambulatório do IIER. Dentre estas, foram excluídas 91 que residiam em casas de apoio, 28 que participavam de outras pesquisas, conforme os critérios de exclusão. Dentre a população elegível (296), 23 se recusaram a participar, 11 não completaram as informações sobre adesão, e duas foram transferidas para outro serviço de saúde. A amostra final foi composta por 262 crianças e/ou adolescentes.

Para a realização das dosagens plasmáticas do medicamentos ARV, um subgrupo composto por 95 (32%) crianças ou adolescentes foi eleito, conforme os critérios estabelecidos.

5.1 – Caracterização da amostra

5.1.1 - Características sociodemográficas das crianças e adolescentes.

A média de idade dos participantes do estudo foi de 9,89 anos (IC95% 9,48-10,3), sendo que 77,1% (IC95% 75,4-78,7%) deles pertencem à faixa etária compreendida entre 0 e 12 anos de idade.

Destas crianças e adolescentes, 53,8% são do sexo feminino, e conforme referido pelos responsáveis, 49,6% são brancas, 38,6 % são pardas e 11,8% são negras.

Para a análise univariável as categorias da variável cor foram reagrupadas em branco e não branco, já que não houve diferença significativa quanto à adesão ao tratamento entre elas.

Quanto à escolaridade, observou-se que 59,5% possuem de 0 a 4 anos de estudo, 30,5 % freqüentam a escola entre 5 a 8 anos, e que somente 9,9 % têm maior escolaridade com 9 a 11 anos de estudo.

Para mais da metade das crianças e adolescentes (50,4%), a mãe biológica é falecida. Em 2,3% dos casos esta informação é ignorada.

A maior parte das crianças e adolescentes reside com avós (27,1%). Entretanto, um número considerável (18,7%) reside com a família biológica completa (mãe e pai) que é a responsável por ela. Em 22,5% dos casos, os participantes do estudo moram com a mãe biológica, enquanto que em 8,4%, residem apenas com o pai. Em igual proporção, 11,5% respectivamente, residem com uma família adotiva ou com outros parentes que tomaram para si a responsabilidade de cuidar da criança ou adolescente sem, entretanto oficializar a adoção.

Na análise univariável, foram estabelecidas novas categorias conforme proporções de não adesão observadas, agregando-se residir com a família biológica completa, residir com família adotiva e com parentes que assumiram a responsabilidade pela criança ou adolescente. Esta foi a categoria de referência, comparada a residir somente com a mãe ou somente com o pai e residir com os avós, mantida também para a entrada no modelo de regressão logístico múltiplo.

Mais da metade (53,1%) das crianças e adolescentes convive com outra pessoa portadora do vírus HIV na família.

5.1.2 – Características relacionadas ao tratamento e aos medicamentos ARVs.

As proporções dos medicamentos ARVs pertencentes ao grupo farmacológico dos Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo ou nucleotídeo (ITRN) e dos Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo (ITRNN) são apresentadas no gráfico 1 e 2 respectivamente.

Os Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleotídeos (ITRNN) foram utilizados por 113 crianças e adolescentes (43,1% -IC95% 37,1 - 49,4), sendo que o Efavirenz foi prescrito para 37,4% (IC95% 31,5 – 43,6) do total.

Observamos que os Inibidores de Protease (gráfico 3) foram prescritos para 138 crianças e adolescentes (52,7% - IC95% 46,4 - 58,8). Nesta categoria, o ARVs mais freqüente foi o Lopinavir/ritonavir, utilizado por 72 crianças e adolescentes (27,5% - IC95% 22,2 – 33,3).

Gráfico 1 – Distribuição das crianças e adolescentes atendidas no Hospital Dia e Ambulatório do IIER, segundo proporção dos medicamentos ITRN prescritos, São Paulo, 2006.

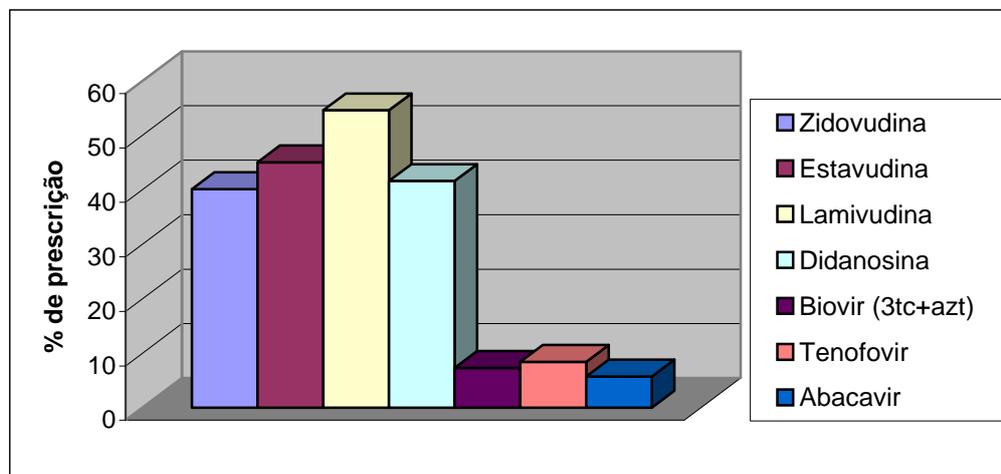


Gráfico 2 – Distribuição das crianças e adolescentes atendidas no Hospital Dia e Ambulatório do IIER, segundo proporção dos medicamentos ITRNN prescritos, São Paulo, 2006.

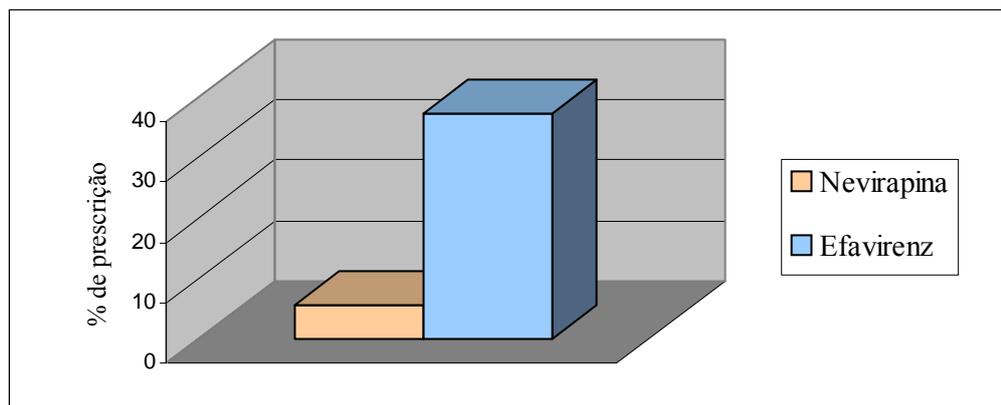
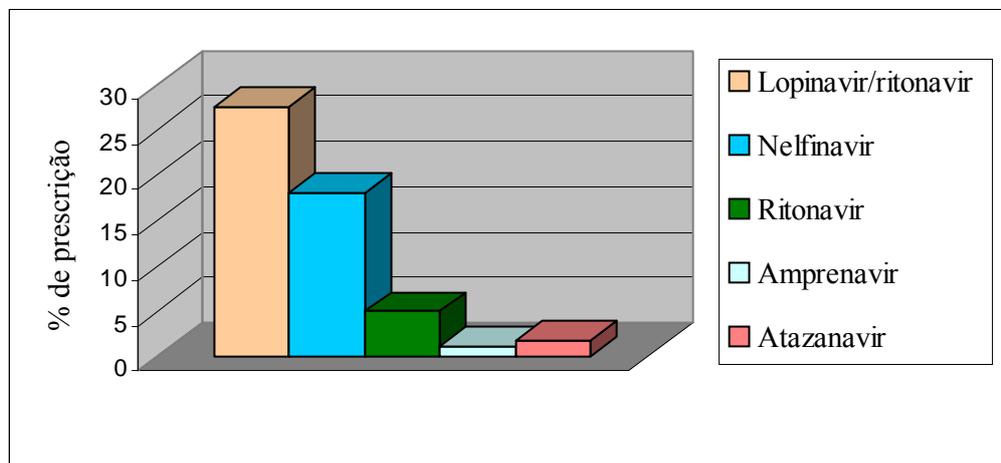


Gráfico 3 – Distribuição das crianças e adolescentes atendidas no Hospital Dia e Ambulatório do IIER, segundo proporção dos medicamentos IP prescritos, São Paulo, 2006.



Esquemas terapêuticos compostos por três medicamentos anti-retrovirais foram prescritos em 87,4% dos casos. Os esquemas duplos foram prescritos para 8,8% das crianças e adolescentes participantes do estudo enquanto que esquemas mais complexos contendo quatro medicamentos apareceram em somente 3,8% dos casos.

Quanto aos horários prescritos, 40,5% das crianças e adolescentes utilizaram ARVs administrados de 12/12 horas e também em dose única diária. A maioria (55,7%) tomava seus medicamentos com intervalos de 12/12 horas e uma pequena parte (3,8%) utilizou esquemas que incluíram três administrações diárias.

Vale destacar que mais da metade dos participantes do estudo conhece o nome dos medicamentos ARVs utilizados. Entretanto, uma parcela significativa (31,7%) não conhece, enquanto que 17,2% reconhecem o medicamento somente quando é apresentada ou descrita a forma farmacêutica.

Mais da metade (54,2%) das crianças e adolescentes dependem de adultos como a mãe, o pai, os pais adotivos ou parentes responsáveis pelo seu cuidado para tomar sua medicação. Entretanto 27,5% se medica sozinhos ou com alguma ajuda e 18,3% são medicados pelos avós.

Observou-se ainda que 28,6% das crianças e adolescentes ou seus responsáveis referiram algum tipo de evento adverso relacionado ao uso dos ARVs, sendo o mais comum, náuseas e vômitos, presentes em 9,9% dos casos (tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição das crianças e adolescentes atendidas no Hospital Dia e Ambulatório do IIER, segundo frequência dos eventos adversos aos medicamentos ARVs, São Paulo, 2006.

Eventos adversos	N	%
Náuseas e vômitos	26	9,92
Diarréia	17	6,49
Dores na barriga ou flatulência	15	5,73
Dores de cabeça	9	3,44
Problemas na pele	4	1,53
Tonturas ou problemas no sono	9	3,44
Outros problemas	14	5,34
Não relataram evento adverso	187	71,37
Total	262	100,00

Para os casos em que ainda havia dependência de adultos para uso dos medicamentos, questionou-se sobre as situações que tornam mais difícil o uso dos medicamentos ARVs. Um número expressivo (52,7%) relatou preocupação com a privacidade ou medo da revelação do diagnóstico. Para 32,2% dos casos, o esquecimento de dar ou de tomar os medicamentos foi a maior dificuldade. Problemas para ir até o serviço de farmácia retirar mais medicamentos, foram referidos por 24,3% da amostra. Além disso, cerca de dois terços (65,7%) relataram dificuldades com as formulações dos medicamentos, dentre os quais, 14,5% relatam ter dificuldades em tomar comprimidos ou cápsulas por serem muito grandes ou difíceis de engolir, 38,2% referem achar ruim o gosto dos ARVs líquidos e ainda, 7,3% afirmam ter problemas com ambos.

Vale destacar que 48,5% relataram dificuldades em administrar os ARV porque a criança ou o adolescente recusou-se a tomar, que em 20,5% dos casos, esta dificuldade ocorreu em função da presença de algum problema de saúde ou “mal-estar”. Foram ainda reladas dificuldades em dar a medicação porque atrapalhou o horário do sono ou das refeições (22,2%) muitas pessoas diferentes cuidam da criança. (13,8%).

Entre os participantes 94,1% referem pensar que os medicamentos são muito importantes para a criança ou adolescente.

Quando se perguntou sobre a existência de alguma dificuldade com o médico responsável, apenas para 5,7%, a resposta foi positiva. A mesma pergunta em relação ao hospital que atende, obteve somente 4,6% de afirmativas.

Em relação serviço de saúde e ao tratamento como um todo, 25,2% das crianças ou adolescentes dispõem de algum tipo de atendimento multiprofissional, como psicologia, fisioterapia ou acompanhamento nutricional.

5.1.3 – Características dos responsáveis pelas crianças e adolescentes.

Conforme informações referidas, 41,6% dos responsáveis são soropositivos. Em relação ao tratamento, 33,6% usam medicamentos ARVs.

Uma pequena parte dos responsáveis (7,6%) é analfabeta, sendo que a maioria frequentou a escola apenas por 1 a 4 anos (32,1%). Observou-se ainda que 29,0% dos casos têm entre 5 a 8 anos de estudo e que 31,3% estudaram por 9 ou mais.

Em relação à situação de emprego, 43,5% referiram não trabalhar fora, enquanto que 19,9% possuem atividade informal e 17,6% executam atividade formal (emprego regular ou com carteira profissional assinada). Um número menor (11,1%) refere estar desempregado e 8,0% são aposentados.

Quanto ao tipo de moradia verificou-se que quase a totalidade dos entrevistados morava em apartamentos ou casas (97,0%) e que somente uma pequena parte referiu morar em favelas, cortiços ou quitinetes. A maioria referiu possuir residência própria (69,0%), 17,0% referiu residir em imóvel alugado, 11,0% em casa cedida ou invadida e somente 3,0% em imóvel financiado.

Quando perguntados sobre uso de bebidas alcoólicas, 21,6% dos responsáveis referiram tê-lo feito alguma vez na vida. Apenas 6,2% dos responsáveis afirmaram já ter utilizado drogas ilícitas alguma vez na vida.

5.1.4 – Características psicossociais das crianças e adolescentes.

Menos da metade (45,0%) das crianças e adolescentes sabem que são portadores do vírus HIV. A pergunta sobre o conhecimento do diagnóstico foi feita aos responsáveis na ausência das crianças ou adolescentes, com a finalidade de se evitar revelação indesejada, a não ser quando o próprio sujeito da pesquisa já assumia totalmente a responsabilidade pelo seu tratamento. A informação sobre a idade da revelação do diagnóstico esteve disponível para 110 casos. Para estes casos a média de idade em que a criança ficou sabendo ser portadora do HIV foi de nove anos (IC95% 9 - 10).

Em relação às mães das crianças e adolescentes, foi referido por estes ou pelos responsáveis que 60,7% fez pré-natal, e que 71,4% amamentaram seu filho(a).

Além disso, é importante destacar que apenas 5,0% das mães submeteram-se à profilaxia para transmissão vertical e que 67,6% delas ficaram conhecendo sua soropositividade somente depois do nascimento da criança ou do adolescente, enquanto que somente 10,3% possuíam conhecimento antes da gravidez. Verificou-se também que 10,3% das mães souberam durante a gestação ou parto e que, em 11,8% dos casos, esta informação era ignorada.

5.2 – Adesão ao tratamento anti-retroviral

A não adesão ao tratamento foi observada em 105 crianças e adolescentes (40,1% - IC95% = 34,1 – 46,3), que tomaram até 89% das doses no dia da entrevista e nos três anteriores conforme o critério adotado como ponto de corte deste indicador. Entretanto, 157, (59,9% - IC95% = 53,7 - 65,9), utilizaram 90 a 100% das doses prescritas no período, demonstrando adesão adequada segundo o critério estabelecido.

Já em relação à descrição da não adesão ao TARV para períodos mais amplos, observou-se que 48,1% (IC95% = 41,9 – 54,3), perderam alguma dose nas duas últimas semanas e que 36,3% (IC95% = 30,4 – 40,4), deixaram de tomar seus medicamentos ARVs por dois dias seguidos em algum momento do tratamento com o esquema atual.

Observou-se ainda que 53,4% (IC95% = 44,2 – 59,6) não seguiram as recomendações alimentares e 29,8% (IC95% = 64,3 – 75,7) tiveram variações superiores há duas horas nos horários corretos de tomar a medicação, enquanto que apenas 11,5% (IC95% = 7,9 – 15,9) não utilizaram as doses adequadas conforme a prescrição.

De acordo com o indicador perda de doses no dia da entrevista e nos três anteriores, as proporções de não adesão ao TARV segundo as variáveis de interesse, foram estimadas pelo cálculo das razões de probabilidade ou odds ratio (OR).

5.2.1 - Características sociodemográficas das crianças e adolescentes.

A relação entre a não adesão e algumas características sociodemográficas das crianças e adolescentes encontram-se descritas na tabela 2.

Foi observada maior proporção (45,0%) de não adesão entre os participantes do estudo que tinham 13 anos ou mais. Entretanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa. Quanto ao sexo e cor e escolaridade, também não foram observadas diferenças significantes para as proporções de não adesão. Vale observar que entre as crianças e adolescentes com maior escolaridade a não adesão foi maior (50,0%).

A não adesão ocorreu em quase a metade (47,1%) das crianças e adolescentes que perderam a mãe, enquanto que para aqueles que não são órfãos, a não adesão caiu para 32,6%, sendo que a estimativa de *odds ratio* (OR) para esta associação mostrou significância estatística.

Quanto à questão de com quem a criança ou adolescente reside, verifica-se que, ao compararmos as proporções de participantes que moram com avós com as proporções daqueles que estão incluídos na categoria de referência, ou seja, que residem com a família biológica completa, com a família adotiva ou com parentes que são responsáveis por eles sem a adoção formal, a estimativa de *odds ratio* (OR) é significativa para não adesão.

Os participantes que convivem com outra pessoa soropositiva tem menores taxas de não adesão (37,4%), embora esta associação não tenha sido estatisticamente significativa ($p=0,349$).

Tabela 2 – Distribuição da não adesão ao TARV, segundo características sociodemográficas das crianças e adolescentes atendidas no Hospital Dia e Ambulatório do IIER, São Paulo, 2006.

Características	Não adesão*					
	Total	n	%	OR	IC 95%	p
Idade						
0 a 12 anos*	202	78	38,6	1,00		
13 anos e mais	60	27	45,0	1,30	0,72-2,33	0,377
<i>RV = 0,78</i>						
Sexo						
Masculino	121	51	42,2	1,00		
Feminino	141	54	38,3	0,85	0,52-1,40	0,526
<i>RV = 0,40</i>						
Cor						
Branco	130	56	43,1	1,00		
Não branco	132	49	37,1	0,78	0,47-1,28	0,325
<i>RV = 0,97</i>						
Escolaridade da criança						
0 a 4 anos	156	59	37,8	1,00		
5 a 8 anos	80	33	41,3	1,15	0,66-2,00	
9 a 11 anos	26	13	50,0	1,64	0,71-3,81	0,491
<i>RV = 1,42</i>						
Órfão materno #						
Não	124	40	32,3	1,00		
Sim	132	63	47,7	1,92	1,15-3,19	0,011
<i>RV = 6,40</i>						
Com quem reside						
Família biológ/adotiva/parentes	109	34	31,2	1,00		
Somente mãe/pai	82	33	40,2	1,49	0,82-2,71	
Avós	71	38	53,5	2,54	1,37-4,71	0,012
<i>RV = 8,91</i>						
Convivência com soropositivo						
Não	123	53	43,1	1,00		
Sim	139	52	37,4	0,79	0,48-1,30	0,349
<i>RV = 0,88</i>						

*Tomar até 89% das doses prescritas para o dia da entrevista e três anteriores.

Informação não disponível para seis participantes do estudo

5.2.2 – Características do tratamento e dos medicamentos ARVs

Para aqueles que utilizam esquemas de tratamento que contém medicamentos de administração em dose única diária, a perda de doses é menor quando comparados a outros tipos de esquemas de horário. Contudo, esta associação não foi estatisticamente significante ($p= 0,372$) (tabela 3).

Também não foi demonstrada associação com significância estatística quanto à classe farmacológica dos ARVs usados, ou ainda quanto à variável saber o nome dos medicamentos prescritos, apesar da ocorrência de menor não adesão entre aqueles que reconhecem a forma farmacêutica dos ARVs prescritos ($p= 0,221$).

Entre as crianças e adolescentes que assumem sozinhos a responsabilidade tomar seus ARVs, ou que contam apenas com alguma ajuda, verificou-se maiores taxas de não adesão, embora a estimativa de *odds ratio* (OR) desta associação não tenha alcançado significância estatística. Entretanto quando comparados à categoria de referência, aqueles que são medicados pelos avós apresentam maiores taxas de não adesão (54,2%). A estimativa de *odds ratio* (OR) para não adesão foi estatisticamente significativa para a categoria ser medicada pelos avós.

A maior não adesão entre aqueles que referem algum tipo de evento adverso aos ARVs, não apresentou significância estatística ($p> 0,005$). O mesmo foi observado para os efeitos adversos mais comumente referidos, ou seja, náuseas ou vômitos, diarreia e dores na barriga ou flatulência.

Quando questionou-se sobre a presença de situações que podem dificultar o uso correto dos medicamentos ARVs, observamos que sempre ocorreram maiores proporções de não adesão entre aqueles que responderam afirmativamente. Associação estatisticamente significante foi encontrada para a variável dificuldade em tomar os medicamentos por esquecimento ($p = 0,001$) e entre aqueles que deixaram de tomar os medicamentos porque muitas pessoas diferentes cuidam da criança ($p=0,027$).

Vale ainda destacar que entre as crianças e adolescentes que recebem algum tipo de atendimento multiprofissional, tais como, acompanhamento de psicologia, nutrição ou fisioterapia, foram observadas menores proporções de não adesão ($p=0,014$).

Tabela 3 – Distribuição da não adesão ao TARV, segundo características relacionadas ao tratamento e medicamentos ARVs entre crianças e adolescentes atendidas no Hospital Dia e Ambulatório do IIER, São Paulo, 2006.

Características	Não adesão*					
	Total	n	%	OR	IC 95%	p
Quantas vezes/dia toma ARVs						
Regimes com ARV 24/24 hs	108	39	36,1	1,00		
Outros	154	66	42,9	1,33	0,80-2,20	0,272
<i>RV = 1,21</i>						
Uso de IP						
Sim	138	53	38,4	1,00		
Não	124	52	41,9	1,16	0,71-1,90	0,561
<i>RV = 0,34</i>						
Uso de ITRNN						
Sim	113	43	38,1	1,00		
Não	149	62	41,6	1,16	0,70-1,92	0,561
<i>RV = 0,35</i>						
Conhece o nome dos ARVs						
Sim	134	56	41,8	1,00		
Não	83	36	43,4	1,07	0,61-1,86	
Reconhece forma farmacêutica	45	13	28,9	0,57	0,27-1,18	0,225
<i>RV = 2,98</i>						
Administração da medicação						
Adulto responsável	142	46	32,4	1,00		
Toma sozinho/alguma ajuda	72	33	45,8	1,77	0,99-3,16	
Medicado por avós	48	26	54,2	2,47	1,27-4,81	0,015
<i>RV = 8,43</i>						
Referiu evento adverso						
Não	187	71	38,0	1,00		
Sim	75	34	45,3	1,35	0,79-2,34	0,272
<i>RV = 1,20</i>						
Apresentou náuseas e vômitos referidos						
Não	236	81	37,9	1,00		
Sim	26	14	53,8	1,86	0,82-4,20	0,135
<i>RV = 2,23</i>						
Apresentou diarreia referida						
Não	245	97	39,6	1,00		
Sim	17	8	47,1	1,36	0,51-3,63	0,546
<i>RV = 0,36</i>						
Apresentou dor de barriga ou flatulência referidas						
Não	247	96	38,9	1,00		
Sim	15	9	60,0	2,36	0,81-6,84	0,109
<i>RV = 2,56</i>						
Dificuldade em usar ARVs por esquecer de tomar #						
Não	162	91	38,6	1,00		
Sim	77	42	54,6	2,61	1,50-4,56	0,001
<i>RV = 11,55</i>						

Dificuldade por problemas para retirar ARVs na farmácia #							
Não	181	68	37,6	1,00			
Sim	58	25	43,1	1,26	0,69-2,30	0,454	
<i>RV = 0,56</i>							
Dificuldades com as formulações #							
Não	82	33	40,2	1,00			
Comps/cápsulas grandes	38	13	34,2	0,77	0,34-1,73		
Líquidos com gosto ruins	100	37	37,0	0,87	0,48-1,59		
Ambos	19	10	52,6	1,65	0,60-4,54	0,772	
<i>RV = 0,08</i>							
Dificuldade porque recusou #							
Não	123	42	34,2	1,00			
Sim	116	51	44,0	1,51	0,90-2,55	0,120	
<i>RV = 2,42</i>							
Dificuldade porque não estava se sentindo bem #							
Não	190	73	38,4	1,00			
Sim	49	20	40,8	1,11	0,58-2,10	0,759	
<i>RV = 0,09</i>							
Dificuldade por atrapalhar sono ou refeição #							
Não	186	75	40,3	1,00			
Sim	53	18	33,9	0,76	0,40-1,44	0,399	
<i>RV = 0,71</i>							
Dificuldade porque pessoas diferentes cuidam #							
Não	206	75	36,4	1,00			
Sim	33	18	54,6	2,09	0,99-4,40	0,050	
<i>RV = 3,84</i>							
Dificuldades com o médico #							
Sim	15	4	26,7	1,00			
Não	224	89	39,7	1,81	0,56-5,87	0,303	
<i>RV = 1,06</i>							
Dificuldades com o hospital #							
Sim	11	2	18,2	1,00	0,63-14,1		
Não	228	91	39,9	2,99		0,128	
<i>RV = 2,31</i>							
Opinião sobre a importância dos medicamentos							
São muito importantes	224	87	38,8	1,00			
Não ou mais ou menos importantes	14	6	42,9	1,18	0,39-3,52	0,776	
<i>RV = 0,09</i>							
Faz alguma atividade multiprofissional**							
Não	200	88	44,0	1,00			
Sim	62	17	27,4	0,48	0,26-0,90	0,013	
<i>RV = 6,23</i>							

* Tomar até 89% das doses prescritas para o dia da entrevista e três anteriores

**Recebe atendimento de psicologia, fisioterapia ou nutrição.

Informação não disponível para 23 participantes do estudo.

5.2.3 – Características dos responsáveis pelas crianças e adolescentes

A proporção não adesão e sua relação com características atribuídas aos responsáveis pelas crianças e adolescentes, encontra-se descrita na tabela 4.

O fato de o responsável ser soropositivo ou usar ARVs, não apresentou associação estatisticamente significativa com a proporção de doses perdidas ($p>0,05$).

Quanto à escolaridade do responsável, observa-se uma menor proporção de não adesão entre os participantes do estudo quando os responsáveis tiveram 9 anos ou mais de estudo. Esta proporção aumentou para as demais faixas etárias, alcançando 60% entre os analfabetos ($p=0,045$). A estimativa de *odds ratio* (OR) para não adesão foram estatisticamente significante para as categorias 5 a 8 anos de escolaridade e para a categoria analfabetos.

Em relação à situação de trabalho do responsável, foi tomada como categoria de referência ter emprego formal. Verificou-se menor proporção de não adesão nesta categoria enquanto que proporções bem maiores foram observadas entre aqueles que têm uma atividade informal ou que referem situação de desemprego ou aposentadoria. Entre os últimos, a estimativa de *odds ratio* (OR), mostrou significância estatística

Embora tenham sido encontradas maiores proporções de não adesão entre as crianças e adolescentes cujos responsáveis referem histórico de uso de bebidas alcoólicas ou drogas ilícitas, esta associação não mostrou significância estatística, nem para bebidas alcoólicas ($p=0,822$) e nem para o uso de drogas ($p=0,068$).

Tabela 4 – Distribuição da não adesão ao TARV, segundo características relacionadas aos responsáveis pelas crianças e adolescentes atendidas no Hospital Dia e Ambulatório do IIER, São Paulo, 2006.

Características	Não adesão*				
	Total	n	%	OR	IC 95%
O responsável é soropositivo?					
Não	156	63	40,4	1,00	
Sim	106	42	39,6	0,97	0,57-1,57 0,861
<i>RV = 0,03</i>					
O responsável uso ARVs?					
Não	174	69	39,7	1,00	
Sim	88	36	40,9	1,05	0,62-1,78 0,845
<i>RV = 0,04</i>					
Escolaridade do responsável					
9 anos e mais	82	24	29,3	1,00	
5 a 8 anos	76	34	44,7	1,95	1,01-
1 a 4 anos	84	35	41,7	1,73	0,91-3,29
Analfabeto	20	12	60,0	3,63	1,32-9,98 0,043
<i>RV = 8,14</i>					
O responsável trabalha fora					
Sim, tem atividade formal.	46	13	28,3	1,00	
Não	114	45	39,5	1,66	0,79-3,48
Atividade informal	52	22	42,3	1,86	0,80-4,34
Desempregado/aposentado	50	25	50,0	2,54	1,09-5,93 0,177
<i>RV = 4,93</i>					
Tipo de residência					
Possui residência própria	180	75	42,0	1,00	
Residência financiada	8	3	37,5	0,84	0,19-3,64
Residência alugada	44	13	29,6	0,59	0,29-1,20
Residência cedida/invadida	29	14	48,3	1,31	0,60-2,88 0,374
<i>RV = 3,12</i>					
Tipo de moradia					
Apartamentos/casas	254	101	39,8	1,00	
Favelas/cortiço/quitinete	8	4	50,0	1,51	0,37-6,22 0,56
<i>RV = 0,33</i>					
O responsável usou bebidas alcoólicas					
Não	203	80	39,4	1,00	
Sim	56	23	41,1	1,07	0,59-1,96 0,452
<i>RV = 0,05</i>					
O responsável usou drogas alguma vez na vida^{&}					
Não	243	94	38,7	1,00	
Sim	16	10	62,5	2,64	0,93-7,51 0,060
<i>RV = 3,46</i>					

*Tomar até 89% das doses prescritas para o dia da entrevista e três anteriores.

[&] Informação não disponível para 3 participantes do estudo.

5.2.4 – Características psicossociais das crianças e adolescentes

A tabela 5 mostra a distribuição da não adesão entre as crianças e adolescentes, segundo algumas características psicossociais.

A diferença entre as proporções de não adesão entre as crianças e adolescentes que conhecem ou não sua soropositividade, não alcançou significância estatística.

Também não alcançaram significância estatística, as variáveis pré-natal materno ou amamentação do filho(a) ($p > 0,05$).

Quando comparada a não adesão entre os participantes do estudo cujas mães já conheciam sua soropositividade antes da gravidez (categoria de referência), com aqueles cujas mães descobriram somente após o nascimento desta criança ou adolescentes, observou-se que a estimativa de *odds ratio* (OR) obteve significância estatística.

Foram observadas maiores proporções de não adesão para as crianças e adolescentes cujos responsáveis referiram ter tido dificuldades em usar os medicamentos ARVs por medo da revelação diagnóstica indesejada. A estimativa de *odds ratio* (OR) deixou de tomar por medo da revelação diagnóstica foi estatisticamente significativa.

Para aqueles que declararam dificuldades em lidar com o tratamento para o HIV, foram observadas maiores proporções de não adesão ao tratamento, sendo que a estimativa de *odds ratio* (OR) para esta associação alcançou significância estatística para a categoria “muito difícil”.

Tabela 5 – Distribuição da não adesão, segundo características psicossociais dos responsáveis e das crianças e adolescentes atendidas no Hospital Dia e Ambulatório do IIER, São Paulo, 2006.

Características	Não adesão*					
	Total	n	%	OR	IC 95%	P
Sabe que tem o HIV?						
Não	144	56	38,9	1,00		
Sim	118	49	41,5	1,12	0,67-1,83	0,665
<i>RV = 0,19</i>						
Mãe ficou sabendo que tinha HIV[@]						
Antes da gravidez	27	6	22,2	1,00		
Na gestação e parto	27	13	48,2	3,25	0,99-10,58	
Depois do nascimento	177	78	44,1	2,76	1,06-7,16	0,067
<i>RV = 5,41</i>						
A mãe fez pré-natal? ⁺						
Não	59	23	39,0	1,00		
Sim	159	66	41,5	1,11	0,60-2,05	0,736
<i>RV = 0,11</i>						
A mãe fez profilaxia p/ Hiv? ⁺						
Não	205	87	42,4	1,00		
Sim	13	5	38,5	1,18	0,37-3,73	0,777
<i>RV = 0,08</i>						
Dificuldade por medo da revelação diagnóstica [#]						
Não	113	40	35,4	1,00		
Sim, mas tomou	116	46	39,7	1,20	0,70-2,05	
Sim e deixou de tomar	10	7	70,0	4,26	1,04-17,37	0,102
<i>RV = 4,57</i>						
Acha difícil lidar com o tratamento						
Não	130	45	36,4	1,00		
Difícil	83	33	39,8	1,24	0,71-2,20	
Muito difícil	26	15	57,7	2,57	1,09-6,07	0,092
<i>RV = 4,78</i>						

*Tomar até 89% das doses prescritas para o dia da entrevista e três anteriores

[#] Informação não disponível para 23 participantes do estudo

^{..} Informação não disponível para 27 participantes do estudo

[@] Informação não disponível para 31 participantes do estudo

⁺ Informação não disponível para 44 participantes do estudo

5.3 – Análise Multivariável

O modelo inicial foi construído a partir de duas importantes variáveis, a variável *esquecer-se de tomar os medicamentos* (LR $\chi^2= 11,55$; $p=0,0007$) e a variável *com quem reside* (LR $\chi^2= 8,91$; $p=0,0116$). A presença da variável *com quem reside* ajustou significativamente a estimativa de OR da variável *esquece* que passou a ser 2,95 (IC95%=1,66-5,27). Quanto à variável *com que reside*, observou-se que a categoria *reside somente com a mãe ou com o pai*, também sofreu ajuste, enquanto que a categoria *reside com os avós*, não foi alterada significativamente (tabela 6).

A seguir foi testada a variável *administração da medicação*. As estimativas de OR das duas categorias desta variável perderam significância estatística ao entrar no modelo. Além disso, identificou-se colinearidade com a variável *com quem reside*. Assim a variável *administração da medicação* foi excluída do modelo múltiplo.

A seguir, foi introduzida no modelo a variável *escolaridade do responsável*. A categoria ser analfabeto perde sua significância estatística, enquanto que a estimativa de OR da categoria ter 5 a 8 anos de escolaridade sofre alteração importante, permanecendo significativa.

Quando a variável *ser órfão* foi incorporada ao modelo, perdeu a significância estatística, assim como a variável *com quem reside*. Em função da colinearidade entre ambas, não puderam permanecer conjuntamente no modelo, sendo excluída a variável *ser órfão*.

A estimativa de OR da próxima variável a ser testada foi fazer *alguma atividade multiprofissional*. Esta sofreu ajuste pelas outras variáveis presentes no modelo, mas manteve valores limítrofes de p e de IC95%. Optou-se por mantê-la no modelo multivariável devido a sua relevância como fator relacionado ao serviço de saúde.

Ao adicionar a variável *quando a mãe ficou sabendo que tinha HIV* ao modelo, verificamos que sua categoria *ficou sabendo na gestação ou parto*, perdeu sua significância estatística. Além disso, as outras variáveis presentes no modelo não

sofreram ajustes importantes e, portanto *quando a mãe ficou sabendo que tinha HIV*, foi excluída do modelo.

A variável *emprego* apresentou colinearidade com escolaridade do responsável indicando mesmo significado e, portanto não entrou no modelo.

Ao ser adicionada ao modelo, a variável *dificuldade em lidar com o tratamento* foi ajustada pelas outras variáveis do modelo, sendo que sua categoria *achar muito difícil lidar com tratamento* ganhou significância. A variável *realizar atividade multiprofissional* volta a ser significativa (OR 0,49 IC95% 0,25-0,97). Ser analfabeto e ter escolaridade entre 5 a 8 anos de estudo perderam sua significância estatística sendo retirada do modelo. Ressaltamos ainda que a maioria dos analfabetos (55%) eram os avós.

A variável *dificuldade por medo da revelação* perdeu a significância sendo excluída do modelo, enquanto a variável *dificuldade porque muitas pessoas cuidam da criança* apresentou colinearidade com a variável *dificuldade em lidar com o tratamento*.

A variável *usar droga alguma vez na vida* não alterou significativamente as variáveis presentes no modelo, mantendo-se não significativa. O mesmo ocorreu para as variáveis *apresentar dor de barriga e recusar*. *Esta última além disso, mostrou associação significativa com a variável lidar com o tratamento.*

Tabela 6 – Razões de Chances (ORs) ajustadas no modelo de regressão logística ,conforme não adesão ao tratamento

Variáveis	Análise univariada	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo final
Dificuldades por esquecer					
Não	1,00				
Sim	2,61 ^a	2,95	3,14 a	3,24 a	3,22 a
Com quem reside					
Família biológica/adotiva/parentes	1,00				
Somente mãe/pai	1,49 b	1,29 b	1,22 b	1,17 b	1,05 b
Avós	2,54 a	2,69 a	2,34 a	2,21 a	2,28 a
Escolaridade do responsável					
9 anos e mais	1,00				
5 a 8 anos	1,95 a		2,24 a	2,18 a	2,07 b
1 a 4 anos	1,73 b		1,57 b	1,96 b	1,62 b
Analfabeto	3,63 a		1,95 b	2,11 b	1,71 b
Atividade multiprofissional					
Não	1,00				
Sim	0,47 a			0,51 a	0,49 a
Dificuldade em lidar com o tratamento					
Não	1,00				
Difícil	1,24 b				1,26 b
Muito difícil	2,57 a				2,65 a

^a IC95% com significância estatística

^b IC95% sem significância estatística

Conforme modelo de regressão logística múltipla, foram identificados os fatores associados à não adesão apresentadas na tabela 7.

Tabela 7 – Fatores associados com a não adesão ao TARV entre as crianças e adolescentes não institucionalizadas, São Paulo, 2006.

Características	OR bruto	OR IC 95%	OR ajustado**	OR IC 95%	P
Dificuldade em usar ARVs por esquecer de tomar	2,61	1,50 – 4,56	3,22	1,75 – 5,92	0,000
Residir com os avós	2,54	1,37 – 4,71	2,28	1,08 – 4,83	0,031
Participar de atividades multiprofissionais	0,48	0,26-0,90	0,49	0,25-0,96	0,040
Muito difícil lidar com o tratamento ARV	2,57	1,09 – 6,07	2,65	1,03 – 6,79	0,042

**Ajustado pelo modelo de regressão logística para as variáveis com significância estatística.

O teste de Hosmer-Lemeshow não demonstrou diferença estatisticamente significativa ($p=0,55$) entre as probabilidades preditas e aquelas observadas de não adesão ao tratamento, sugerindo um bom ajuste do modelo final.

5.4 – Concentrações plasmáticas

A média das concentrações plasmáticas do medicamento EFV para 95 amostras foi de 1549,5 ng/ml (IC95% = 1169,3 – 1929,8).

A concentração plasmática esteve abaixo do limite de quantificação inferior (LQI) para o método utilizado (100 ng/ml), em 9,5 % das amostras e em apenas 6,3%, não foi detectado nenhum traço do EFV.

Entretanto, conforme o critério estabelecido, os níveis plasmáticos do EFV foram considerados abaixo do esperado (< 761 ng/ml) para 36,8 % das amostras.

Quando as concentrações plasmáticas foram dicotomizadas conforme este ponto de corte, observou-se que entre aqueles que alcançaram níveis plasmáticos adequados, as taxas de **não adesão** ao EFV foram de apenas 3,3%, enquanto que em

presença de concentrações plasmáticas anormalmente baixas, a não adesão esteve presente em 40,0 % dos casos. Esta diferença entre baixos níveis plasmáticos e não adesão auto-referida, estatisticamente significativa ($p=0,0000$).

Para as crianças e adolescentes que não demonstraram adesão adequada ao EFV, a média das concentrações plasmáticas foi 321,9 ng/ml (IC95% = 163,0 - 480,8). Entretanto para o grupo que, conforme informações referidas seguiu corretamente o tratamento, a média alcançada foi 1798,2 ng/ml (IC95% = 1360,9 - 2235,3). A diferença entre as médias mostrou-se significativa ($p=0,0017$).

Ainda, quando a não adesão a todo o regime ARV foi tomada como parâmetro, não foi observada diferença significativa entre as médias das concentrações plasmáticas de EFV entre os grupos com adesão adequada ou não ($p=0,1109$).

5.4.1 – Concordância entre as concentrações plasmáticas e a adesão auto-referida

Tendo como referência a mensuração da concentração plasmática do EFV, o método da adesão auto-referida a este medicamento anti-retroviral, apresentou uma sensibilidade de 40% e especificidade de 96,7% para a não adesão (tabela 8).

Dentre aqueles indivíduos que apresentam o evento de interesse, ou seja, baixa concentração plasmático do EFV, 40,0% foram identificados pelo teste da adesão auto-referida Equivale a dizer que 40,0% é a proporção dos sujeitos com baixas concentrações plasmáticas de EFV para os quais o teste forneceu a resposta correta ou que 40% dos que tem baixas concentrações de EFV assumem que não tomam o medicamento.

Em relação à especificidade, podemos afirmar que 96,7% é a proporção dos sujeitos que tem concentrações adequadas de EFV para os quais o teste forneceu a resposta correta. Ou ainda, 96,7% dos que tem concentração adequada referem corretamente que tomaram o medicamento.

Tabela 8 – Comparação entre níveis plasmáticos e mensuração da não adesão auto-referida ao medicamento EFV, São Paulo, 2006.

Adesão auto-referida ao Efavirenz	Concentração plasmática EFV		
	< 761 ng/ml N(%)	> 761 ng/ml N(%)	Total N(%)
Não adesão	14 (87,5)	2 (12,5)	16 (100,0)
Adesão	21 (26,6)	58 (73,4)	79 (100,0)
Total	35 (36,8)	60 (63,2)	95 (100,0)

A área sob a curva ROC foi 0,81.

A proporção de concordância entre os dois métodos foi de 75,8%, apresentando índice Kappa igual a 0,41.

A sensibilidade sobe para 55,6% quando o ponto de corte para a concentração plasmática do EFV é mais baixo, sendo definido pelo LQI (100 ng/ml).

Ao considerarmos a não adesão auto-referida a *todo o esquema* de tratamento anti-retroviral conforme ponto de corte de 90% verificou-se que este teste apresentou uma sensibilidade de 45,7% e especificidade de 70,0% para a não adesão (tabela 9).

Tabela 9 – Comparação entre níveis plasmáticos de EFV e mensuração da não adesão auto-referida ao esquema de tratamento anti-retroviral, São Paulo, 2006.

Adesão auto-referida ao TARV	Concentração plasmática EFV		
	< 761 ng/ml N(%)	> 761 ng/ml N(%)	Total N(%)
Não adesão	16 (47,1)	18 (52,9)	34 (100,0)
Adesão	19 (31,2)	42 (68,9)	61 (100,0)
Total	32 (36,8)	60 (63,2)	95 (100,0)

A proporção de concordância entre os dois testes foi de 61,1%, obtendo-se um coeficiente de Kappa muito baixo (0,1581). A área sob a curva ROC igual a 0,58.

6 - DISCUSSÃO

6.1 – Adesão ao tratamento ARV

Este estudo é o primeiro no Brasil que pode analisar a adesão auto-referida ao TARV na infância e adolescência, os possíveis fatores envolvidos e sua relação com os níveis plasmáticos dos medicamentos ARVs.

Os dados obtidos neste trabalho demonstram que apenas 59,9% das crianças e adolescentes têm uma adequada adesão ao TARV, ou seja, de acordo com as doses perdidas, cerca de 40% delas não estão utilizando os medicamentos ARVs como foi prescrito. Estes resultados revelam proporções de adesão menores que as encontradas por muitos autores que também utilizaram a adesão auto referida entre crianças.

Taxas de 83% de adesão foram descritas por Reddington e cols (2000) entre crianças de um a 14 anos de idade, avaliando a perda de doses nas 24 horas precedentes. No mesmo estudo, estes autores também encontraram que em 43% dos casos houve perda de pelo menos uma dose em uma semana, ou seja, identificaram adesão de 57% conforme o critério de perda de uma ou mais doses na semana anterior. Van Dyke e cols (2002) mostraram 70% de adesão, definida como o uso de todas as doses durante os três dias anteriores (2002) entre crianças com idade média de 6,3 anos. Resultados próximos (74%) foram obtidos por Gibb e cols (2003) em estudo multicêntrico avaliando a adesão ao TARV como o uso de todas as doses prescritas para os últimos sete dias, entre crianças com menos de 12 anos de idade.

Um estudo clínico multicêntrico realizado entre crianças e adolescentes entre 3 a 18 anos de idade, abordando a perda de doses nos três dias que antecederam a entrevista obteve adesão de 84%, taxa bem maior que a normalmente encontrada nesta faixa etária (Williams e cols 2006).

Em todos estes estudos foi empregada metodologia semelhante. Dessa forma, as disparidades dos resultados não podem ser explicadas apenas pelo método empregado, pois, apesar de termos mensurado também as doses perdidas no dia da entrevista, o nível de corte nestes estudos comparativos internacionais foi mais alto, considerando adesão satisfatória apenas para os indivíduos que consumiram 100%

das doses no período determinado. No presente estudo, as taxas de adesão seriam ainda mais baixas, ou seja, 56,9% se tivéssemos usado este mesmo ponto de corte.

Fatores relacionados ao contexto psicossocial da criança, do adolescente e do seu responsável, podem estar influenciando estes resultados (Mellins 2004; Hammami e cols 2004; Martin 2007), além de questões culturais e socioeconômicas dos países onde os estudos foram desenvolvidos. Podemos considerar a hipótese de que em nossa população de estudo vários fatores contribuem para esta menor adesão observada. Dentre eles destacamos a pobreza, a baixa escolaridade dos responsáveis, problemas nas estruturas dos serviços de saúde, estigma relacionado à revelação do diagnóstico. Vale ressaltar que mais da metade das crianças e adolescentes que participaram deste estudo desconhecem o seu diagnóstico.

Outros aspectos da não adesão ao tratamento foram avaliados no presente estudo, objetivando fornecer uma descrição mais próxima da realidade quanto ao uso dos medicamentos ARV sem, entretanto avaliar sua possível associação com fatores preditores.

Em relação à avaliação de doses perdidas em períodos mais prolongados, Mellins e cols (2004) encontraram uma adesão de 60% entre crianças de três a 13 anos de idade, considerando a perda de uma ou mais doses durante o mês anterior. Utilizando os critérios semelhantes, Elise e cols (2005) demonstraram taxas de adesão de 67,0%. Estes resultados estão mais próximos aos nossos, para os quais foi obtida uma taxa de adesão de 51,9% quando definida por tomar todas as doses durante as duas últimas semanas.

Salientamos ainda que diferentes métodos podem fornecer resultados discrepantes e, portanto comparações devem ser conduzidas com cautela. Estudos baseados no aviamento de prescrições na farmácia encontraram nível de adesão de 58% (Watson e Farley 1999) e 34% (Katko e cols 2001), enquanto que dados obtidos pelo Medication Event Monitoring System (MEMS) com acompanhamento durante três meses (Martin e cols 2007) evidenciaram taxas de adesão de 80,0%.

Apesar de a grande maioria dos estudos de adesão ao TARV estarem baseados em mensurações de perda de doses, o seguimento inapropriado dos esquemas de horário e de recomendações alimentares, também tem sido apontado

como uma importante forma de não adesão com implicações nos resultados clínicos (Ostrop e cols 2000; Bartlett 2000; Ostergerb e Blaschke 2005).

Nossos resultados em relação à não adesão aos horários prescritos (29,8%), definida como ter variado duas horas ou mais o horário das doses dos ARVs, foram semelhantes aos encontrados em estudo realizado entre adultos mostrando que 32,6% dos participantes variaram em mais de uma hora a tomada da medicação na última semana (Nieuwkerk e cols 2001).

Liu e cols (2006) realizaram a mensuração de quanto o tempo desde a tomada da dose, está fora do tempo recomendado para cada medicamento ARV em particular. Este indicador, classificado como *dose-timing error* (DTE), foi avaliado por meio do MENS e teve como resultado uma média de 6 horas durante 48 semanas de observação.

Quanto à adesão às recomendações alimentares entre crianças e adolescentes, nossos achados registraram não adesão de 53,4%. Não encontramos artigos internacionais enfocando este aspecto. No entanto nossos resultados são próximos aos demonstrados para adultos com o uso de Inibidores de Protease (Hugens e cols 2002a). Outros autores encontraram proporções bem menores. Nieuwkerk e cols (2001) obtiveram taxas de 17,9% de desacordo com instruções dietéticas.

Apesar do excelente impacto dos esquemas ARVs potentes na diminuição das taxas de mortalidade, morbidade e melhoria em marcadores de resposta como carga viral e linfócitos TCD4 (Paterson e cols 2000, Gortmaker e cols 2001, Resino e cols 2003), uma adesão adequada e contínua aos complexos esquemas ARVs, não é um objetivo facilmente alcançado entre crianças e adolescentes.

Assim, a adesão observada entre as crianças e adolescentes que participaram desta pesquisa sugere que não estão sendo atingidas as taxas desejadas, considerando-se os resultados de estudos que evidenciam a necessidade de níveis de adesão maiores que 90%. Estas taxas elevadas de adesão proporcionam prolongada resposta virológica e manutenção da função imunológica, evitando o desenvolvimento de resistência viral nesta faixa etária na qual a resposta virológica

tende a ser menor (Watson e Farley 1999; Van Rossum e cols 2002a; Mannheimer e cols 2002; Steele e Grauer 2003).

Embora não tenha sido este o objetivo do nosso estudo, torna-se importante ressaltar que maiores investigações são ainda necessárias para elucidar os níveis e padrões de adesão ótimos para crianças e adolescentes utilizando regimes contendo Efavirenz, considerando-se sua potência e maior tempo de meia-vida. Tendo sempre em vista que taxas máximas de adesão resultam em maior probabilidade de sucesso virológico e clínico, devem ser levados em conta os dados recentes obtidos em adultos demonstrando que existe um relação diferente entre adesão e resposta terapêutica para os novos regimes mais potentes empregados atualmente tais como aqueles contendo ITRNN e IPs/ritonavir (Bangsberg 2006; Shuter e cols 2007). Deve ainda ser objeto prioritário de novas investigações o estudo e acompanhamento das conseqüências à longo prazo do uso destes esquemas no contexto da adesão ao tratamento encontrada na prática clínica em nosso país.

6.2 – Fatores associados à não adesão ao TARV

Em relação às **características sociodemográficas**, os resultados obtidos nesta pesquisa revelam que as crianças e adolescentes que residem com os avós têm maior propensão à não adesão ($p = 0,003$). Este fator não tem sido avaliado na literatura internacional. No entanto, nossos dados são, em certa medida, discordantes dos obtidos por Williams e cols (2006) que mostram que ter os pais biológicos como cuidadores primários, aumenta a proporção de não adesão. O estudo realizado por estes autores entretanto, não discrimina mães ou pais biológicos que assumem sozinhos os cuidados das crianças e adolescentes, nem os avós dentre os outros adultos cuidadores, os quais podem ser diferenciados quanto aos níveis de escolaridade.

Quanto ao presente estudo, deve-se considerar que, os avós enquanto cuidadores, em função da idade mais avançada são forçados a conciliar a atenção à própria saúde e a responsabilidade pelo tratamento dos netos. Desta forma, podem ter maiores dificuldades em comparecer ao serviço e em atender a exigente agenda de consultas e exames de rotina. Além disso, observamos que dois terços dos avós

possuem até 4 anos de escolaridade, fato este que pode ser um agravante para a já difícil adaptação aos esquemas posológicos complexos, para a compreensão das orientações médicas e para o acompanhamento da evolução de marcadores de resposta clínica, bem como para a própria convivência com o HIV/Aids.

Ressaltamos ainda que a maioria (85,7%) das crianças e adolescentes que residem com avós são órfãos maternos. Assim, assumir o cuidado destas crianças e adolescentes leva os avós a um acúmulo de papéis, além da dificuldade de enfrentar a perda das próprias filhas(os). Além disso, quando enfocamos estas crianças e adolescentes residindo com os avós e que foram privados do apoio dos seus pais, outros fatores podem estar envolvidos, como o comprometimento de vários direitos básicos, tais como o direito à educação, moradia, alimentação, não discriminação, integridade física e mental (França-Junior e cols 2006).

Conforme nossos achados, a idade não está associada significativamente à não adesão, em discordância com outros estudos, indicando que a não adesão aumenta com a idade (Mellins e cols 2004), e que ocorre 10% de elevação no *odds* de não adesão para cada ano de idade (Williams 2006).

Quanto às características relacionadas ao **tratamento e medicamentos ARVs**, verificamos que após o ajuste, apenas duas variáveis permaneceram significativamente associadas à não adesão. A primeira delas foi a dificuldade em usar os ARVs por esquecer-se de tomar os medicamentos.

Este fator tem sido apontado por muitos autores como uma das mais freqüentes dificuldades ou barreiras para a adesão ao TARV (Ostrop e cols 2000, Reddington e cols 2000, Bartlett 2002, Ostergerb e Blaschke 2005). Em nosso estudo, mais da metade (54,6%) referiram esquecer-se de tomar os ARVs, sendo este fator associado com aumento no *odds* de não adesão.

Estes dados são indicativos do quanto é difícil para os responsáveis, incluir o tratamento ARV na sua rotina. Conforme discutido por Garcia e cols (2003), um componente essencial para a adesão ao TARV, é a motivação para adaptar seu estilo de vida ao tratamento. A capacidade de efetuar esta adaptação é influenciada por vários fatores ligados ao seu contexto psicossocial, os quais nem sempre são passíveis de intervenção pelo serviço de saúde. No entanto pode estar também

refletindo suas convicções sobre a real efetividade do tratamento, considerando que, sob o ponto de vista do cuidador ou do adolescente, ser frequentemente assintomático ou apresentar somente sintomas inespecíficos, não justifica o seguimento tão restrito das recomendações médicas. De fato, alguns autores observaram maiores taxas de não adesão quando os responsáveis referem acreditar que perder doses ocasionalmente não acarreta problemas para as crianças e não estão convencidos de que ela precisa de tantos medicamentos (Reddington e cols 2000).

Outra característica relacionada ao tratamento da criança e adolescente que vive com HIV/Aids, é a participação em **atividades multiprofissionais** oferecidas pelo serviço de saúde, tais como atendimento de fisioterapia, psicologia, nutrição ou acompanhamento pedagógico. Este fator permanece como protetor para não adesão, sugerindo uma participação positiva dos vários profissionais de saúde envolvidos no seguimento do tratamento. Alguns estudos realizados entre adultos no Brasil avaliam as características do serviço de saúde, sem, no entanto discriminar o atendimento por equipe multiprofissional. (Nemes e cols 2004; Bonolo e cols 2005). O mesmo foi encontrado em relação a estudos internacionais.

Quanto às características relacionadas **aos responsáveis**, cabe aqui ressaltar que a baixa escolaridade do responsável tem sido implicada como um fator de risco para não adesão ao TARV em estudos internacionais. Williams e cols (2006) confirmam esta informação, demonstrando que cada nível educacional adicional está associado com 20,0% de queda no *odds* de não adesão. No Brasil, um estudo realizado em 27 serviços de saúde distribuídos pelas cinco regiões do país (Nemes e cols 2004), identificou uma associação significante entre baixa escolaridade e não adesão.

Em nosso estudo, ser analfabeto deixou de estar associado à não adesão na análise multivariável por ser ajustado pela variável com quem a criança ou adolescente reside. Entretanto, nota-se que a maioria (55%) dos analfabetos são os avós. Este achado pode ser indicativo de que a diferença de associação baixa escolaridade com não adesão em relação aos estudos internacionais, seja oriunda do não ajuste por este tipo de cuidador.

Em relação às **características psicossociais**, verificou-se que referir dificuldades em lidar com o tratamento, permaneceu como fator associado à não adesão.

A dificuldade em lidar com o TARV envolve vários aspectos. A questão da revelação do diagnóstico pode gerar dificuldades na aceitação dos cuidados à saúde e questionamentos a respeito da sua utilidade, já que muitas crianças atingem a adolescência sem conhecer sua soropositividade (Hammami e cols 2005; Ayres e cols 2006). Conforme descrito em estudo qualitativo (Seidl e cols 2005), a revelação diagnóstica, na expectativa dos cuidadores, pode levar a vantagens como maior participação da criança ou adolescente no seu tratamento e maior facilidade em *lidar* com seu problema de saúde. Por outro lado, existe o receio quanto ao estigma e à discriminação, além da possibilidade de reações negativas frente à doença por parte da própria criança, tais como revolta, medo e prejuízo no relacionamento com o cuidador em função da culpabilização.

A complexidade dos regimes terapêuticos pode também impactar a dificuldade em lidar com tratamento, tanto em função da adaptação aos horários quanto às restrições alimentares. Como já informado, considerável proporção de não adesão às orientações alimentares e de horários foram observadas em nossa população. Tomar o medicamento no trabalho ou escola pode ser um grande impedimento para a criança ou adolescente. Além disso características da formulação também são importantes. De fato, 60% dos participantes do nosso estudo referem problemas com o sabor dos medicamentos líquidos e/ou sólidos difíceis de engolir e 48,5% referem problemas porque as crianças e adolescentes recusam ou já recusaram a medicação. Ainda em relação aos medicamentos, os efeitos adversos, relativamente comuns, podem dificultar o seu uso regular.

Considerando-se a média de idade dos participantes deste estudo, pode-se supor que na época do seu nascimento, os serviços de saúde ainda não estavam estruturados para efetuar adequadamente e com grande cobertura, as medidas de controle da transmissão vertical. Dessa forma, para mais de dois terços dos casos (67,6%), o diagnóstico do HIV/Aids somente ocorreu após o nascimento da criança ou no momento em que ela adoecia. Isso pode ter se refletido na ausência de preparo

e orientação dos cuidadores, dificultando o desenvolvimento de atitudes positivas um correto nível de informação sobre a doença e de como lidar com seu tratamento.

6.3 - Concentrações plasmáticas dos medicamentos Anti-retrovirais

Nas amostras analisadas foi encontrada uma expressiva amplitude dos valores das concentrações plasmáticas, possivelmente como resultado de um conjunto de fatores entre os quais a presença de variações individuais na absorção e metabolização dos fármacos (Fraaij e cols 2004). Observamos que a concentração plasmática do EFV esteve abaixo do limite de quantificação inferior (LQI) em menos de 10% das amostras, provavelmente em função do longo tempo de meia vida.

Entretanto, para mais de um terço das amostras testadas, foram demonstradas concentrações plasmáticas abaixo dos níveis esperados. Esta alta prevalência de baixos níveis plasmáticos indica que a inadequada adesão ao tratamento pode ser um dos principais fatores envolvidos. De fato, dentre as amostras com níveis abaixo do esperado, quase um terço não apresentava sequer traços detectáveis dos medicamentos analisados.

Ressaltamos ainda que, tendo em vista o objetivo do TARV em manter concentrações inibitórias suficientes para impedir a replicação viral e prevenir o aparecimento de mutações que podem conferir resistência viral, estes achados podem revelar risco de futuras ou possíveis falhas terapêuticas para estas crianças e adolescentes, principalmente no tratamento com ITRNNs, para o qual é essencial evitar exposição sub-terapêutica tendo em vista que a resistência viral pode ser observada com uma única mutação no genoma da TR (Duong e cols 2001; Heeswijk 2002).

Outros pesquisadores têm apontado semelhante prevalência de baixas concentrações plasmáticas em estudos realizados entre adultos. Alexander e cols (2003) encontraram níveis plasmáticos inadequados para NRTIs e IPs em 30% das amostras testadas em grupo proveniente de uma coorte observacional de adultos com alto risco de falha terapêutica. Estas taxas encontradas foram consideradas altas pelos autores e relacionadas a uma possível não adesão ao tratamento.

Também entre adultos usando IPs, Hugens e cols (2002b) demonstraram concentrações plasmáticas anormais em 23 % dos casos, enquanto que Duong e cols

(2001) encontraram níveis plasmáticos abaixo dos valores de referência em 17,9%, ambos comparando com valores esperados derivados de perfis farmacocinéticos para 24 horas. Concentrações para indinavir e ritonavir abaixo dos limites de quantificação foram encontradas em apenas 14,3% dos pacientes consecutivamente alocados em estudo realizado em um serviço universitário (Murri e cols 2000)

6.3.1 – Concordância entre as concentrações plasmáticas e a adesão auto referida

A média das concentrações plasmáticas deste medicamento observada no presente estudo foi significativamente menor para o grupo que refere não adesão, sugerindo que a dificuldade em seguir corretamente o tratamento é um fator importante para a expressiva prevalência de baixos níveis plasmáticos.

Estes dados estão em concordância com resultados obtidos por outros autores. Em estudo realizado por Tuldra e cols (1999), a adesão auto referida coincidiu com os níveis plasmáticos em 88% dos casos. Nieuwkerk e cols (2001) encontraram menor exposição aos medicamentos ARV entre os pacientes que referiram desvios na utilização do seu regime terapêutico. Murri e cols (2000) demonstraram aumento significativo no risco de se obter concentrações plasmáticas de IPs abaixo dos valores definidos para as pessoas que referiram perda de doses.

Liechty e cols (2004), avaliando a utilidade dos níveis plasmáticos em prever a adesão quando mensurados sem definir previamente o tempo em relação à ingestão do ARV, encontraram uma associação significativa entre adesão e concentrações plasmáticas. A média de adesão no grupo com níveis normais foi de 82,6%, contra 44,4% para aqueles com níveis baixos.

Ao avaliarmos a concordância entre a adesão auto-referida e dosagem das concentrações plasmáticas do EFV, observamos que o índice Kappa aqui demonstrado, embora apenas moderado, sugere que boa parte da concordância entre os dois métodos não foi devida apenas ao acaso (0,41).

A sensibilidade observada, indicando a capacidade da adesão auto-referida ao EFV em identificar corretamente aqueles que apresentam baixos níveis

plasmáticos, pode ser considerada baixa. Entretanto, nossos achados foram semelhantes aos encontrados por Liechty.e cols. (2004). Ao comparar a adesão auto-referida e níveis plasmáticos avaliados em amostras coletadas sem pré-definição de tempo desde a ingestão do ARV em questão, estes autores obtiveram sensibilidade de 44% e especificidade de 100% para o EFV.

A maior especificidade obtida neste método reflete a sua capacidade de detectar os verdadeiros negativos. De fato, alta proporção daqueles que apresentam de níveis plasmáticos adequados, referem ter tomado o EFV, privilegiando a identificação dos não expostos a problemas na adesão ao tratamento. Possivelmente isso ocorre por se tratar de um ARV utilizado em dose única diária, o que pode estar facilitando tanto a utilização correta do medicamento quanto sua identificação ao referir se houveram perdas nas últimas doses tomadas.

Os dados obtidos no presente estudo podem ser indicativos de que a adesão auto-referida é capaz de *identificar corretamente a não adesão*, ou seja, a não adesão auto-referida é geralmente confiável. Murri e cols (2000) reforçam esta afirmação demonstrando aumento significativo no risco de se obter concentrações plasmáticas abaixo dos valores definidos para as pessoas que referiram perda de doses, ao mesmo tempo em que altas proporções de baixos níveis plasmáticos dos IPs analisados foram observadas entre aqueles que referiram correta adesão ao tratamento.

Ainda, estudos que utilizaram outros parâmetros comparativos tais como resposta virológica ou MENS, confirmam esta interpretação da mensuração auto-referida da adesão. Resultados obtidos por Liu e cols (2001) comparando vários métodos de mensuração da adesão mostraram sensibilidade da não adesão auto-referida em identificar falha virológica de somente de 14%, com especificidade de 96%. Segundo os autores, estes dados sugerem que o uso inadequado do TARV quando referido, deve ser valorizado, enquanto que os casos que afirmam correta adesão devem ser acompanhados com cuidado (falso negativos). A necessidade deste acompanhamento foi ressaltada por Miller e Hays (2000), que ao revisar os métodos utilizados na mensuração da adesão aos ARVs, acentuam a utilidade deste método para detectar pacientes sinceros quanto á não adesão, mas no que entanto, podem não ser representativos do total de casos que não cumprem o tratamento adequadamente.

Convém ainda ressaltar que nosso estudo encontrou relevante número de casos nos quais foram detectados baixos níveis plasmáticos para o EFV, apesar de ter sido referida uma adequada adesão, isto é, de falso negativos.

Ao considerarmos a não adesão auto-referida a todo o esquema de tratamento anti-retroviral conforme ponto de corte de 90%, verificou-se que a proporção de amostras com baixos níveis plasmáticos corretamente identificados pela adesão auto-referida aumentou ligeiramente. Entretanto observamos queda na especificidade e um coeficiente Kappa muito baixo, indicando que quase toda a concordância era devida ao acaso. Além disso, a área sob a curva ROC esteve próxima do mínimo, revelando um teste praticamente inútil.

Esta situação era esperada, já que a adesão auto-referida a todos os medicamentos que compõem esquema de tratamento apontou, muitas vezes, falhas na utilização dos outros medicamentos ARVs prescritos, principalmente daqueles que devem ser tomados duas vezes ao dia, incluindo perdas da dose matinal. Entretanto o tratamento com EFV foi corretamente seguido.

Embora esta discussão não seja o foco do atual estudo, não podemos deixar de destacar o fato de que vários autores têm enfatizado a relação entre baixas concentrações plasmáticas, baixos níveis de adesão e risco aumentado de falha terapêutica, inclusive sugerindo que, na ocorrência de falência a avaliação da adesão ao tratamento por meio da dosagem das concentrações plasmáticas pode ser muito importante antes da realização dos testes de resistência viral (Alexander e cols 2003, Soldin e cols 2004). Como a realização destas dosagens se mostrou neste estudo factível quanto à coleta, armazenamento, transporte e processamento das amostras, talvez seja esta uma das respostas aos questionamentos feitos sobre como detectar níveis de risco de adesão antes do desenvolvimento de resistência (Bangsberg 2006). Novas investigações devem ser ainda implementadas em nosso meio, no sentido de melhor elucidar esta questão.

6.4 – Limitações do estudo

Diante dos resultados, deve-se considerar que algumas limitações estão presentes neste trabalho. A primeira a ser apontada é ter sido realizado em único tipo de serviço de saúde, dificultando a comparação com outras populações.

Além disso, estão presentes algumas limitações relacionadas à avaliação da adesão para a qual, ainda não existe um padrão de referência que possibilite comparações mais precisas.

A escolha do método da adesão auto-referida no presente trabalho ocorreu em função da sua aplicabilidade na prática clínica e seu baixo custo. Além disso, vários estudos realizados entre adultos e também entre crianças e adolescentes, reforçam a validade deste método, demonstrando associação entre a adesão auto referida e queda na carga viral (Van Dyke e cols 2002; Huggens e cols 2002^a; Nieuwkerk e Oort 2005; Williams e cols 2006), tanto entre pacientes em início de terapia ARV, quanto naqueles já previamente tratados (Knobel e cols 2002).

Este método, geralmente apresenta baixa sensibilidade e alta especificidade. Entretanto, apesar de levar a resultados superestimados, a adesão auto-referida identifica corretamente os indivíduos que referem não adesão. Estes, no entanto, podem não ser representativos de todos os indivíduos que não seguem o tratamento e portanto, relatos de adequada adesão requerem confirmação por outros métodos (Gordis 1981; Liu e cols 2001; Miller e Hays 2000; Knobel e cols 2002). A condução bem orientada da entrevista, uma postura de neutralidade e não julgamento por parte entrevistador pode ser importante para minimizar esta dificuldade.

Dados publicados em literatura não são homogêneos em relação ao parâmetro escolhido para a avaliação da adesão auto-referida. Este pode ser a avaliação do cumprimento de recomendações alimentares e de horário, ou ainda da perda referida de doses dos ARV, existindo variações quanto ao período no qual estas perdas são verificadas. Em nosso estudo, optamos pela avaliação da proporção de doses perdidas nos últimos três dias e no dia da entrevista, tentando evitar um possível viés de memória.

Também deve ser considerado que, em se tratando de um evento com alta prevalência como a não adesão ao tratamento, a medida de associação empregada

pode estar superestimando o risco relativo ou a razão de prevalência e portanto, exige interpretação adequada dos resultados.

Além disso, tratando-se de pacientes já em tratamento, obteve-se um grupo heterogêneo quanto aos parâmetros imunológicos e virológicos, tipo, duração e troca de esquemas de tratamento. Além destes fatores clínicos, outros fatores psicossociais ou relacionados ao serviço de saúde, provavelmente deixaram de ser mensurados ou levados em conta no presente estudo, conforme o demonstrado por meio da curva ROC igual a 70%, obtida para o modelo multivariável final

7 - CONCLUSÕES

- A adesão ao TARV observada nas crianças e adolescentes que participaram deste estudo está abaixo das taxas consideradas adequadas, expondo-as ao risco de desenvolvimento de falha terapêutica e de necessidade de uso de esquemas ARVs mais agressivos, com maior incidência de eventos adversos e maior dificuldade de integração à rotina da criança ou adolescente. Desta forma, os níveis de adesão observados poderão vir a comprometer a qualidade de vida destas crianças e adolescentes que vivem com HIV/Aids.
- Dentre os fatores associados à não adesão identificados neste estudo, são considerados modificáveis por meio de intervenções assistenciais, educacionais ou estruturais: ter dificuldades em usar corretamente os ARVs por esquecer-se de tomar, ter dificuldades em lidar com o TARV e ainda, como fator protetor, participar de atividades multiprofissionais.
- O fato de residir com avós, foi um fator associado à não adesão que não é a princípio, passível de sofrer modificações, mas que representa um possível indicador da necessidade de um acompanhamento mais intenso das crianças e adolescentes assim caracterizados por parte do serviço de saúde.
- A ocorrência de fatores de natureza diversa associados à não adesão, evidencia a necessidade do acompanhamento caso a caso, realizado por uma equipe multiprofissional, capaz de contemplar uma abordagem mais ampla.
- Em se tratando de identificar a não adesão é mais adequado averiguar a adesão auto-referida a cada medicamento especificamente; abordando inicialmente a identificação do ARV em questão e depois questionando o seu uso durante o período definido.
- - A concordância com as concentrações plasmáticas demonstra que o teste da adesão auto-referida ao Efavirenz é adequada para identificação dos

verdadeiros negativos, sendo pouco sensível para identificar os verdadeiros positivos.

- A dosagem das concentrações plasmáticas é factível e pode ser incorporada à rotina de atendimento para confirmar a informação dos que referem adequada adesão ou daqueles que referem não adesão, e para intensificar a atenção àqueles que, apesar dos baixos níveis plasmáticos, referem adesão (possíveis falso negativos).

8 – REFERÊNCIAS

Amayda RA, Kozinetz CA, Mcmeans A, Schwarzwald H, Kline MW. Lipodystrophy syndrome in human immunodeficiency virus infected children. **Pediatr Infect Dis J** 2002; 21:405-10.

Alexander CS, Asselin JJ, Ting LSL, Montaner JSG, Hogg RS, Yip B e cols. Anti-retroviral concentrations in untimed plasma samples predict therapy outcome in a population with advanced disease. **J Infect Dis** 2003; 188:541-458.

Ayres JRCM, Paiva V, França JN I, Gravato N, Lacerda R, Della Negra M e cols. Vulnerability, human rights, and comprehensive health care needs of young people living with HIV/AIDS. **Am J Public Health** 2006, 96(6): 1001-1006.

Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Roberston M, Zolopa AR e cols. Non-adherence to highly active anti-retroviral therapy predicts progression to AIDS. **AIDS** 2001; 15(9): 1181-1182.

Bangsberg DR. Less than 95% adherence to nonnucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitor therapy can lead to viral suppression. **Clin Infectious Disease** 2006; 43:939-41.

Bartlet JA. Adresseing the Challenges of Adherence. **J Acquir Immune Defic Syndr** 2002; 29:S2-S10.

Bonolo PF, Cesar CC, Acúrcio FA, Ceccato MGB, Pádua CAM, Álvares J e cols. Non-adherence amosng patients initiating antiretroviral therapy: a challenge for health professional in Brazil. **AIDS** 2005, 19(4):S5-S13.

Clark S. Experts predict global devastation due to HIV/AIDS. **Lancet** 2002; 360:145.

Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ e cols. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. **N Engl J Med** 1994; 331(18): 1173-1180

Duong M, Piroth L, Peytavin G, Forte F, Kohli E, Grappin M e cols. Value of patient self-report and plasma human immunodeficiency virus protease inhibitor level as markers of adherence to antiretroviral therapy: relationship to virologic response. **Clin Infectious Disease** 2001;33:386-92.

Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F e cols. Prognosis of HIV-1-infected patient starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. **Lancet** 2002; 360 (9327): 119-129.

[FDA] Food and Drug Administration. Sustiva product information. [*on line*]
Available from
http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/oct_PI/Sustiva_PI.pdf>. [2007 23
aug]

Fraaij PLA, Rakhmanina N, Burger DM, deGroot R. Therapeutic drug monitoring in children with HIV/AIDS. **Ther Drug Monit** 2004; 26(2):122-126.

França-Jr I, Doring M, Stella IM. Crianças órfãs e vulneráveis pelo HIV no Brasil: onde estamos e para onde vamos? **Rev Saúde Pública** 2006; 40(Supl):23-30.

[FSTRF] Frontier Science Foundation. Quality of Life/Adherence Forms. [On line].
Available from <https://www.fstrf.org/qol/pactg/peds_ql.html>. [2003 nov 11].

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-Reported and Appointment Keeping. **J Acquir Immune Defic Syndr** 2003;33:211-218.

Garcia R, Schooley RT, Badaró R. An adherence trilogy is essential for long-term HAART success. **Braz J of Infect Dis** 2003; 7(5):307-341.

Gibb DM, Goodall RL, Giacomet V, McGee L, Compagnucci A, Lyall H e cols. Adherence to prescribed antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected children in the PENTA 5 trial. **Pediatr Infect Dis J.** 2003 Jan;22(1):56-62.

Gordis L. Conceptual and methodologic problems in measuring patient compliance. In: Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL (editors). **Compliance in health care.** Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1981. p. 23-45.

Gordis L. **Epidemiology.** WB Saunders Company; 1996. Assessing the Validity and Reliability of Diagnostic and Screening Tests; p.58-76.

Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, Brady M, Johnson GM, Seage GR e cols. Effect of combination therapy including Protease Inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. **N Engl J Med** 2001; 345:1522-8.

Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiology analysis. **Am J Public Health** 1989;79(3):340-349.

Gross R, Bilker WB, Friedman HM, Strom BL. Effect of adherence to newly initiated antiretroviral therapy on plasma viral load. **AIDS** 2001; 15: 2109-2117.

Hammami H, Nosthinger C, Hoérée T, Lefèvre P, Jonckheer T, Kolsteren P. Integrating adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy into childrens daily lives: a qualitative study. **Pediatric.**[serial on line] 2004;114(5).[6screens] Available from:<http://www.pediatrics.org/cgi/10.1542/peds.2004-0085/e591> [2005 may 19].

Haubrich Rh, Little SJ, Currier JS, Forthal DN, Kemper CA, Beall GN e cols. The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. **AIDS** 1999; 13(9):1099-1107.

Haynes RB. I Introduce. In: Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL (editors). **Compliance in health care**. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1981. p.1-7.

Heeswijk VRPG. Critical Issues in Therapeutic drug monitoring of antiretroviral drugs. **Ther Drug Monit** 2002; 24:323-331.

Hugen PWH, Langebeek N, Burger DM, Zomer B, van Leusen R, Schuurman R e cols. Assessment of adherence to HIV protease inhibitors: comparison and combination of various methods, including MENS (Electronic Monitoring), patient and nurse report, and therapeutic drug monitoring. **J Acquir Immune Defic Syndr** 2002a; 30(3):324-334.

Hugen PWH, Burger DM, Aarnoutse, Baede PA, Nieuwkerk PT, Koopmans PP e cols. Therapeutic Drug Monitoring of HIV-Protease Inhibitors to Assess Noncompliance. **Ther Drug Monit** 2002b; 24:579-587.

Ickovics JR, Meisler AW. Adherence in AIDS clinical trials: a framework for clinical research and clinical care. **J Clin Epidemiol** 1997; 50(4): 385-391.

Ickovics JR, Meade CS. Adherence to HAART among patients with HIV: breakthroughs and barriers. **AIDS Care** 2002; 14(3): 309-318.

[IIER]. Diretoria de Serviço de arquivo medico. **Coleta e classificação de dados**. Bancos de dados 2007.

Jordan MS, Lopes JF, Okazazi E, Komatsu CL, Nemes MIB. Aderência ao tratamento antiretroviral em AIDS:revisão da literatura médica. In: Teixeira PR, Paiva V, Shima E. **Tá difícil de engolir? Experiências de adesão ao tratamento anti-retroviral em São Paulo**. São Paulo: NepAids; 2000. p. 5-25.

Kappelhoff BS, Crommentuyn KML, Maat MMR, Mulder JW, Huitema ADR, Beijnen JH. Practical Guidelines to interpret plasma concentrations of antiretroviral drugs. **Clin Pharmacokinet** 2004; 43(13):845-853.

Katko ERN, Johnson GM, Fowler SL, Turner RB. Assessment of adherence with medications in Human Immunodeficiency Virus-infected children. **Pediatr Infect Dis J** 2001;20(12):1174-1176.

King JR, Acosta EP, Chadwick E, Yogev R, Crain M, Pass R e cols. Evaluation of multiple drug therapy in human immunodeficiency virus-infected pediatric patients. **Pediatr Infect Dis J** 2003; 2(3): 239-244.

Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I e cols. Validation of simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV- infected patients: the Geema study. **AIDS** 2002, 16: 605-613.

Lee LM, Karon JM, Selik R, Neal JJ, Fleming PL. Survival after AIDS diagnosis in adolescents and adults during the treatment era, United States, 1984-1997. **JAMA** 2001; 285(10): 1308-1315.

Leonard EG, Mccomsey G. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. **Pediatr Infect Dis J** 2003; 22:77-84.

Lignani Júnior L, Greco DB, Carneiro M. Avaliação da aderência aos anti-retrovirais em pacientes com infecção pelo HIV/Aids. **Rev Saúde Pública** 2001; 35(6):495-501.

Liu H, Golins CE, Miller LG, Hays RD, Beck CK, Sanandaji S e cols. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. **Ann Intern Med** 2001;134: 968-977.

Liu H, Miller LG, Hays RD, Golins CE, Wu T e cols. Repeated measures longitudinal analyses of HIV virologic response as a function of percent adherence, dose timing, genotypic sensitivity, and other factors. **J Acquir Immune Defic Syndr** 2006; 41(3):315-322.

Liechty CA, Alexander CS, Harrigan PR, Guzman JD, Cherlebois ED, Moss AR e cols. Are untimed antiretroviral drug levels useful predictors of adherence behavior? **AIDS** 2004; 18:127-129.

Lucas GM, Chaisson RC, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. **Ann Intern Med** 1999; 131(2):81-87.

Mannheimer S, Friedland G, Matts J, Child C, Chesney M, Beirn T. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for Human Immunodeficiency Virus-infected persons in clinical trials. **Clin Infect Dis** 2002; 34:1115-1121.

Marques HHS, Latorre MRDO, DellaNegra M, Pluciennik AMA, Salomão MLM e cols. Falhas na identificação da infecção pelo HIV durante a gravidez em São Paulo, SP, 1998. **Rev Saúde Pública** 2002; 36(4): 385-92.

Marques HHS, Silva NG, Gutierrez PL, Lacerda R, Ayres JRCM, DellaNegra M. A revelação do diagnóstico na perspectiva dos adolescentes vivendo com HIV?AIDS e seus pais e cuidadores. **Cad. Saúde Pública** 2006; 22(3): 619-629.

Martin S, DeSorbo DKE, Wolters PL, Tamula MAT, Gregg R, Zeichner S e cols. Patient, caregiver and regimen characteristics associated with adherence to Highly

Active Therapy among HIV-infected children and adolescents. **Pediatr Infect Dis J** 2007;26:61-67.

Matida LH, Marcopito LF, Succi RCM, Marques HHS, DellaNegra M, Grangeiro A e cols. Improving survival among Brazilian children with perinatally-acquired AIDS. **Braz J Infect Dis** 2004; 8(6):419-423.

Mehta S, Moore RD, Graham NMG. Potencial factors affecting adherence with HIV therapy. **AIDS** 1997; 11:1665-1670.

Mellins CA, Brackis-Cott E, Dolezal C, Abrams EJ. The role of psychosocial and family factors in adherence to antiretroviral treatment in Human Immunodeficiency Virus-infected children. **Pediatr Infect Dis J** 2004;23: 1035-1041.

Melvin AJ, Moran KM, Arcuino LA, Edelstein RE, Frankel LN. Clinical, virologic and immunologic responses of childre with advanced human immunodeficiency vírus type in disease treated with protease inhibitors. **Pediatr Infect Dis J** 1997; 16(10): 968-974.

Melvin AJ. Antiretroviral therapy for hiv-infected children- toward maximal effectiveness. **Pediatr Infect Dis J** 1999; 18(8): 723-724.

Miller LG, Hays RD. Measuring adherence to antiretroviral medications in clinical trial. **HIV Clin Trials** 2000; 1(1): 36-46.

Moriski DE, Green WL, Levine DM. Concurrer and predictive validity of a Self-reported measure of medication adherence. **Medical Care** 1986; 24(1): 67-74.

[MS] Ministério da Saúde. Secretaria Executiva - Coordenação Nacional de DST e AIDS. **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV**. Brasília 2001. [On line] Disponível em <URL: <http://www.Aids.gov.br/final/biblioteca/adulto> >. [2002 nov 18].

[MS] Ministério da Saúde. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003: **Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos**. Disponível em <URL: <http://www.anvisa.gov.br/legis/index.htm>.> [2005 abril 25].

[MS] Ministério da Saúde. Secretaria Executiva - Coordenação Nacional de DST e AIDS. **Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia anti-retroviral em gestantes**. Brasília, 2004a. [*On line*] Disponível em <URL: http://www.Aids.gov.br/final/biblioteca/gestante_2004/consenso.doc> [2004 jan 15]

[MS] Ministério da Saúde. Secretaria Executiva - Coordenação Nacional de DST e AIDS. **Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV e crianças**. Brasília, 2004b. [*On line*] Disponível em <URL: http://www.Aids.gov.br/final/biblioteca/crianca_2004/consenso.doc> [2004 fev 3].

[MS] Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em Saúde - Programa Nacional de DST e Aids 2006. **Boletim Epidemiológico-AIDS e DST**. Ano 3 número 01. [*On line*] Disponível em <URL: <http://www.Aids.gov.br>.> [2006 dez 29].

[MS] Ministério da Saúde. Secretaria Executiva - Coordenação Nacional de DST e AIDS. **Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV e crianças**. Brasília, 2006b. [*On line*] Disponível em <URL: http://www.Aids.gov.br/final/biblioteca/crianca_2006/consenso.doc> [2007 jul 27].

Mocroft A, Youle M, Moore A, Sabin CA, Madge S, Lepri AC e cols. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment center. **AIDS** 2001; 15(2): 185-194.

Murri R, Ammassari A, Gallicano K, De Luca A, Cingolani A, Jacobson D e cols. Patient-reported nonadherence to HAART is related to Protease Inhibitor levels. **J Acquir Immune Defic Syndr** 2000;24(2):123-128.

Nemes MIB, Carvalho HB, Souza MFM. Antiretroviral therapy adherence in Brazil. **AIDS** 2004; 18(S 3):S15-S20.

Nieuwkerk PT, Sprangers MGA, Burger DM, Hoetelmans RM, Richard M, Hugen PWH e cols. Limited patient adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy for HIV-1 infection in an observational cohort study. **Arch Intern Med** 2001; 161(16): 1962-1968.

Nieuwkerk PT, Lange JMA, Sprangers MGA. In reply. In: Paech V, Lorenzen T, Stoehrer A, Plettenberg A. Adherence to HAART: why is it so difficult? **Arch Intern Med** 2002; 162: 1197-1198.

Nieuwkerk PT, Oort J. Self-reported adherence to antiretroviral therapy for HIV-1 infection and virologic treatment response—a meta-analysis. **J Acquir Immune Defic Syndr** 2005; 38(4):445-448.

Olalla PG, Knobel H, Carmona A, Guelar A, López-Colomé JL, Caylà JÁ. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. **J Acquir Immune Defic Syndr** 2002; 30: 105-110.

[NIH] The National Institutes of Health . **Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection 2003**. [On line] Available from <URL: <http://www.Aidsinfo.nih.gov>> [2003 oct 10].

Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. **N Engl J Med** 2005; 353 (5): 487-497.

Ostrop JN, Hallet KA, Gill MJ. Long-term patient adherence to antiretroviral therapy. **The Ann Pharmacother** 2000; 34: 703-709.

Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C e cols. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infections. **Ann Intern Med** 2000; 133: 21-30.

Phillips AN, Miller V, Sabin C, Cozzi Lepri A, Klauke S, Bickel M e cols. Durability of HIV viral suppression over 3.3 year with multi-drug antiretroviral therapy in previously drug-naive individuals. **AIDS** 2001; 15: 2379-2384.

Press N, Tyndal MW, Wood E, Hoog RS, Montaner JSG. Virologic and immunologic response, clinical progression, and Highly Active Antiretroviral Therapy adherence. **J Acquir Immune Defic Syndr** 2002; 31:S112-S117.

Reddington e cols C, Cohen J, Baldillo A, Toye M, Smith D, Kneut C e cols. Adherence to medication regimens among children with human immunodeficiency virus infection. **Pediatr Infect Dis J** 2000; 19: 1148-53.

Resino S, Bellón JM, Gurbindo D, Ramos JT, León JA, Mellado, MJ e cols. Viral load and CD4 T lymphocyte response to Highly Active Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus tipo 1-infected children: an observacional study. **Clin Infect Dis** 2003; 37:1216-1225.

Santos NJS. As mulheres e a Aids. [dissertação de mestrado]. São Paulo 1994.

[SMS] Secretaria Municipal de Saúde. Prefeitura Municipal de São Paulo. Programa Municipal de DST e Aids. **Boletim Epidemiológico da AIDS do Município de São Paulo**. [On line] Disponível em <URL: http://www.saude.sp.gov.br/html/fr_links.htm> [2004 fev 21].

Seidl EMF, Rossi WS, Viana KF, Meneses AKF, Meireles E. Crianças e adolescente vivendo com HIN/Aids e suas famílias: aspectos psicossociais e enfrentamento. **Psicologia:Teoria e Pesquisa** 2005; 21(3):279-288.

Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallante JE. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. **Clin Infect Dis** 2003; 37: 1112-8.

ShuterJ, Sarlo JA, Kanmaz TJ, Rode RA, Zingman BS. HIV-infected patients receiving Lopinavir/Ritonavir-based antiretroviral therapy achieve high rates of virológica suppression despite adherence rates less than 95%. **J Acquir Immune Defic Syndr** 2007;45:4-8.

Stephenson J. 20 years after AIDS emerges, HIV's complexities still loom large. **JAMA** 2001; 285(10): 1279-1281.

Soldin SJ, Rakhmanina NY, Spiegel HML, Sever JL. Therapeutic drug monitoring for patients with HIV infection. **Ther Drug Monit** 2004; 26(2):107-109.

Stabinski L, Pelley K, Jacob ST, Long JM, Leaning J. Reframing HIV and AIDS. **BMJ** 2003; 327: 1101-1103.

Steele RG, Grauer D. Adherence to antiretroviral therapy for pediatric Hiv infection:Review of literature and recommendations for research. **Clin Child Fam Psych Rev** 2003; 6(1):17-30.

Succi RCM. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA/AIDS). In: Tonelli E, Freire LMS. **Doenças Infecciosas na infância e adolescência**. segunda edição, São Paulo: Medsi; vol. 1; 2000. p. 1199-1210.

Tuldra A, Ferrer J, Fumaz CR, Bayes R, Paredes R, Burger D e cols. Monitoring adherence to HIV therapy. **Arch Intern Med** 1999; 159(12):1376-1377.

Tunala L, Paiva V, Filipe EV, Santos TLL, Santos N, Hearst N. Fatores psicossociais que dificultam a adesão das mulheres portadoras do HIV aos cuidados de saúde. In: Teixeira PR, Paiva V, Shima E. **Tá difícil de engolir? Experiências de adesão ao tratamento anti-retroviral em São Paulo**. São Paulo: NepAids; 2000. p. 115- 127.

[UNAIDS] Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. **AIDS Epidemic Update 2003**. [On line] Available from <URL: <http://www.unAids.org/UnAids/EN/Resources/Publications/>>[2004 Fev 12].

[UNICEF] The United Nations Children's Found. **Africa's Orphaned Generations**. New York, 2003. [On line] Available from <URL: <http://www.unicef.org>> [2003 Dez 12].

[UNICEF] The United Nations Children's Found. **Orphans and Other Children affected by HIV/AIDS**. New York, 2002. [On line] Available from <URL: <http://www.unicef.org>> [2003 Dez 12].

Van Dyke RB, Lee S, Johnson GM, Wiznia A, Mohan K, Stanley K e cols. Reported adherence as a determinant of response to Highly Active Antiretroviral Therapy in children who have Human Immunodeficiency Virus Infection. **Pediatrics** [serial on line] 2002; 109 (4). [7screens] Available from: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/4/e61>> [2003 oct 20].

Van Rossum AMC, Fraaij PLA, Groot R. Efficacy of Highly Active Antiretroviral Therapy in HIV-1 infected children. **Lancet Infect Dis** 2002a; 2:93-102.

Van Rossum AMC, Bergdhoeff AS, Fraaij PLA, Hugen PWH, Hartwig NG, Geelen SPM e cols. Therapeutic drug monitoring of indinavir and nelfinavir to assess adherence to therapy in human immunodeficiency virus-infected children. **Pediatr Infect Dis J** 2002b; 21:743-747.

Walsh JC, Mandalia S, Gazzard BG. Responses to a 1 month self-report on adherence to antiretroviral therapy are consistent with electronic data and virological treatment outcome. **AIDS** 2002; 16: 269-277.

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;18(8): 682-689.

Williams PL, Storm D, Montepiedra G, Nichols S, Kammer B, Sirois PA e cols. Predictors of adherence to antiretroviral medications in children and adolescents with HIV infection. **Pediatric** [serial on line]2006;118(6).[13screens] Available from:<http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/118/6/e174> [2007 jan 05].

Wit FWNM, Van Leeuwen R, Weverling GJ, Jurrians S, Nauta K, Steingrover R e cols.. Outcomes and predictors of failure of highly active antiretroviral therapy: one year follow-up of a cohort of human immunodeficiency virus type 1- infected persons. **J Infect Dis** 1999; 179: 790-798.

		7 – superior incomp 8 – superior comp.	
12	A criança/adolescente já sabe ler e escrever bem? 0- Não. 1- Sim 2- Com dificuldade. 3- Não está em idade escolar		EG012 _ _
13	Em qual o tipo de casa criança/adolescente mora: (tipo de residência) 0- Apto/casa 1- Quinete 2- Favela 3- <u>Cortiço</u> ou pensão. 4- Casa de apoio. 5- Morador de rua 99- Ignorado		EG013 _ _
14	A casa onde a criança/adolescente mora é: (tipo de ocupação) 0- Própria 1- Financiada 2- Alugada 3- <u>Cedida/invadida</u> (pensão) 4- Casa de apoio 5- Morador de rua 99- Ignorado		EG014 _ _
Estrutura familiar e outras formas de apoio			
15	Com quem a criança/adolescente mora? 0- Mora <u>com a família</u> completa (pais biológicos) 1- Somente <u>mãe</u> 2- Somente <u>pai</u> 3- Mora com <u>avós</u> 4- Mora com outros <u>parentes</u> 5- Mora em <u>casa de apoio</u> (institucionalizada) 6- Mora com <u>família adotiva</u> (terceiros/não parentes) 7- Com <u>amigos/vizinhos</u> , mas sem vínculo legal. 99- <u>ignorado</u> . Em casa de apóio, especificar faixa etária dos atendidos e número de residentes:		EG015 _ _
16	Quem é a pessoa responsável pela criança/adolescente? 0- Mãe 1- Pai 2- Avós 3- Irmão (ã) mais velho 4- Tios/ parentes 5- Pais adotivos 6- Tutor 7- Outros _____		EG016 _ _
17	<u>O responsável</u> é portador do HIV (é soropositivo)? 0- Não. 1- Sim 2- Não fez o teste. 99- Ignorado		EG017 _ _

18	Se SIM, <u>o responsável usa</u> medicamentos para o HIV (<u>ARV</u>) no momento? 0- Não. 2- Não se aplica Especificar:	1- Sim. 99- Ignorado	EG018 _ _
19	Escolaridade do responsável: Série: _____	0 – analfabeto 1 – fund I incomp 2 – fund I comp 3 - fund II incomp 4 - fund II comp 5 – médio incomp 6 – médio comp 7 – superior incomp 8 – superior comp. 99 - Ignorado	EG019 _ _
20	O responsável ou o adolescente (quando este está respondendo sozinho) tem o hábito de ler revista, livros ou outro material? 0- Não 99- Ignorado.	1- Sim Especificar:	EG020 _ _
21	A mãe ou o responsável cuida de outras crianças ou adolescentes? 0- Não 1- Sim 99 – Ignorado.		EG021 _ _
22	Se SIM, quantas? _____		EG022 _ _
23	Profissão do responsável:		EG023
24	A mãe ou o responsável primário trabalha fora? recode emprego1 3=0 0- Não. 1- Desempregado 2- <u>Tem atividade informal</u> (vendas, artesanato etc) 3- <u>Atividade formal</u> (com registro em carteira profissional) 4- Aposentado 99-Ignorado		EG024 _ _
25	O responsável trabalha : 0- Trabalho diurno (<u>turno integral</u>) 1- Trabalho diurno (<u>turno de 6 hs</u>) 2- Trabalha à noite (<u>Noturno</u>) 3- Faz trabalhos esporádicos (<u>bicos</u>) 4- Não se aplica 99-Ignorado Especificar o horário de trabalho:		EG025 _ _
26	Mãe da criança/adolescente fez pré-natal 0- Não 1- Sim. 99 -Ignorado		EG026 _ _
27	Quando estava grávida a mãe tomou remédios para evitar o HIV? (profilaxia para transmissão vertical) 0- Não 1- Sim 2- Não se aplica 99- Ignorado		EG027 _ _

28	Quando a mãe ficou sabendo que era portadora do HIV? 0- Antes de ficar grávida da criança. 1- <u>Na gestação</u> desta criança. 2- No parto. 3- Depois do nascimento. 4- Na gestação/parto do outro filho. 5- Não se aplica. 99- Ignorado.	EG028 _ _
29	A mãe amamentou (em caso de transmissão vertical) 0- Não. 1- Sim 2- Não se aplica 99 –Ignorado.	EG029 _ _
30	Convive com outra pessoa portadora do vírus HIV na família? 0- Não 1- Sim. 99 –Ignorado.	EG030 _ _
31	Se sim, Quem? 1-Mãe 2- Pai 3- Pai e mãe. 4- Pai ou mãe e irmãos. 5- Irmãos 6- Não se aplica 7- Pai, mãe e irmãos 8 – Outros <u>parentes</u> . 99- Ignorado.	EG031 _ _
32	Quem é o responsável por dar os remédios/administrar para a criança? 0- Mãe. 1- Pai. 2- Pais adotivos. 3- Avós. 4- Tios/parentes. 5- Responsável na <u>casa de apoio</u> . 6- Toma com <u>ajuda de um adulto</u> . Quem? 7- Toma sozinho 8- <u>Mais de uma pessoa</u> dividem esta responsabilidade. Neste caso, Quem?	EG032 _ _
33	A criança ou adolescente está usando algum outro medicamento no momento, ou usou durante o último mês? 0- Não. 1- Sim. 99 –Ignorado. Qual?	EG033 _ _
34	<i>Na próxima pergunta, o que precisamos saber é somente ,se no cotidiano, foi difícil dar o remédio para a criança</i> A mãe ou responsável fez uso de álcool? 0- Não 1- Sim, <u>nos três últimos meses</u> . 2- Sim, <u>algumas vezes na vida</u> . 3- Prefere <u>não responder</u> . 99- Ignorado	EG034 _ _

43	Se SIM, NOS ULTIMOS 3 MESES, com que frequência? 0-Não usou. 1-Diariamente 2- Finais de semana. 3- Não se aplica.	EG043 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Situações relacionadas à adesão.		
44	Qual foi a última vez que o senhor (a) deixou de dar o remédio por dois dias seguidos ou mais, no esquema atual ? 0-nunca. 1-Sempre 2-Na semana anterior. 3-No mês anterior 4-Há alguns meses. 5-Há alguns anos 6-Já aconteceu, mas <u>não me lembro quando</u> . 7- Aconteceu <u>com o esquema anterior</u> . 99- Ignorado	EG044 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
45	Já aconteceu de a criança/adolescente ter vomitado ou cuspidado o medicamento por não conseguir tomar? 0- Não. 1- Nos últimos 3 dias. 2- Algumas vezes na vida 3- Raramente 4- Somente <u>no começo do tratamento</u> , agora não acontece mais. 99- Ignorado. O que o senhor (a) faz se isso acontece?	EG045 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
46	No seu tratamento faz alguma atividade extra: recode ativi 0=0 2=0 1 3 4 5 6=1 recode ativi 0=0 2=0 1 3 4 5 6=1 recode ativi 0=0 2=0 1 3 4 5 6=1 recode ativi 0=0 2=0 1 3 4 5 6=1 0- Não. 1- Faz algum tipo de <u>acompanhamento pedagógico</u> 2- Faz <u>exercícios físicos</u> regularmente 3- Fisioterapia 4- Nutricionista 5- Psicológico 6- Já fiz mas parei O que?	EG046 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<i>(Para o responsável pela criança e adolescente, quando estes NÃO se medicam sozinhos). Quando fazemos um tratamento, algumas coisas podem nos ajudar ou atrapalhar. Poderia nos dizer se aconteceram com você algumas dessas situações, desde que começou este tratamento?</i>		
47	Faltou o medicamento na farmácia 0- Não 1- Sim, mas tomou. 2- Já aconteceu <u>nos esquemas anteriores</u> . 3- <u>Sim e deixou de tomar</u> o medicamento por isso. 4 – Não se aplica	EG047 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

48	Acabou e não foi reabastecer ou retirar mais na farmácia 0- Não 1- Sim, mas tomou. 2- Já aconteceu <u>nos esquemas anteriores</u> 3- <u>Sim e deixou de tomar</u> o medicamento por isso. 4 – Não se aplica	EG048 <input type="checkbox"/>
49	Teve dificuldades com a formulação do remédio? 0- Não 1- <u>Comprimidos/cápsulas</u> são muito grandes ou <u>são difíceis de engolir</u> . 2-. Líquido têm gosto ruim. 3- Tem dificuldades com <u>ambos (1 e 2)</u> 4 – Não se aplica. Observações: (conseguiu tomar?).	EG049 <input type="checkbox"/>
50	Esqueceu de dar o medicamento para a criança/adolescente. 0-Não. 1-Sim 2- Não se aplica	EG050 <input type="checkbox"/>
51	O horário de dar a medicação para criança/adolescente, atrapalhou o horário normal das refeições ou do sono. 0- Não 1- <u>Sim, teve de acordar</u> a criança para tomar o remédio. 2- <u>A criança perdeu a dose</u> porque estava dormindo 3- Não se aplica	EG051 <input type="checkbox"/>
52	A criança/adolescente recusou. 0-Não. 1-Sim 2-Não se aplica. Qual atitude toma quando recusa? _____	EG052 <input type="checkbox"/>
53	Teve problemas para dar o remédio porque muitas pessoas diferentes cuidam da criança/adolescente. 0- Não 1- Sim, mas tomou. 2- <u>Sim e deixou de tomar</u> o medicamento por isso. 3- Não se aplica	EG053 <input type="checkbox"/>
54	Ficou preocupada (o) de que as pessoas fiquem sabendo sobre o HIV, por causa dos remédios que ela (e) toma? (privacidade) 0- Não 1- Sim, mas tomou. 2- <u>Sim e deixou de tomar</u> o medicamento por isso. 3- Não se aplica	EG054 <input type="checkbox"/>
55	Deixou de tomar os medicamentos porque não estava se sentindo bem ou com algum problema de saúde? 0-Não. 1-Sim 2- Não se aplica	EG055 <input type="checkbox"/>
56	Teve problemas ou dificuldades com o médico que o atende a criança/adolescente? 0- <u>Não</u> , não tenho nenhuma dificuldade. 1- <u>Sim</u> , tenho problemas com ele (a). 2- Não se aplica Obs:	EG056 <input type="checkbox"/>

57	<p>Teve dificuldades com o hospital que o atende?</p> <p>0- <u>Não</u>, não tenho nenhuma dificuldade.</p> <p>1- <u>Sim</u>, tenho problemas.</p> <p>2- Não se aplica</p> <p>Obs:</p>	EG057 _
58	<p>Você acha que os remédios da criança/adolescente são importantes?</p> <p>0- <u>Não</u>, pois me sinto bem sem eles.</p> <p>1- São <u>mais ou menos</u> importantes.</p> <p>2- São <u>muito importantes</u> para a saúde da criança ou adolescente</p> <p>3- Não se aplica</p>	EG058 _
59	<p>O senhor (a), acha que é difícil te de conviver ou lidar com esse tratamento do HIV para a criança ou adolescente? recode lidart 0=0 3=0 1=1 2=2</p> <p>Recode 0=0 3=0 1=1 2=1</p> <p>0- Não.</p> <p>1- Difícil</p> <p>2- Muito difícil.</p> <p>3- Somente quando começou o tratamento (<u>no início</u>)</p> <p>4- Não se aplica.</p>	EG059 _
<p><u>Para adolescentes que se medicam por conta própria.</u></p> <p><i>Quando uma pessoa está fazendo um tratamento, algumas coisas podem nos ajudar ou atrapalhar?</i></p> <p><i>Você acha que aconteceram algumas dessas coisas com você, desde que começou este tratamento? .</i></p>		
60	<p>Faltou o medicamento na farmácia</p> <p>0- Não</p> <p>1- Sim, mas tomou.</p> <p>2- <u>Sim e não tomou</u> o medicamento por isso.</p> <p>3- Não se aplica</p> <p>99- Ignorado</p>	EG060 _ _
61	<p>Acabou e não foi reabastecer ou retirar mais na farmácia</p> <p>0- Não</p> <p>1- Sim, mas conseguiu tomar.</p> <p>2- <u>Sim e não tomou</u> o medicamento por isso.</p> <p>3- Não se aplica</p> <p>99 - Não se aplica.</p>	EG061 _ _
62	<p>Teve dificuldades com a formulação do remédio?</p> <p>0- Não</p> <p>1- <u>Comprimidos/cápsulas</u> são muito grandes ou <u>são difíceis de engolir</u>.</p> <p>2- Líquido têm gosto ruim.</p> <p>3- Tem dificuldades com <u>ambos (1 e 2)</u></p> <p>4 – Não se aplica.</p> <p>Observações: (conseguiu tomar?).</p>	EG062 _ _
63	<p>Está cansado de tomar estes remédios</p> <p>0- Não</p> <p>1- Sim, mas tomou.</p> <p>2- <u>Sim e deixou de tomar</u> o medicamento por isso.</p> <p>3- Não se aplica.</p>	EG063 _ _

64	Falta ajuda da família ou amigos 0- Não, não falta. 1- Sim falta. 2- Não se aplica.	EG064 <input type="checkbox"/>
65	Esquece de tomar o medicamento 0- Não 1- Sim 2- Não se aplica	EG065 <input type="checkbox"/>
66	Para você é difícil levar os medicamentos quando está no trabalho ou escola ou se divertindo. 0- Não 1- Sim, mas tomou. 2- <u>Sim e deixou de tomar</u> o medicamento por isso. 3- Não se aplica	EG066 <input type="checkbox"/>
67	Ficou preocupada (o) de que as pessoas fiquem sabendo sobre o HIV, por causa dos remédio que ela (e) toma? (privacidade) 0- Não 1- Sim, mas tomou. 2- <u>Sim e deixou de tomar</u> o medicamento por isso. 3- Não se aplica	EG067 <input type="checkbox"/>
68	Você alguma vez já deixou de tomar os medicamentos porque eles te fazem lembrar do HIV e você quer esquecer? 0- Não 1- Sim 2- Não se aplica	EG068 <input type="checkbox"/>
69	O horário da medicação atrapalhou o horário das refeições/escola/sono. 0- Não 1- Sim 2- Sim, mas tomou assim mesmo. 3- Não se aplica	EG069 <input type="checkbox"/>
70	Tem dificuldades com o seu médico, por exemplo, não gosta do atendimento? 0- Não, não tenho. 1- Sim, tenho. 2- Não se aplica.	EG070 <input type="checkbox"/>
71	Tem dificuldades com o hospital que o atende? 0- Não, não tenho. 1- Sim, tenho. 2- Não se aplica:	EG071 <input type="checkbox"/>
72	Você acha que seus remédios são necessários: 0- <u>Não</u> , pois me sinto bem sem eles. 1- São <u>mais ou menos</u> importantes. 2- São <u>muito importantes</u> para a saúde. 3- Não se aplica.	EG072 <input type="checkbox"/>

12	Perdeu alguma dose do esquema ontem? 0- Não 1- Sim	EA112 <input type="checkbox"/>
13	Perdeu alguma dose do esquema antes de ontem? 0- Não 1- Sim	EA113 <input type="checkbox"/>
14	Perdeu alguma dose do esquema há 3 dias? 0- Não 1- Sim	EA114 <input type="checkbox"/>
14 a	14a Quantas doses foram perdidas?	EA114a <input type="checkbox"/>
14 b	Proporção de adesão para os 4 dias	EA114b <input type="checkbox"/>
15	Deixou de tomar os medicamentos por dois dias seguidos ou mais? <u>V</u> 0- Não 1- Sim	EA115 <input type="checkbox"/>
16	Está usando a dose correta dos medicamentos ARVs 0- Não 1- Sim	EA116 <input type="checkbox"/>
17	Os três dias anteriores incluíram o final de semana/ feriado? 0- Não 1- Sim	EA117 <input type="checkbox"/>
18	Usa AZT? 0- Não 1- Sim.	EA118 <input type="checkbox"/>
19	Usa DDI? 0- Não 1- Sim.	EA119 <input type="checkbox"/>
20	Usa D4T? 0- Não 1- Sim.	EA120 <input type="checkbox"/>
21	Usa 3TC? 0- Não 1- Sim.	EA121 <input type="checkbox"/>
21 a	Usa Biovir	EA121a <input type="checkbox"/>
22	Usa NFV? 0- Não 1- Sim.	EA122 <input type="checkbox"/>
23	Usa EFV? 0- Não 1- Sim.	EA123 <input type="checkbox"/>
24	Usa NVP? 0- Não 1- Sim.	EA124 <input type="checkbox"/>
25	Usa TNV? 0- Não 1- Sim.	EA125 <input type="checkbox"/>
26	Usa KALETRA? 0- Não 1- Sim.	EA126 <input type="checkbox"/>
27	Usa RTV? 0- Não 1- Sim.	EA127 <input type="checkbox"/>
28	Usa Amprenavir? 0- Não 1- Sim.	EA128 <input type="checkbox"/>
28 a	Usa Abacavir 0- Não 1- Sim	EA128a <input type="checkbox"/>
28 b	Usa Atazanavir 0- Não 1- Sim	EA128b <input type="checkbox"/>
29	Perdeu alguma dose de AZT? 0- Não 1- Sim 2- Não se aplica	EA129 <input type="checkbox"/>
30	Perdeu alguma dose de DDI 0- Não 1- Sim 2- Não se aplica	EA130 <input type="checkbox"/>
31	Perdeu alguma dose de D4t 0- Não 1- Sim 2- Não se aplica	EA131 <input type="checkbox"/>
32	Perdeu alguma dose de 3TC 0- Não 1- Sim 2- Não se aplica	EA132 <input type="checkbox"/>

33	Perdeu alguma dose de NFV 0- Não 1- Sim 2- Não se aplica	EA133 <input type="checkbox"/>
34	Perdeu alguma dose de EFV 0- Não 1- Sim 2- Não se aplica	EA134 <input type="checkbox"/>
35	Perdeu alguma dose de NVP 0- Não 1- Sim 2- Não se aplica	EA135 <input type="checkbox"/>
36	Perdeu alguma dose de Kaletra 0- Não 1- Sim 2- Não se aplica	EA136 <input type="checkbox"/>
37	Perdeu alguma dose de TNV 0- Não 1- Sim 2- Não se aplica	EA137 <input type="checkbox"/>
38	Perdeu alguma dose de AMP 0- Não 1- Sim 2- Não se aplica	EA138 <input type="checkbox"/>
39	Perdeu alguma dose de RTV 0- Não 1- Sim 2- Não se aplica	EA139 <input type="checkbox"/>
40	Perdeu alguma dose de outro ARV 0- Não 1- Sim 2- Não se aplica	EA140 <input type="checkbox"/>
40 a	Perdeu alguma dose de ABACAVIR?	EA140 <input type="checkbox"/>
41	Observou náuseas/vômitos relacionados aos ARVs? 0- Não 1- Sim	EA141 <input type="checkbox"/>
42	Observou diarreia relacionadas aos ARVs? 0- Não 1- Sim	EA142 <input type="checkbox"/>
43	Observou flatulência/dores na barriga relacionados aos ARVs? 0- Não 1- Sim	EA143 <input type="checkbox"/>
44	Observou dor de cabeça relacionada aos ARVs? 0- Não 1- Sim	EA144 <input type="checkbox"/>
45	Observou coceira/ manchas na pele relacionados aos ARVs? 0- Não 1- Sim	EA145 <input type="checkbox"/>
46	Observou tonturas/problemas no sono relacionados aos ARVs? 0- Não 1- Sim	EA146 <input type="checkbox"/>
47	Observou outros problemas relacionados aos ARVs? 0- Não 1- Sim Quais? _____	EA147 <input type="checkbox"/> EA047EVA _____
47 a	Observou algum tipo de Evento Adverso	EA147a <input type="checkbox"/>
48	Desfecho (Aderente/não aderente). <u>Critério I:</u> Durante o último mês, consegui seguir todas as recomendações alimentares? 0- Não 1- Sim PADESÃO: _____	EA148 <input type="checkbox"/> EAP048 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
49	<u>Critério II:</u> Durante o último mês, consegui tomar os medicamentos nos horários corretos? 0- Não 1- Sim PADESÃO: _____	EA149 <input type="checkbox"/> EAP149 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
50	<u>Critério III:</u> Tomou todas as doses durante as duas últimas semanas? 0- Não 1- Sim. PADESÃO: _____	EA150 <input type="checkbox"/> EAP150 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Dosagem número:

INSTRUMENTO III				
Farmacocinética				
Para Identificação Id _ _ _				
	Data da coleta da amostra de sangue			
	Horário da coleta			Δt
	Medicamento	Horário da última tomada	Data da última tomada	
	Por favor poderia dizer se esses medicamentos foram tomados: <ul style="list-style-type: none"> 1-com água ou puros 2-com leite 3-junto com um lanche leve 4-junto com a refeição completa OBS: Tipo de alimento que ingeriu			

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Obrigatório para Pesquisa Científica em Seres Humanos Resolução nº 196 de 10/10/96 - Conselho Nacional de Saúde)

Identificação dos responsáveis pela pesquisa

Projeto de pesquisa: Adesão ao tratamento Anti-retroviral na infância e adolescência	
<u>Responsável no IIER</u> : Dra Maria do Socorro C. Ferrão	Fone: 3896-1380/9181-8764
<u>Responsável pela pesquisa</u> : Márcia T. Lonardoni Crozatti.	Telefone: 6162-8072

Identificação do sujeito da pesquisa

Nome da criança/adolescente:	
Endereço:	
Telefone:	Idade

Identificação do responsável pela criança ou adolescente

Nome	
Endereço	Fone
Grau de parentesco	

Carta de informações sobre o projeto

O senhor (a) esta sendo convidado (a) a fazer parte desta pesquisa, realizada entre as crianças e adolescentes que são acompanhados no Instituto de Infectologia Emílio Ribas e que utilizam medicamentos para combater o vírus da Aids. Sabemos que esses medicamentos são muito eficazes e importantes, ajudando a manter o bem-estar e a qualidade de vida das pessoas que vivem com o HIV, mas também, que algumas pessoas têm dificuldades para usá-los.

Por isso, esta pesquisa pretende estudar o quanto é possível, na prática, para estas crianças e adolescentes, seguir as orientações dos médicos sobre como tomar os seus remédios para combater o HIV, e como é feita a sua utilização, levando em conta a sua rotina diária e suas condições de saúde, ou seja, a adesão ao tratamento. Também serão estudadas quais as conseqüências desta adesão para o combate da

doença, porque o organismo da criança ou do adolescente pode responder de forma diferente dos adultos.

Durante a pesquisa será pedido ao senhor (a) que participe de entrevistas realizadas no dia da consulta da criança ou adolescente pelo qual você é responsável, individualmente, garantindo a sua privacidade. Será solicitado ao senhor (a), que traga para a consulta seguinte os frascos dos remédios que estão em seu poder para que seja feita a conferência da medicação usada. Além destes procedimentos, serão coletadas informações anotadas nos prontuários médicos, como resultado de exames e condições clínicas.

Embora não haja nenhuma vantagem direta para o participante, esperamos que este estudo traga benefícios às crianças e adolescentes acompanhados no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, fornecendo condições para melhorar o entendimento sobre a utilização dos medicamentos contra o HIV e assim conseguir melhores resultados no tratamento e no atendimento dos pacientes. Não haverá retorno financeiro para os participantes do projeto.

Sua participação do estudo é voluntária. Sua recusa em participar, não influenciará em nada o atendimento que sempre teve neste hospital. Além disso, ressaltamos que o senhor (a), poderá interromper sua participação no estudo a qualquer momento, sem sofrer nenhum prejuízo por isso.

As informações solicitadas durante a pesquisa não serão divulgadas, sendo usadas apenas para as finalidades aqui descritas. Em qualquer fase do estudo será garantido o sigilo e a privacidade. Seus dados serão identificados apenas por números de registro e/ou iniciais do nome, para que as informações sejam mantidas em caráter confidencial.

Eu _____

declaro que, após ter lido e compreendido completamente as informações sobre este projeto de pesquisa e após ter sido convenientemente esclarecido (a) pelo pesquisador, sem sofrer nenhum tipo de pressão para isso, estando ciente de eventuais desconfortos e/ou benefícios decorrentes da minha participação no estudo e após a garantia de que qualquer tipo de dúvida poderá ser discutida e esclarecida com a pesquisadora Márcia Terezinha Lonardoní Crozatti, pelo telefone 6162-8072 ou,

ainda com o Comitê de Ética em Pesquisa, na pessoa do Dr. Wladimir Queiroz, telefone 3896-1406;

Concordo em participar desta pesquisa de maneira voluntária, estando garantido meu direito de desligar-me dela a qualquer momento que julgar necessário, sem nenhuma penalidade ou modificação do atendimento que sempre tive neste hospital.

Assinatura do responsável pela criança ou adolescente, ou de seu representante junto à Casa de Apoio de residência.

Responsável pela pesquisa

Data: __/__/__

(Observação: Este termo de consentimento será preenchido em duas vias sendo que uma delas deverá ficar com o paciente e o outro com o pesquisador)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

SUB-GRUPO

(Obrigatório para Pesquisa Científica em Seres Humanos Resolução nº 196 de 10/10/96 - Conselho Nacional de Saúde)

Identificação dos responsáveis pela pesquisa

Projeto de pesquisa: Adesão ao tratamento Anti-retroviral na infância e	
<u>Responsável no IIER</u> : Dra Maria do Socorro C. Ferrão	Telefone: 3896-1380 ou 9181-8764
<u>Responsável pela pesquisa</u> : Márcia T. Lonardoní Crozatti.	Telefone: 3142-9380

Identificação do sujeito da pesquisa

Nome da criança/adolescente	
Endereço:	
Telefone:	Idade

Identificação do responsável pela criança ou adolescente

Nome	
Endereço	Fone
Grau de parentesco	

Carta de informações sobre o projeto

O senhor (a) esta sendo convidado (a) a fazer parte desta pesquisa, realizada entre as crianças e adolescentes que são acompanhados no Instituto de Infectologia Emílio Ribas e que utilizam medicamentos para combater o vírus da Aids. Sabemos que esses medicamentos são muito eficazes e importantes, ajudando a manter o bem-estar e a qualidade de vida das pessoas que vivem com o HIV, mas também, que algumas pessoas têm dificuldades para usá-los.

Por isso, esta pesquisa pretende estudar o quanto é possível, na prática, para estas crianças e adolescentes, seguir as orientações dos médicos sobre como tomar os seus remédios para combater o HIV, e como é feita a sua utilização, levando em conta a sua rotina diária e suas condições de saúde, ou seja, a adesão ao tratamento. Também serão estudadas quais as conseqüências desta adesão para o combate da doença e como ficam as quantidades dos medicamentos no sangue das crianças,

porque o organismo da criança ou do adolescente pode responder de forma diferente dos adultos.

Durante a pesquisa será pedido ao senhor (a) que participe de entrevistas realizadas no dia da consulta da criança ou adolescente pelo qual você é responsável, individualmente, garantindo a sua privacidade.

Também será colhida uma amostra de 6 a 8 ml de sangue das crianças ou dos adolescentes que concordarem em participar deste trabalho, para estudarmos a quantidade do medicamento no sangue e testes de genotipagem. Informamos ainda que este exame será colhido no mesmo momento da administração mensal da gama-globulina, evitando que haja uma outra punção da sua veia. Este exame será feito uma vez a cada mês, durante três meses seguidos. Como em qualquer coleta de sangue, pode haver um desconforto local e risco da formação de hematomas leves.

Será solicitado ao senhor (a), que traga para a consulta seguinte os frascos dos remédios que estão em seu poder para que seja feita a conferência da medicação usada. Além destes procedimentos, serão coletadas informações anotadas nos prontuários médicos, como resultado de exames e condições clínicas.

Embora não haja nenhuma vantagem direta para o participante, esperamos que este estudo traga benefícios às crianças e adolescentes acompanhados no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, fornecendo condições para melhorar o entendimento sobre a utilização dos medicamentos contra o HIV e assim conseguir melhores resultados no tratamento e no atendimento dos pacientes. Não haverá retorno financeiro para os participantes do projeto.

Sua participação do estudo é voluntária. Sua recusa em participar, não influenciará em nada o atendimento que sempre teve neste hospital. Além disso, ressaltamos que o senhor (a), poderá interromper sua participação no estudo a qualquer momento, sem sofrer nenhum prejuízo por isso.

As informações solicitadas durante a pesquisa não serão divulgadas, sendo usadas apenas para as finalidades aqui descritas. Em qualquer fase do estudo será garantido o sigilo e a privacidade. Seus dados serão identificados apenas por números de registro e/ou iniciais do nome, para que as informações sejam mantidas em caráter confidencial.

Eu _____
declaro que, após ter lido e compreendido completamente as informações sobre este projeto de pesquisa e após ter sido convenientemente esclarecido (a) pelo pesquisador, sem sofrer nenhum tipo de pressão para isso, estando ciente de eventuais desconfortos e/ou benefícios decorrentes da minha participação no estudo e após a garantia de que qualquer tipo de dúvida poderá ser discutida e esclarecida com a pesquisadora Márcia Terezinha Lonardoní Crozatti, pelo telefone 6162-8072, ou ainda com o Comitê de Ética em Pesquisa, na pessoa do Dr. Wladimir Queiroz, telefone 3896-1406;

Concordo em participar desta pesquisa de maneira voluntária, estando garantido meu direito de desligar-me dela a qualquer momento que julgar necessário, sem nenhuma penalidade ou modificação do atendimento que sempre tive neste hospital.

Assinatura do responsável pela criança ou adolescente, ou de seu representante
junto à Casa de Apoio de residência.

Responsável pela pesquisa

Data: __/__/__

(Observação: Este termo de consentimento será preenchido em duas vias sendo que uma delas deverá ficar com o paciente e o outro com o pesquisador)

ANEXO 3 –COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA**Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública****COMITÊ DE ÉTICA – COEP**

Av. Dr. Arnaldo, 715 – CEP 01246-904 – São Paulo – Brasil

Telefones: (55-11) 3066- 7779 fone/fax (55-11) 3064 -7314 e-mail: mdgracas@usp.br**Of.COEP/082/04**

20 de abril de 2004

Pelo presente, informo que o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo-COEP, **analisou e aprovou com recomendações**, em sua 03.ª/04 Sessão Ordinária, realizada em 19.04.04, de acordo com os requisitos da Resolução CNS/196/96, o Protocolo de Pesquisa n.º 1147, intitulado: “ADESÃO AO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA”, apresentado pela pesquisadora Márcia T. Lonardoni Crozatti.

O Comitê recomenda que a pesquisadora substitua no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido a palavra “adesão” por outra de fácil interpretação e que os dados do orientador também façam parte desse Termo.

Atenciosamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Eunice Aparecida Bianchi Galati', is written over the typed name.

Eunice Aparecida Bianchi Galati
Professora Doutora

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa da FSP-COEP



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENAÇÃO DE CONTROLE DE DOENÇAS
INSTITUTO ADOLFO LUTZ
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
CEPIAL

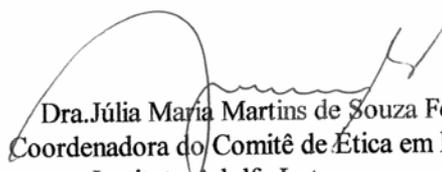
São Paulo, 14 de março de 2006 .

Ilmo(a) Sr(a).: **ROSÂNGELA RODRIGUES**
ELISEU ALVES WALDMAN

Coordenador(a) do Projeto de Pesquisa: **ADESÃO A TERAPIA ANTIRETROVIRAL
NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA.**

O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Adolfo Lutz (CEPIAL), em reunião ordinária do mês **MARÇO**, apresentou o **PARECER**, enquadrando o referido projeto na categoria **APROVADO**, de acordo com a Resolução 196/96 sobre Pesquisas Envolvendo Seres Humanos / CNS / MS , Brasília, 1996.

Atenciosamente


Dra. Júlia Maria Martins de Souza Felipe
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Instituto Adolfo Lutz
CEPIAL



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

COORDENADORIA DOS SERVIÇOS DE SAÚDE

INSTITUTO DE INFECTOLOGIA "EMILIO RIBAS"

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Av. Dr. Arnaldo, 165 - Cerqueira César - São Paulo - SP

CEP: 01246-900 - TEL: 3896-1406

PARECER

PROTOCOLO DE PESQUISA N.º 29/05

Data da entrada:

PARECER N.º 234/2005

Data: 13/7/2005

Título da Pesquisa: "Adesão no tratamento antiretroviral na infância e adolescência"

Investigador Principal: Dra. Maria do Socorro Carneiro Ferrão

CONSIDERAÇÕES: O Comitê de Ética em Pesquisa solicita:

- Nos TCLE e TCLE do Sub-grupo sejam acrescentados o telefone do responsável pela pesquisa no I.I.E.R, a quantidade de sangue a ser coletado, quantas vezes e os riscos do procedimento.

() APROVADO

() APROVADO COM RECOMENDAÇÕES

() REPROVADO

(X) COM PENDÊNCIAS- OBS.: a ausência de resposta em 60 dias, acarretará em arquivamento do processo por falta de interesse do pesquisador.

TEMÁTICA ESPECIAL

SIM NÃO

CONEP

SIM NÃO

SVS (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA)

SIM NÃO

Dr. Wladimir Queiroz

Comitê De Ética em Pesquisas - I.I.E.R.



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

Ofício CEP nº 64/2006

São Paulo, 23 de maio de 2006.

Ilmo(a). Sr(a).
Profa. Dra. Valentina Porta
FBF

Prezado(a) Senhor(a),

Vimos informar que o Comitê de Ética em Pesquisa da FCF/USP, em reunião realizada em 22 de maio de 2006, **APROVOU** o projeto "Quantificação de antiretrovirais em plasma humano" (Protocolo CEP nº 359) apresentado por Vossa Senhoria.

Lembramos que após a execução de 50% do cronograma do projeto, deverá ser apresentado um relatório parcial, de acordo com o Artigo 18 – item C, da Portaria FCF-111/97.

Atenciosamente,

A handwritten signature in cursive script, reading "Ursula M. Lanfer Marquez".

Profa. Dra. Ursula Maria Lanfer Marquez
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética Pesquisa
FCF/USP