ISSN 0871-3413 • ©*ArquiMed*, 2006

Adesão à Terapêutica Anti-Retrovírica na Infecção VIH/SIDA

Revisão de Artigos Publicados

Ângela Ventura*†
**Serviços Farmacêuticos, Hospital Joaquim Urbano; † Serviço de Higiene e Epidemiologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto*

Foi conduzida uma pesquisa na MEDLINE entre 1996 e 2004 a fim de identificar artigos onde a adesão à terapêutica e a infecção VIH/sida estivessem relacionadas. Na revisão bibliográfica subsequente foram incluídos 32 artigos, decorrentes da investigação em adultos (acima de 18 anos) e cujo objectivo principal foi quantificar a adesão à terapêutica de doentes com infecção VIH/sida. Foi registada informação relativa à definição de adesão, ao local de realização e desenho do estudo, à amostra, aos métodos de avaliação e aos níveis de adesão à terapêutica obtidos. As variáveis preditoras de adesão foram agrupadas de acordo com o conceito que pretendiam representar. Estes grupos foram organizados em três grandes categorias: a) factores sociais, b) factores relacionados com a doença e c) factores relacionados com o tratamento. A opção mais escolhida foi a de considerar a adesão como uma variável categórica. A entrevista e o questionário foram os métodos mais utilizados, apesar da diversidade de métodos para avaliar a adesão. Os estudos realizados foram maioritariamente observacionais prospectivos. A proveniência dos participantes foi sobretudo hospitalar com predomínio do sexo masculino. Os níveis de adesão à terapêutica encontrados, nos vários artigos, estão, na maior parte dos casos, abaixo do necessário para obter sucesso clínico. As variáveis que em mais estudos se associaram com a baixa adesão à terapêutica foram: o baixo nível de escolaridade e estatuto sócio-económico, a depressão, a falta de motivação para o tratamento e a complexidade do regime terapêutico.
Palavras-chave: adesão; infecção VIH/sida; terapêutica anti-retrovírica; revisão.

ARQUIVOS DE MEDICINA, 20(1-2): 37-49

INTRODUÇÃO

A importância da adesão à terapêutica na infecção VIH/sida foi reconhecida na 12ª Conferência Mundial em Genebra (1). Assim, ao desafio de tratar esta infecção acresceram duas questões: Qual o nível de adesão à terapêutica necessário para o sucesso terapêutico? Qual o nível de adesão estimado para os doentes em terapêutica?

Em doenças crónicas, como a hipertensão, uma adesão de 80% é considerada boa. No caso da infecção VIH/sida, estudos recentes demonstraram que é necessário cumprir entre 90% a 95% da terapêutica para atingir o objectivo terapêutico (2).

Os objectivos desta revisão foram analisar estudos feitos na área da adesão à terapêutica anti-retrovírica e descrever as diferenças e as semelhanças quanto à natureza da variável adesão, os métodos utilizados e o tipo de estudo realizado, bem como as características da amostra, os resultados encontrados e as barreiras à adesão apresentadas.

MÉTODOS

Foi efectuada uma pesquisa na MEDLINE desde 1996 até 2004 e utilizando os seguintes termos: “adherence and HIV” e “adherence and AIDS”. Desta pesquisa resultaram 30 artigos. Foi realizada uma outra pesquisa com base nas referências desses artigos (20 artigos). O termo “adherence” é o utilizado pelas recomendações internacionais para a utilização de anti-retrovíricos, anualmente emitidas pelo o Departamento de Saúde e Serviços Humanos do governo dos Estados Unidos (3).

Nesta revisão foram incluídos 32 artigos, decorrentes da investigação em adultos (acima de 18 anos) e cujo objectivo principal foi quantificar a adesão à terapêutica de doentes com infecção VIH/sida (apêndice).

A revisão dos artigos registou a informação relativa à definição de adesão, ao local de realização e desenho do estudo, à amostra, aos métodos de avaliação e aos níveis de adesão à terapêutica obtidos.

As variáveis preditoras de adesão foram agrupadas de acordo com o conceito que pretendiam representar.

Estes grupos foram organizados em três grandes categorias: a) factores sociais, b) factores relacionados com a doença e c) factores relacionados com o tratamento. As variáveis estudadas por análise univariada e multivariada foram agrupadas em função do seu significado estatístico.

RESULTADOS

Caracterização dos artigos analisados

Definição de adesão

Em 20 dos 32 artigos analisados a adesão à terapêutica foi considerada uma variável categorias: dicotómica (adere ou não adere) ou com várias categórias.

O conceito dicotómico (cumprimento absoluto ou "no missing doses"), que traduz uma adesão de 100%, isto é, sem falha, foi utilizado por quatro autores (apêndice 5, 6, 19, 32).

Na adesão à terapêutica utilizando várias categorias é, habitualmente, definido um valor abaixo do qual o doente é considerado não aderente, sendo esse ponto designado por limiar. O limiar mais baixo encontrado foi 75% (apêndice 31) e os mais utilizados foram os 80% (seis artigos) e de 90% (seis artigos).

Em relação à apresentação da adesão por classes foram identificados quatro artigos (apêndice 1, 8, 11, 27).

Nos restantes trabalhos, dez consideraram a adesão uma variável contínua; dessa forma a adesão pode assumir qualquer valor entre zero e 100% (apêndice 4, 10, 12, 13, 15, 18, 20, 21, 22, 29).

Foi identificado um artigo que, apesar de definir a adesão à terapêutica como uma variável contínua apresentou o resultado como categórica (apêndice 14). Em outro trabalho foram consideradas simultaneamente as duas classificações (apêndice 25).

Outro critério usado foi o instrumento empregue para "medir" a adesão.

Nos estudos que utilizaram os níveis plasmáticos dos inibidores da protease, a adesão à terapêutica foi definida como a presença de uma concentração mínima destes fármacos no sangue (apêndice 16, 25, 26, 28).

Para os trabalhos que utilizaram marcadores biológicos, um doente foi considerado aderente à terapêutica quando foram detectadas variações do volume globular médio, do ácido úrico e de bilirrubina (apêndice 1, 2, 16).

Para a contagem de comprimidos e para os sistemas electrónicos, a razão entre medicamentos tomados e medicamentos prescritos foi a definição mais utilizada. O período de tempo dessa avaliação variou de um dia (apêndice 15, 20), a uma semana (apêndice 15) até seis meses (apêndice 13). Os dados foram obtidos com base em registos de profissionais de saúde ou por sistema electrónico.

A utilização dos sistemas electrónicos também recorreu a outra definição: a diferença entre o número total de dias considerado para análise e o total de dias em que todos os medicamentos prescritos foram correctamente tomados (apêndice 12, 15).

Quando foi empregue o registo de dispensa de medicamentos na farmácia, a adesão à terapêutica foi definida pela razão entre medicamentos prescritos e medicamentos dispensados, relativamente a um determinado período de tempo. Apesar do período de tempo ter variado entre seis meses e um ano, a adesão foi estimada em avaliações mensais (apêndice 2, 7, 14, 23, 25, 26,31).

Alcoba (apêndice 26) considerou o acumulado de dias para os quais o doente não teria medicamentos e não a quantidade total de medicamentos cedidos na farmácia.

Nos estudos que aplicaram a entrevista, a definição empregue baseou-se no número de tomas/comprimidos que o doente recorda ter feito dos medicamentos prescritos, durante o período considerado. O período de tempo sobre o qual incidiu esta avaliação foi variável, um dia (apêndice 15) a sete dias (apêndice 3). Para além da definição já referida, houve trabalhos que utilizaram o número de dias com cumprimento absoluto da terapêutica para definir adesão (apêndice 3).

Da mesma forma que na entrevista, no questionário foram observados vários intervalos de tempo, nos quais o doente deveria identificar a forma como cumpria cada um dos medicamentos prescritos.

Para ambos os métodos, a informação acerca dos "medicamentos tomados" foi obtida com base na memória dos doentes.

Métodos de avaliação da adesão

Os métodos empregues dividiram-se em métodos directos (determinação das concentrações plasmáticas de fármacos e marcadores biológicos) e métodos indirectos (contagem de comprimidos, registos da dispensa de medicamentos na farmácia, juízo clínico, comunicação da adesão pelo doente, através de questionários e entrevistas e sistemas de controlo electrónico). Na tabela 1 estão descritos os métodos utilizados para estimar a adesão à terapêutica, nos artigos analisados.

Dos trabalhos analisados, 15 (46,9%) utilizaram um método para avaliar a adesão; 10 (31,3%) utilizaram dois e 6 (18,7%) utilizaram três métodos, em simultâneo.

Hugen e colaboradores (apêndice 25) aplicaram sete métodos diferentes num estudo descritivo realizado em 2002.

Nos 32 artigos analisados, o intervalo de tempo considerado na avaliação da adesão e o número de avaliações da adesão à terapêutica efectuadas foram bastante diversificados. Na entrevista, questionário e "juízo clínico", o intervalo de tempo de avaliação variou entre um dia a uma semana. Nos restantes métodos indirectos esse período foi mais longo, havendo trabalhos que fazem essa avaliação durante meses.

Tabela 1 - **Métodos utilizados para estimar a adesão à terapêutica.**

Tipo de Método	
Marcadores biológicos	1, 2, 16
Determinação de concentrações plasmáticas de fármacos	16, 25, 26, 28
Juízo clínico	1, 3, 13, 17, 24, 25
Entrevista	3, 6, 12, 15, 17, 18, 22, 23, 25, 26, 27, 28
Questionário	5, 8, 9, 10, 11, 16, 19, 21, 24, 25, 30, 32
Contagem de comprimidos	4, 9, 12, 17, 18, 22, 25, 29
Registo dispensa de medicamentos	2, 7, 14, 23, 25, 26, 31
Sistemas electrónicos	10, 12, 13, 15, 18, 20, 22, 25

Os números na tabela correspondem aos artigos em que foram aplicados os métodos (apêndice)

Local de realização

Dos 32 trabalhos, 17 (53,1%) foram realizados nos Estados Unidos, 2 (6,3%) no Canadá, 4 (12,5%) em Espanha, 2 (6,3%) em Itália, 1 (3,1%) na Bélgica, 1 (3,1%) na França, 1 (3,1%) na Holanda, 1 (3,1%) no Reino Unido, 1 (3,1%) na Suiça, 1 (3,1%) em Hong-Kong e 1 (3,1%) no Senegal. A zona urbana foi o local eleito para a realização da maioria dos estudos.

Em dez artigos não foi identificado o número de centros de investigação envolvidos e em 14 o estudo decorreu num único centro de investigação.

A proveniência dos participantes foi: em três (9,4%) artigos comunitária, em 18 (56,3%) hospitalar e em 11 (34,4%) seleccionados de coortes.

Desenho do estudo

Trinta e um estudos foram observacionais analíticos e um foi descritivo (apêndice 25). Quinze foram estudos prospectivos, 13 transversais e dois retrospectivos.

O intervalo de tempo de avaliação da adesão do doente foi outro aspecto analisado. Os estudos retrospectivos (apêndice 1, 27) decorreram durante intervalos de tempo variáveis. Esse intervalo foi limitado por um "ponto i", definido como o início do estudo e por um "ponto t", onde o doente iniciou a terapêutica.

Nos estudos transversais não foi definido o intervalo de tempo em que decorreu o estudo.

Os estudos prospectivos decorreram em intervalos de tempo que variaram entre as 12 e as 104 semanas (2 anos).

Nos estudos transversais, o número de avaliações da adesão à terapêutica foi pequeno, habitualmente, uma avaliação. Nos estudos prospectivos, foram, habitualmente, efectuadas mais do que uma avaliação.

Amostra

O número de doentes incluídos nas amostras variou entre poucas dezenas e centenas. Cinco artigos utilizaram amostras com menos de 50 doentes (apêndice 2, 10, 12,17, 25) e seis com mais de 500 (apêndice 14, 19, 21, 23, 31, 32). A amostra mais pequena foi de 28 doentes (apêndice 25) e a maior de 1522 doentes (apêndice 31).

Na selecção de doentes houve autores que optaram por recrutar doentes *naives* (apêndice 1, 14, 22, 31), mas a maior parte optou por doentes em terapêutica há mais de 6 meses ou 1 ano.

As características demográficas analisadas foram a idade, o sexo, a etnia e/ou raça.

A maioria das amostras incluiu homens e mulheres (27 artigos), mas o número de homens foi sempre superior. Nos restantes cinco artigos, dois não mencionaram a distribuição por sexos (apêndice 5, 25), um apenas incluiu mulheres (apêndice 20) e dois apenas homens (apêndice 2, 32).

Nos estudos realizados nos EUA (17 estudos) foram descritas as etnias dos participantes, sendo a caucasiana inferior a 50% em 11 estudos (64,7%) e superior a 50% em cinco (29,3%).

Níveis de adesão obtidos

Os níveis de adesão à terapêutica dos estudos analisados, considerando a adesão como variável categórica, são apresentados na tabela 2. Estes resultados consideraram os vários métodos utilizados para avaliar a adesão numa única avaliação.

Os resultados dos artigos que consideraram a adesão à terapêutica como variável contínua estão expressos nas tabelas 3 e 4.

Variáveis associadas à adesão à terapêutica

Em oito dos 32 trabalhos analisados, os autores questionaram os doentes acerca das razões que os levaram a não cumprir a terapêutica. As principais razões mencionadas foram o "esquecimento" e o "estar muito

Tabela 2 - **Apresentação da adesão como variável categórica.**

Estudo	Marcadores biológicos	Concentração plasmática	Juízo clínico	Entrevista	Questionário	Contagem comprimidos	Registo Serviço Farmacêutico
Broers 1994	Não avaliado		(Toxicodependentes) >80% = 81,3% doentes <80% = 18,8% (outros) >80% = 83,2% <80% = 15,4%				
Singh 1996	Sem resultados						<80% = 37% doentes >80% = 63% doentes
Eldred 1998			>80% = 56% doentes	>80% = 60% doentes			
Walsh 1998					100% = 91% doentes (dia anterior) 100% = 86% (2 dias anteriores) 100% = 58,2% (2 semanas anteriores)		
Kalichaman 1999				<100% = 20% doentes			
Singh 1999					<90% = 57,6% doentes		<90% = 18% doentes
Gordilo 1999					>80% = 28% doentes		
Gifford 2000					81-99% = 22% >99% = 50% 100% = 50,9% doentes		
Duong 2001	9% ácido úrico 23% bilirrubina 90% macrocitose	detecção Inibidor protease (IP) em 81,8% doentes					
Bangsberg 2001			>80% = 71% doentes	>80% = 57% doentes		>80% = 44% doentes	
Magiolo 2002					100% = 50,9% doentes		
Dlalla 2002				<90% = 31,8% doentes >90% = 68,2%			<90% = 31,8% doentes >90% = 68,2%
Vincke 2002			Sem resultados		Sem resultados		
Alcoba 2003		não detectado IP em 61,3% doentes		>90% = 21,7% doentes			
Fong 2003				100% = 80,7% doentes 99-95% = 15,5% 94-90% = 1,9% <90% = 1,9%			
Dorz 2003		não detectado IP em 15,6% doentes		>80% = 88,1% doentes >90% = 70,9%			
Gebo 2003					>90% = 71% doentes		
Kleeberger 2004					100% = 78-85% doentes		

ocupado ou fora de casa".

Os "efeitos secundários" dos medicamentos, a depressão e as "dificuldades em compreender a posologia prescrita" foram outras das razões apontadas.

As "alterações na vida diária", o "querer desintoxicar o corpo", o "adormecer" e o consumo de álcool ou outra substância ilícita aparecem descritas no final da lista.

Dos 32 artigos, 17 (53,1%) fizeram uma análise

Tabela 3 - **Apresentação da adesão como variável contínua.**

Estudo	Juízo clínico	Entrevista	Contagem comprimidos	Sistemas electrónicos
Rosado 1998			> 80% = 58% doentes 78% Doses tomadas	
Bangsberg 2000		89% Doses tomadas	73% Doses tomadas	67% Doses tomadas
Paterson 2000	Acertaram 58% (médicos) 70% (enfermeiros)			> 95% = 72% doentes > 95% = 28% 74% Doses tomadas
Arnsten 2001		79% Doses tomadas no dia anterior 78% Doses tomadas na semana anterior		57% Doses tomadas no dia anterior 53% Doses tomadas na semana anterior 79% Doses tomadas nos 6 meses
Lui 2001		93% Doses tomadas	83% Doses tomadas	63% Doses tomadas (CAS-76% Doses tomadas)
Golin 2002		71% Doses tomadas	71% Doses tomadas	71% Doses tomadas

Tabela 4 - **Apresentação da adesão como variável contínua - análise em mais de um momento.**

Estudo	Questionário	Contagem comprimidos	Sistemas electrónicos
Melbourne 1999	1º mês - 97,5% Doses tomadas 2º mês - 96,5% Doses tomadas 3º mês - 98,4% Doses tomadas		1º mês - 90,3% Doses tomadas 2º mês - 90,1% Doses tomadas 3º mês - 92,8% Doses tomadas
Andrea 2002			1º mês - 64% Doses tomadas 2º mês - 55% Doses tomadas 3º mês - 52% Doses tomadas 4º mês - 49% Doses tomadas 5º mês - 47% Doses tomadas 6º mês - 45% Doses tomadas
Mannheimer 2002	1º mês - 89% Doses tomadas 4º mês - 86% Doses tomadas 8º mês - 85% Doses tomadas 12º mês - 85% Doses tomadas		
Lanièce 2003		1º ano - 90% Doses tomadas 2º ano - 92% Doses tomadas	

univariada dos factores preditores da adesão à terapêutica no doente com infecção VIH/sida e 13 (40,6%) alargaram essa análise a um estudo multivariado. O resultado das associações encontradas é apresentado considerando factores sociais, factores relacionados com a doença e factores relacionados com a terapêutica (Tabela 5).

Factores sociais

Do conjunto de variáveis demográficas, a idade foi a que apresentou associação mais evidente com a adesão à terapêutica. Os artigos mostraram que os participantes mais velhos tinham maior adesão à terapêutica.

A etnia foi estudada em 13 artigos, todos provenientes dos Estados Unidos. Os afro-americanos apresentam mais baixa adesão à terapêutica.

Em nenhum estudo foi encontrada associação estatisticamente significativa entre sexo, estado civil e viver com dependentes (componente familiar), e adesão à terapêutica.

Tabela 5 - **Associação entre factores sociais, relacionados com a doença e relacionados com o tratamento, e adesão à terapêutica.**

		Análise Univariada	Análise Multivariada
Factores Sociais	Sexo	sem associação	sem associação
	Idade	9, 20, 21, 22, 32	9, 13, 19, 20, 32
	Etnia	7, 11, 13, 21, 22, 32	2, 11, 22
	Estado Civil	sem associação	sem associação
	Viver com dependentes	sem associação	sem associação
	Escolaridade	6, 9, 11, 13, 22, 32	6, 11, 22, 32
	Estatuto sócio-económico	9, 11, 20, 22, 30	22, 30
	Consumo álcool	8, 20, 22, 28	20, 22
	Consumo tabaco	sem associação	sem associação
	Consumo haxixe	8, 20, 28, 30, 32	20, 22, 30
	Consumo cocaína		
	Consumo heroína		
	Apoio Social	6, 7, 9, 11, 30	9, 30
	Satisfação com a instituição de saúde ou profissional	sem associação	sem associação
	Stress	2, 6, 9, 11,13, 27, 28, 32	9, 13, 27, 32
	Depressão		
Factores relacionados com a doença	Via transmissão -IDU	2, 9	9
	Via transmissão - Sexual	sem associação	sem associação
	Nº linfócitos T CD4+	6, 9, 20	9, 20
	Carga vírica	sem associação	sem associação
	Fase SIDA	32	2, 11
	Crença da saúde	3, 11, 30	3
	Motivação	2, 3, 7, 11, 22, 27	2, 11, 22, 27
Factores relacionados com o tratamento	Efeitos Secundários	27	sem associação
	Complexicidade regime terapêutico	3, 11, 27	3, 11, 27
	Nº fármacos	2	sem associação
	Nº comprimidos	2	19
	Posologia	2, 3, 20, 22	3, 19, 20, 22
	Doente terapêutica *naive*	21	sem associação
	Doentes em tratamento	20,32	19, 20

Os números na tabela correspondem aos artigos em que foi demonstrada associação (apêndice).

As características socio-económicas incluíram o nível de escolaridade e o estatuto socio-económico. O nível de escolaridade considerou indicadores relativos ao grau académico e ao grau de iliteracia. Do estatuto socio-económico fizeram parte indicadores tão diversos como o vencimento anual dos doentes, a situação laboral, o número de refeições diárias ou o ter casa própria. Os artigos que evidenciaram associação mostraram que os participantes com baixo nível de escolaridade e socio-económico tinham menor adesão à terapêutica.

Nem todos os autores definiram o tempo de consumo de tabaco, álcool ou drogas ilícitas, alguns dividiram esse consumo entre activo ou histórico. A associação entre o consumo de tabaco e a adesão à terapêutica foi analisada em dois artigos, mas não foi encontrada associação entre as variáveis.

As características institucionais incluíram o apoio social e o grau de satisfação com a instituição médica e/ou com os profissionais de saúde. Os resultados mostraram que os participantes com maior apoio social tinham maior adesão à terapêutica. As situações enquadradas no apoio social foram: o apoio de familiares e amigos, o apoio religioso e o apoio dado por instituições de solidariedade social. A satisfação do doente em relação à instituição onde é tratado e aos profissionais de saúde que o acompanham, nomeadamente médicos, não mostrou evidência de associação significativa com a adesão à terapêutica.

As variáveis ligadas à saúde mental foram o *stress* e a depressão. No *stress* foram considerados sentimentos como: a ansiedade, as limitações emocionais, o cansaço, o isolamento. Como depressão incluíram-se as situações clínicas ligadas à saúde mental. Foram utilizadas várias escalas para avaliar a depressão. Os artigos que incluíram participantes mais deprimidos ou com *stress* tinham menor adesão à terapêutica.

Factores relacionados com a doença

O estado clínico do doente reflectiu uma variedade de situações, desde um bom estado geral de saúde, ao aparecimento de sinais ou sintomas incómodos ou de infecções ou eventos oportunistas, avanço na história natural da doença, aumento da carga vírica ou deterioração do estado imunológico. Foi observada associação significativa entre o estado imunológico (número de linfócitos T CD4+) e a adesão à terapêutica, esta foi no sentido de doentes com menor número de linfócitos T CD4+ demonstravam uma menor adesão à terapêutica.

As variáveis que estudaram a associação entre a atitude perante a doença e a adesão à terapêutica abordaram situações relacionadas com a crença na saúde e com a motivação. A primeira incluiu situações relacionadas com o conhecimento da doença e/ou da forma de actuação dos medicamentos, a percepção de que os medicamentos podem melhorar e prolongar a vida, que os medicamentos vão combater o vírus ou a percepção de que a infecção VIH causa doenças que podem ser combatidas pelos medicamentos. A segunda considerou situações que demonstram empenhamento face ao cumprimento da terapêutica, tais como "*coping*", uso de auxiliares de memória para não esquecer de tomar os medicamentos. Os artigos mostraram que os participantes mais motivados têm maior adesão à terapêutica.

Factores relacionados com o tratamento

Dada a sua complexidade o regime terapêutico foi avaliado em termos gerais. Com efeito, é complicado tomar os medicamentos sobretudo fora de casa, durante o horário do trabalho, de estômago vazio ou quando não se encaixam no quotidiano.

Em relação ao número de fármacos incluídos no regime terapêutico, ao número de comprimidos diários ou à posologia, a associação pareceu menos evidente. Nas duas situações, regimes terapêuticos complexos, com vários fármacos, muitos comprimidos e posologia com maior número de tomas estariam associados a uma adesão mais fraca.

Em relação à associação entre a experiência terapêutica e a adesão à terapêutica, houve mais referências de associação positiva em doentes já em tratamento.

DISCUSSÃO

A Organização Mundial de Saúde definiu adesão à terapêutica como "a extensão em que o comportamento de um indivíduo, para a utilização de medicamentos, cuidados de saúde, alimentação e estilos de vida, está de acordo com as recomendações de um profissional de saúde com as quais concorda" (4). Apesar das várias definições que foram sendo desenvolvidas ao longo dos anos, a adesão à terapêutica continua a ser difícil de "medir", pelo que nos artigos analisados se centrou nos medicamentos tomados pelo doente. Apenas um autor (apêndice 25), apresentou como objectivo do estudo, a avaliação da adesão à terapêutica prescrita bem como a avaliação da adesão à posologia e às restrições alimentares.

Nos artigos analisados foi mais frequente a classificação categórica da adesão, contudo pelo seu carácter dinâmico, a classificação contínua seria melhor opção. Esta posição é defendida por Steiner, para este autor a utilização da adesão como variável categórica só fará sentido quando for claro o limiar para a patologia em causa, fora essa situação a medida contínua deveria ser a utilizada (5). Os artigos que consideraram a adesão uma variável categórica utilizaram, geralmente métodos de avaliação subjectivos (auto-comunicação, juízo clínico), períodos de avaliação curtos e basearam a informação na memória do doente ou do profissional de saúde. Quando utilizada a variável contínua, os períodos de avaliação foram mais longos e a informação, em regra, não se baseou na memória do doente ou do profissional de saúde. Esta opção permitiu igualmente fazer avaliações considerando múltiplos intervalos de tempo, o que

possibilitou avaliar não só a adesão à terapêutica no período de tempo definido no estudo, mas também a sua evolução ou retrocesso.

Em alguns artigos, o tempo de avaliação da adesão à terapêutica não foi quantificado. Houve autores que consideraram o tempo entre "visitas"/consultas (apêndice 12, 22), o que implicou que a avaliação da adesão tivessem intervalos de tempo variados. Por exemplo, para alguns doentes o tempo entre consultas poderia ser diferente por razões ligadas à evolução da doença ou por motivo de fraca adesão à terapêutica. Esta variação pode originar um viés de selecção. Idealmente, os intervalos de tempo de avaliação devem ser iguais ou muito aproximados para os doentes de um mesmo estudo.

Para avaliar a adesão foram empregues diversos métodos. A utilização de marcadores biológicos na avaliação da adesão à terapêutica não constitui uma inovação na área da medicina. Na infecção VIH/sida, os marcadores biológicos utilizados foram a macrocitose, característico da zidovudina e da estavudina; o aumento dos valores séricos do ácido úrico, característico da didanosina, e o aumento dos níveis de bilirrubina que ocorre nos doentes a tomar indinavir. Os marcadores biológicos foram encarados como promissores por alguns investigadores (6). Doung (apêndice 16) mostrou existir evidência de associação entre a hiperbilirrubinemia e a adesão ao indinavir e entre o aumento do ácido úrico e a adesão à didanosina. Contudo, nem sempre foi demonstrada a associação entre essas alterações e a adesão. Broers e colaboradores (apêndice 1) não encontraram associação entre a macrocitose e a adesão à terapêutica com zidovudina ou com estavudina. A deficiência de vitamina B12 e de folatos, o alcoolismo ou a doença hepática são, igualmente, capazes de provocar alterações semelhantes, o que pode enviesar os resultados (10).

A determinação sérica dos fármacos é um método dispendioso e complexo (7). Os fármacos mais utilizados foram os inibidores da protease, particularmente o indinavir. Doung (apêndice 16) demonstrou que níveis plasmáticos acima dos valores de referência para os inibidores da protease e resposta virológica estavam associados e que os níveis de fármaco eram preditores nessa resposta. Outro artigo não confirmou, inteiramente, essa associação (apêndice 26). Outros estudos demonstraram que a baixa adesão estaria associada com níveis de fármaco indetectáveis, mas não com cargas víricas quantificáveis (8).

Uma desvantagem deste método prende-se com o facto dos inibidores da protease terem semi-vidas curtas, de facto, apenas se podem dosear concentrações plasmáticas relativas ao dia anterior à última toma, pelo que a extrapolação para períodos de tempo mais longos é controversa. Alguns autores concluíram que seria possível essa extrapolação (apêndice 26); outros alegaram o chamado efeito "escova de dentes" para se oporem (9). Outros viéses apontados na literatura foram as interacções medicamentosas e da dieta alimentar que podem estar ligadas a valores falsamente baixos de anti-retrovíricos (10).

As recomendações do *Department of Health and Human Services*, de Outubro de 2005, consideram a monitorização sérica de inibidores da protease e inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa como uma opção com interesse potencial e de inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa como sendo, ainda, objecto de mais estudos. Em relação à sua utilização na prática clínica, as situações indicadas por esses peritos não incluem a avaliação da adesão à terapêutica. De facto, a falta de estudos prospectivos capazes de demonstrar que a monitorização sérica de anti-retrovíricos melhora a resposta à terapêutica é a principal limitação à utilização deste método (3).

Nenhum estudo empregou, exclusivamente métodos directos para estimar a adesão à terapêutica. Nos 32 artigos analisados, houve uma opção predominante pelos métodos indirectos e em seis artigos foram utilizados, em simultâneo, métodos directos e indirectos.

A entrevista e o questionário foram os métodos mais utilizados para avaliar a adesão à terapêutica, respectivamente em 23 trabalhos. De um modo geral, os questionários e as entrevistas sobrestimam a adesão, no entanto manifestar uma adesão absoluta é um fraco preditor, mas declarar uma adesão baixa deve ser tida em consideração (11).

Houve artigos que referiram ter optado por um entrevistador com formação específica e independente da equipa de saúde (apêndice 3, 28). A formação do entrevistador é importante, na medida em que lhe é ensinado a orientar uma entrevista, para que o doente compreenda o que lhe é perguntado, sem, no entanto, o influenciar ou condicionar. O facto do entrevistador não ser membro da equipa de saúde, pode dar mais garantias de que o doente não se sentirá pressionado a responder algo que agrade ao entrevistador e, por isso, sobrestime a sua adesão à terapêutica. Para além de se obterem respostas mais fidedignas, há um reforço positivo da importância da adesão à terapêutica, uma oportunidade de conhecer os motivos das falhas e uma oportunidade de intervir (12). Estes dois métodos permitem auscultar o doente em relação às suas dificuldades em cumprir a terapêutica.

O registo da dispensa de medicamentos (sete artigos), o sistema electrónico (oito artigos) e a contagem de comprimidos (oito artigos) foram as segundas grandes opções, em termos de métodos de avaliação. Bangsberg (apêndice 12) defendeu as vantagens da contagem de comprimidos relativamente aos sistemas electrónicos. Para este autor, os sistemas electrónicos subestimam a adesão, uma vez que é vulgar o doente retirar mais de uma dose de cada vez que abre o frasco, particularmente quando utiliza as chamadas "caixas de medicação", o autor defende, ainda, a vantagem da contagem de comprimidos ser efectuada em casa dos doentes e sem visitas previamente anunciadas.

O registo de dispensa de medicamentos na farmácia pressupõe condicionalismos, nomeadamente, que a dispensa de medicamentos seja feita exclusivamente por

uma farmácia e para períodos de tempo regulares e bem definidos. Em 1988, Steiner publicou um artigo onde descreveu e validou este instrumento para estimar a adesão à terapêutica (13). Este método permite obter uma informação: se os medicamentos foram dispensados ao doente, mas não controla se foram realmente tomados. A interrupção da dispensa de medicamentos devido a efeitos adversos, episódios de internamento ou indicação médica não foram analisadas na maior parte dos trabalhos, apenas Olalla (apêndice 23) considerou estas variáveis nos seus resultados.

A capacidade dos médicos e outros profissionais de saúde avaliarem a adesão à terapêutica revelou-se, um instrumento incerto. No estudo de Paterson (apêndice 13), 51% dos doentes classificados pelo médico como tendo uma adesão inferior a 80% tinham, na realidade, adesão superior a esta percentagem (avaliada por sistema electrónico). De facto, 21% desses doentes tinham adesão superior a 95%. Aparentemente, um doente raramente admite ao seu médico não aderir à terapêutica, da mesma forma que um médico raramente admite que um seu doente não seja aderente à terapêutica (14).

Houve estudos em que os doentes receberam uma gratificação pela colaboração que tiveram, ou seja, pelo tempo dispensado a responder aos questionários ou às entrevistas (apêndice 3, 5, 17, 30). Este procedimento pode "incentivar" o doente a agradar; este pode tentar "colaborar" mais e, consequentemente "aumentar" a adesão à terapêutica.

Apesar das diferenças entre os vários métodos foi encontrada correlação moderada entre a auto-comunicação (entrevista e/ou questionário) e os sistemas electrónicos num artigo (apêndice 15) e entre os sistemas electrónicos e a determinação das concentrações plasmáticas noutro (apêndice 25). Outros estudos que compararam sistemas electrónicos, contagem de comprimidos e auto-comunicação, encontraram níveis de adesão significativamente diferentes para esses métodos (apêndice 12, 18).

Parece, pois, ser consensual não existir um método ideal para avaliar a adesão à terapêutica, e que será a combinação de vários métodos a melhor abordagem; parece, também, lógico que estudos que utilizaram diferentes resultados analíticos e/ou clínicos como resultado final obtivessem diferentes resultados de adesão.

Mesmo entre os estudos que utilizaram o mesmo tipo de método houve diferenças, por exemplo, nas questões colocadas na entrevista ou do questionário, no tempo sob o qual incidiu a análise (um dia, dois dias, uma semana) e no próprio processo de recolha de informação. Finalmente, a avaliação foi feita, quase sempre, para um regime terapêutico e foram poucos os estudos que analisaram a adesão a fármacos em particular.

Não obstante o carácter universal desta infecção, são ainda poucos os trabalhos realizados na Europa, na Ásia ou em África. Salienta-se o facto de não terem sido identificados quaisquer artigos originários do leste da Europa, uma vez que esta região apresenta um aumento da incidência da infecção VIH/sida. Refere-se, também, o facto de 30 dos artigos analisados serem oriundos de países onde o acesso à terapêutica é universal a todos os doentes que dela necessitem.

A importância dos estudos sobre adesão à terapêutica no doente com infecção VIH/sida prende-se, principalmente, com o facto de ser imprescindível conhecermos os factores condicionantes da adesão para ser possível agir sobre eles. De facto, a diversidade de estudos realizados dificulta a comparação entre os vários trabalhos. Além disso, a ausência de um grupo controlo, aumenta a possibilidade de ocorrerem viéses por indicação, tais como a prescrição de regimes mais complexos a doentes considerados mais aderentes. A predominância de estudos transversais esquece a evolução ou retrocesso da adesão do doente à terapêutica ao longo do tempo.

A classificação do método epidemiológico utilizado e a duração do estudo foram parâmetros nem sempre definidos claramente pelos autores. Em 14 (44%) dos artigos analisados a classificação do método epidemiológico não foi definida pelo autor. Em relação à duração do estudo, se para os estudos transversais pode ser entendido que o estudo decorreu no tempo necessário à aplicação do instrumento de avaliação aos doentes, para os estudos prospectivos e retrospectivos a definição clara da duração temporal é um factor essencial.

Em grande parte dos artigos analisados, as amostras eram de pequena dimensão, o que pode ter dificultado a identificação dos factores preditores. A generalização dos resultados à população é igualmente controversa, pelo facto de existirem amostras de conveniência, dos participantes estarem já incluídos em estudos de coorte ou receberem incentivos monetários. O reduzido número de mulheres, a variabilidade de distribuição de factores de risco para transmissão e as diferenças culturais foram outros limites à generalização.

Em relação aos estudos analisados, houve uma clara predominância por populações provenientes do continente americano (59,4%) relativamente à Europa (34,4%).

O optimismo surgido nos doentes e na comunidade médica e científica com o aparecimento de novos fármacos, particularmente os que permitiam uma terapêutica potente, foram frustrados pelo reconhecimento das exigências do próprio regime terapêutico. A terapêutica anti-retrovírica potente demonstrou ser capaz de baixar a carga vírica para valores indetectáveis, relacionando-se este facto com uma diminuição da morbilidade e da mortalidade. Contudo, a eficácia deste tratamento depende do cumprimento rigoroso de um regime terapêutico (15).

Os níveis da adesão à terapêutica encontrados nos artigos analisados foram diversos; contudo, foi unânime, para vários investigadores, que o nível de adesão à terapêutica deveria ser elevado para atingir os benefícios terapêuticos. Salienta-se o crescimento do valor limiar ao longo do tempo (ano de realização do estudo) e à medida que as evidências científicas e clínicas apontavam para a necessidade de um cumprimento cada vez mais

escrupuloso do regime terapêutico.

Nos estudos que consideram a adesão uma variável categórica (apêndice 5, 6, 19, 32), o melhor resultado foi o obtido no trabalho de Kleeberger e colaboradores, onde 78 a 85% dos doentes apresentaram uma adesão de 100%. O pior resultado foi obtido por Maggiolo e colaboradores, com apenas 50,9% dos doentes a apresentarem uma adesão de 100%. Curiosamente, ambos os autores usaram um questionário estruturado como instrumento para estimar a adesão.

Nos artigos em que o valor limiar utilizado foi de 90%, o melhor resultado foi obtido por Fong e colaboradores, 98,1% de doentes aderentes (apêndice 27) e o pior resultado foi obtido por Gordillo e colaboradores 57,6% de doentes aderentes (apêndice 9).

Nos artigos que consideram a adesão uma variável contínua, os melhores resultados foram obtidos por Melbourne e colaboradores (apêndice 10) e por Laniéce e colaboradores (apêndice 29). Os piores resultados foram os obtidos por Andrea e colaboradores (apêndice 20) e por Arnsten e colaboradores (apêndice 15).

Do ponto de vista do doente, os factores que mais dificultaram a adesão à terapêutica foram o esquecimento, o estar muito ocupado ou fora de casa, os efeitos secundários e a depressão. Curiosamente, o número de fármacos, o número de comprimidos ou a posologia não apareceram entre as primeiras razões apontadas, apesar de na literatura, serem apontadas como importantes causas de má adesão à terapêutica (3).

Nos artigos analisados, o desenho do estudo, a amostra, o método utilizado para estimar a adesão foram bastante diferentes; contudo, as variáveis analisadas foram muito semelhantes. De facto, não foi identificada uma variável estudada num único artigo; pelo contrário foram identificadas dezenas de variáveis repetidas. Essas variáveis foram reunidas em grupos e depois em três grandes categorias: factores sociais, factores relacionados com a doença e factores relacionados com o tratamento.

Nenhum dos artigos analisados encontrou associação entre sexo, estado civil, viver com dependentes e a adesão à terapêutica. No entanto, ser jovem, pertencer a uma etnia minoritária, ter um baixo nível de escolaridade e económico e consumir drogas ilícitas apareceram associados com uma baixa adesão à terapêutica. As características socio-demográficas foram variáveis incluídas em praticamente todos os estudos; apesar de não serem necessariamente bons factores preditores, identificam franjas populacionais capazes de beneficiar de intervenções dirigidas.

Provavelmente, a associação entre a etnia e a adesão à terapêutica ocorreu como reflexo da diversidade de culturas, de crenças na saúde, de atitudes perante o tratamento, bem como do nível socio-económico dos doentes pertencentes a essas minorias. Os trabalhos que descreveram essa associação eram provenientes dos Estados Unidos e foi a população afro-americana a que apresentou uma menor adesão à terapêutica.

Em relação ao nível socio-económico, a diversidade de critérios de avaliação poderia justificar as associações encontradas. De facto, os critérios de pobreza ou de riqueza são muito variados e vão desde o "comer menos de duas refeições por dia" (apêndice 30), ao estar desempregado (apêndice 13, 20), até à quantificação do vencimento anual, isto é, grandes extremos de pobreza e de riqueza nos critérios escolhidos.

Em alguns estudos, o consumo de drogas endovenosas foi associado com baixos níveis de adesão à terapêutica, noutros essa associação não foi confirmada. Um consumo histórico poderia estar implicado com o risco para a transmissão, particularmente nas drogas endovenosas. Um consumo activo estaria mais associado a um desinteresse pelo tratamento. Na literatura, há autores, que defendem que mesmo o consumo activo de drogas não é condição para limitar o acesso à terapêutica, sob pena de aumentarem os casos de SIDA (16). Num trabalho de 2003, Wood concluiu que se não forem implementadas medidas para favorecer a adesão à terapêutica nos consumidores activos, estes progridem mais rapidamente para estadios mais avançados da doença com consequente utilização de outro tipo de recursos da saúde (17). O receio do incumprimento da terapêutica pode levar a atitudes discriminatórias, contudo, um estatuto socio-económico alto, um nível de escolaridade elevado e um passado sem consumo de drogas não foram descritos como preditores de óptima adesão à terapêutica nas mais recentes recomendações (3).

A limitação de acesso à terapêutica baseada no sexo, na idade, na etnia, no estatuto socio-económico ou na história de consumo de drogas ilícitas poderia colocar em risco um grupo populacional bastante vulnerável; no entanto, intervenções planeadas para esse grupo, exercendo uma discriminação positiva poderiam maximizar o tratamento (18).

A depressão foi associada com uma adesão à terapêutica subóptima, contudo o carácter transversal da maioria dos estudos analisados pode ter condicionado a relação causa-efeito. Por um lado, é possível que sintomas depressivos possam limitar a capacidade dos doentes de seguir as orientações do médico; por outro lado, a falta de adesão à terapêutica pode contribuir para o agravamento da depressão pela ausência de resultados clínicos favoráveis.

A depressão no doente com infecção VIH/sida pode ser mais do que uma situação transitória causada pelo impacto do diagnóstico, mas representar uma condição duradoura caracterizada por comportamentos auto-destrutivos (19). Há autores que apontam a depressão como a variável mais vezes associada a uma baixa adesão à terapêutica. Doentes com depressão ou doença mental deveriam receber tratamento e medicação adequada simultaneamente com o tratamento anti-retrovírico (20).

O *stress* foi igualmente relacionado com uma baixa adesão à terapêutica, de facto este pode reduzir a capacidade do doente em aderir à terapêutica, quer pela redução da motivação, quer pelo aumento da dificuldade de concentração e falha de memória (21).

O grau de satisfação do doente com o médico ou com a instituição de saúde não foram associados com a adesão à terapêutica, em nenhum dos artigos. Uma boa relação médico-doente tem sido dada como factor positivo na adesão à terapêutica (7). Para Chesney, esta relação poderá funcionar de forma inversa, ou seja, uma má relação médico-doente, uma observação recriminatória ou com juízos de valor, com falta de compreensão sobre valores culturais pode afastar o doente do tratamento e da instituição (22).

Alguns dos estudos analisados referiram que doentes com níveis de linfócitos T CD4+ elevados apresentavam uma maior adesão à terapêutica. Stone tirou conclusões semelhantes (23). Contudo, o sentido desta associação não fica claro: doentes em fase menos avançada da infecção aderem melhor à terapêutica porque têm menos sintomas da doença? Ou doentes que aderem mal à terapêutica não conseguem atingir a supressão virológica e a reconstituição imunológica? (24) Curiosamente, o estadio da infecção não apareceu associado com a adesão à terapêutica, de facto, somente em três artigos se associou a fase de SIDA com uma maior adesão à terapêutica.

Nos artigos analisados foi encontrado um grande número de variáveis que reflectiam as atitudes do doente face à infecção, ao tratamento e ao medicamento. Por exemplo, o medo, o cepticismo, o pessimismo, mas também a confiança e o conhecimento técnico acerca dos fármacos. Para uma grande parte dos autores, a confiança do doente e a motivação estavam associadas com uma adesão à terapêutica mais elevada. A confiança do doente na terapêutica e a sua aceitação estão descritas como fundamentais no sucesso da terapêutica (25). A preparação psicológica do doente para iniciar um regime terapêutico engloba a compreensão, a motivação e o compromisso. Antes de iniciar tratamento é importante acordar com o doente as condições de aceitabilidade desse regime. Esta atitude envolve uma instrução/ educação do doente e uma compreensão perante as dificuldades expostas ou manifestadas por ele (3). Os instrumentos e as definições utilizadas para avaliar, por exemplo, sintomas depressivos, qualidade de vida, apoio social e crenças na saúde foram, igualmente muito diversos, nos artigos por nós analisados.

Nos artigos analisados os regimes terapêuticos descritos foram muito diferentes, fruto da quase ausência de opções terapêuticas que caracterizaram os primeiros anos da epidemia e do desenvolvimento de novos fármacos e regimes terapêuticos que surgiram após a viragem do milénio. Nos estudos que decorreram ou foram publicadas até 1998, houve a opção pela monoterapia e/ou terapêutica dupla, resultado dos fármacos disponíveis na época. Após esses anos, a terapêutica anti-retrovírica potente passou a ser a principal escolha.

O aparecimento de efeitos secundários dos medicamentos foi apontado como um factor de baixa adesão à terapêutica, em vários dos artigos analisados. Esta variável fora já citada pelos doentes quando descreveram as principais barreiras à adesão. De facto, para um doente assintomático que inicia terapêutica anti-retrovírica potente, os efeitos secundários dos fármacos representam uma diminuição na qualidade de vida. Ammassari relatou a mesma situação (26). Altice concluiu que doentes que recebiam informações acerca dos efeitos adversos esperados e da forma como estes poderiam ser minoradas apresentavam uma adesão à terapêutica mais elevada (25).

Em relação ao número de comprimidos, apenas num artigo foi confirmada associação com a adesão à terapêutica e em relação à posologia foram identificados quatro artigos. Murphy avaliou de forma mais abrangente as barreiras à adesão à terapêutica. Neste estudo, foi considerado barreira à adesão à terapêutica qualquer factor que impedisse ou desincentivasse o doente de tomar os medicamentos. Estes factores incluíram: estado clínico do doente (ou seja a forma como o doente percepciona o papel da terapêutica na sua situação clínica); a natureza do regime terapêutico (número de comprimidos, posologia, necessidade de refrigeração); as emoções do doente (depressão; confusão); a vontade do doente (o doente não toma os medicamentos porque não se sente bem; porque isso o vai impedir de beber); o estilo de vida do doente (se o regime terapêutico não se encaixa no seu estilo de vida). Curiosamente, os factores mais apontados foram a coincidências dos horários dos fármacos com as horas de dormir e a dificuldade de tomar medicamentos com instruções especiais. O número de comprimidos aparece mencionado em 11º lugar e o número de administrações diárias não aparece mencionado (27).

Aparentemente, a forma como um regime terapêutico encaixa na rotina do doente é um factor mais importante que o número de comprimidos ou a posologia diária. Planear um regime terapêutico que se adapte à rotina de cada doente será mais importante do que reduzir o número de comprimidos, fármacos ou administrações diárias. A redução no número de administrações diárias poderá ter como limitação a semi-vida do fármaco, particularmente dos análogos nucleosídeos e nos inibidores da protease. A simplificação de regimes terapêuticos a que se tem assistido nos últimos anos é um precioso contributo para aproximar os regimes terapêuticos da vida dos doentes e não uma panaceia em si mesma (28).

Em conclusão, considerar a adesão como uma variável categórica foi a opção mais escolhida nos artigos revistos. A diversidade de métodos para avaliar a adesão foi grande, contudo a entrevista e o questionário foram os métodos mais utilizados. Os estudos realizados foram maioritariamente observacionais com um predomínio dos estudos prospectivos. A proveniência dos participantes foi sobretudo hospitalar com predomínio do sexo masculino.

Apesar da diversidade de instrumentos de avaliação da adesão, das várias definições da variável, dos diferentes valores de limiar considerados, os resultados da adesão à terapêutica encontrados, nos vários trabalhos, estão, na maior parte dos casos, abaixo do necessário

para obter sucesso clínico.

As variáveis que em mais estudos se associaram com a baixa adesão à terapêutica foram: o baixo nível de escolaridade e estatuto sócio-económico, a depressão, a falta de motivação para o tratamento e a complexidade do regime terapêutico.

Futuros ensaios clínicos na infecção VIH/sida devem considerar a inclusão de pelo menos uma metodologia de avaliação da adesão; a utilização, em simultâneo, de dois métodos diferentes poderá ser a melhor abordagem.

É importante realizar estudos desenhados para encontrar estratégias para melhorar a adesão à terapêutica.

APÊNDICE - ARTIGOS REVISTOS

1 - Broers B, Morabia A, Hirschel B. A cohort study of drug users compliance with zidovudine treatment. Arch Intern Med 1994; 154: 1121-7.

2 - Singh N, Squier C, Sivek C, Wagener M, Ngunyen MH, Yu VL. Determinants of compliance with antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus: prospective assessment with implications for enhancing compliance. AIDS Care 1996; 8: 261-9.

3 - Eldred LJ, Wu AW, Chaisson R, Moore R.D. Adherence to antiretroviral and Pneumocystis profylaxis in HIV disease. JAIDS 1998; 18: 117-25.

4 - Rosado-Rodriguez R, Nácher-Jimenez I, Soriano V, Anton P, González-Lahoz J. Virological failure and adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients. AIDS 1998; 12; 1112-3.

5 - Walsh JC, Dalton M, Gazzard BG. Adherence to combination antiretroviral therapy assessed by anonymous patients self-report. AIDS 1998; 12: 2361-63.

6 - Kalichman SC, Ramachandran B, Catz S. Adherence to combination antiviral therapy in HIV patients of low heath literacy. J Gen Int Med 1999; 14: 267-73.

7 - Singh N, Stephan M, Berman S, Swindells S, Justis JC, Mohr JA, Squier C, Wagener M. Adherence of human immunodefitiency virus patients to antiretriviral therapy. Clin Inf Dis 1999; 29: 824-30.

8 - Haubrich RH, Litle SJ, Currier JS, Forthal DN, Kemper CA, Gildon NB, Johnson D, Dubé MP, Hwang JY, McCutchan JA, and the California Collaborative. The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic an immunologic response. AIDS 1999; 13: 1099-107.

9 - Gordillo V, Amo J, Soriano V, González-Lahoz J. Sociodemografhic and psychological variables influencing adhrence to antiretroviral therapy. AIDS 1999; 13: 1763-9.

10 - Melbourne K, Geletko S, Brown S, Willey-Lessne C, Chase S, Fisher A. Medication adherence in patients with HIV infection: A comparison of two measurement methods. AIDS Read 1999; 9: 329-39.

12 - Gifford AL, Bormann JE, Shively MJ, Wright BC, Richman D, Bozzette S. Predictors of Self Reported Adherence and Plasma HIV Concentrations in Patients on Multidrug Antiretroviral Regimens. JAIDS 2000; 23: 386-95.

13 - Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, Zolopa AR, Holodniy MA, Moss A. Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. AIDS 2000;14: 357-66.

14 - Paterson D, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, Wagener M, Singh N. Adherence to protease inhibitor therapy and outcome with HIV infection. Ann Inter Med 2000; 133: 21-30.

15 - Low-Beer S, Yio B, O'Shaughnessy M, Hogg RS, Montaner J. Adherence to triple therapy and viral load response. JAIDS 2000; 23: 360-1.

16 - Arnsten JH, Demas AP, Farzadegan H, Grant RW, Gourevitch MN, Chang C, Buond D, Haftan E, Howard A, Schoenbaum E. Antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-Infected drug-users: Comparison of self-report and electronic monitoring. Clin Inf Dis 2001; 33: 1417-23.

17 - Duong M, Piroth L, Peytavin G, Forte F, Kohli E, Grappin M, Buisson M, Chavanet P, Portier H. 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 Inf Dis 2001; 33: 386-92.

18 - Bangsberg DR, Hecht F, Clague H, Clague H, Charlebois E, Ciccarone D, Chesney M, Moss A. Provider assessement of adherence to HIV antiretroviral therapy. JAIDS 2001; 26: 435-42.

19 - Lui H, Golin CE, Miller LG, Hays RD, Beck K, Sanandaji S, Christian J, Maldonado T, Duran D, Kaplan A, Wengwr N. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. Ann Inter Med 2001; 134: 967-77. Maggiolo F, Ripamonti D, Arici C, Gregis G, Quinzan G, Camacho G, Ravasio L, Suter F. Simpler regimens may enhance adherence to antiretrovirals in HIV-infected patients. HIV Clin Trials 2002; 3: 371-8.

20 - Howard A, Arnsten J, Vlahov YL, Rich J, Schuman P, Stone V, Smith D, Schoenbaum E. A prospective study of adherence and viral load in a large multi-center cohort of HIV infected women. AIDS 2002; 16: 2175-83.

21 - Mannheimer S, Friedland G, Matts J, Child C, Chesney M. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predictor biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. Clin Inf Dis 2002; 23: 1115-21.

22 - Golin CE, Lui H, Hays R, Miller L, Bech K, Ickovics J, Kaplan A, Wenger N. A prospective study of predictors of adherence to combination antiretroviral medication. J Gen Intern Med 2002; 17: 756-65.

23 - Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Huelar A, Lòpez-Colomés J, Caylà J. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV infected patients. JAIDS 2002; 30: 105-10.

24 - Vincke J, Bolton R. Therapy and highly active antiretroviral therapy: Comparison of three sources of information. AIDS Patient Care and STDs 2002; 10: 487-495.

25 - Hugen PW, Langebeek N, Burger D, Zomer B, Van Leusen R, Schuurman R, Koopmans P, Hekster Y. Assessement of adherence to HIV protease inhibitors: comparison and combination of various methods, including MEMS, patient and nurse self report and drug monitoring. JAIDS 2002; 30; 324-34.

26 - Alcoba M, Cuevas MJ, Perez-Simon MR, Mostaza JL, Ortega L, Ortiz de Urbina J, Carro J, Raya C, Abad M, Martin V. Assessment of adherence to triple antiretroviral treatment including indinavir: role of the determination of plasma levels of indinavir. JAIDS 2003; 33: 253-8.

27 - Fong OW, Ho CF, Fung LY, Tse WH, Yuen CY, Sin KP, Wong KH. Determinants of adherence to highly active antiretrovíral therapy (HAART) in Chinese HIV/AIDS patients. HIV Medicine 2003; 4: 133-8.
28 - Dorz S, Lazzarini L, Cattelan A, Meneghetti F, Novara C, Concia E, Sica C, Sanavio E. Evaluation of adherence to antiretroviral therapy in Italian HIV patients. AIDS Patient Care and STDs 2003; 17: 33-41.
29 - Lanièce I, Ciss M, Desclaux A, Diop K, Mbodj B, Sylla O, Delaporte E, Ndoye I. Adherence to HAART and its principal determinants in a cohort of Senegalese adults. AIDS 2003; 17: S103-8.
30 - Gebo K A, Keruly J, Moore R. Association of social stress, illicit drug use, and heath beliefs with nonadherence to antiretroviral therapy. J Gen Intern Med 2003; 18:104-11.
31 - Wood E, Hogg R, Yip B, Harrigan R, O'Shaughness M, Montaner J. The impact of adherence on CD4 cell count response among HIV infected patients. JAIDS 2004; 35: 261-8.
32 - Kleeberger CA, Buechner J, Palella F, Detels R, Riddler S, Godfrey R, Jacobson . Changes in adherence to highly active therapy medications in the multicenter AIDS Cohort Study. AIDS 2004; 18: 683-8

REFERÊNCIAS

1 - Chesney M, Morin M, Sherr L. Adherence to HIV combination therapy. Soc Scien & Med 2000;50:1599-605.
2 - Paterson D, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, Wagener M, Singh N. Adherence to protease inhibitor therapy and outcome with HIV infection. Ann Inter Med 2000;133:21-30.
3 - Panel on Clinical Practices for the treatment of HIV infection. (2005). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. www.AIDSinfo.nih.gov (Outubro 2005)
4 - World Health Organization.Adherence to long therapies.Evidence for action. http://www.who.int/chronic_conditions/adherence_report.pdf (Junho 2003)
5 - Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity and application. J Clin Epidemiol 1997;50:105-16.
6 - Richardson D, Liou S, Kahn J. Uric acid and didanosine compliance in AIDS clinical trials: an analisys of AIDS clinical trials group protocols 116A and 116B/117. JAIDS 1993;6:1212-23.
7 - Farmer KC. Methods for Measuring and Monitoring Medication Regimen adherence in clinical trial and clinical practice. Clin Therp 1999; 21:1074-90.
8 - Murri R, Ammassarini A, De Luca A, Cingolani A, Antinori A. Definition and measurement of adherence to antiretroviral drugs in HIV 1 infected patients. The Lancet 1999;353:1974.
9 - Bond WS, Hussar DA. Detection methods and strategies for improving medication compliance. Am J Hosp Pharm 1991;48:1978-88.
10 - Paterson DL, Potoski B, Capiano B. Measurement of adherence to antiretroviral medications. JAIDS 2002;31:S103-6.
11 - Forum for Collaborative HIV research. Departmente of Prevention and Community Health. School of Health and Health Services. Adherence to HIV Therapy: Building a bridge to success. www.gwhealthpolicy.org (Setembro 2004)
12 - Hecht FM. Measuring HIV Treatment Adherence in clinical practice. AIDS Clin Care 1998;10:57-9.
13 - Steiner JF, Koepsell TD, Fihn S, Inui T. A general method of complience assessment using centralized pharmacy records. Descrition and validation. Med Care 1988;26:814-23.
14 - Crespo-Fierro M. Compliance/Adherence and care management in HIV disease. J Assoc Nurses AIDS Care 1997;8:43-54.
15 - Deeks SG, Smith M, Holodniy M, Kahn J. HIV-1 protease inhibitors: a review for clinitians. JAMA 1998;277:145-53.
16 - Tchetgen E, Kaplan E, Friedland G. Public Health Consequences of screening patients for adherence to HAART. JAIDS 2001;26:118-29.
17 - Wood E, Montaner J, Yip B, Tyndall M, Schechter M. Adherence and plasma HIV RNA response to highly active antiretroviral therapy among HIV 1 infected injection drug users. JAMA 2003;169:656-61.
18 - Mehta S, Moore R, Graham N. Potencial Factors affecting Adherence with HIV therapy. AIDS 1997;11:1665-70.
19 - Catz SL, Kelly JA, Bogart L, Benotsch E, McAuliffe T. Patterns, Correlates and Barriers to medication adherence among persons prescribed new treatmens for HIV disease. Health Psychology 2000;19:124-133.
20 - Treisman GJ, Angelino A, Hutton H. Psychiatric issues in management of patients with HIV infection. JAMA 2001; 286:2857-64.
21 - Gray L, Edmondson E, Lemke A. HIV Treatment Adhrence: A Guide for Program Development. HIV/AIDS Project Development and Evaluation Unit. University of Washington 1998.
22 - Chesney M. Factors Affecting Adherence to Antiretroviral Therapy. Clin Inf Dis 2000;30:S171-6.
23 - Stone V, Hogan J, Schuman P, Rompalo A, Howard A. Antiretroviral regimen complexity, self report adherence and HIV patientes understanding of their regimens: survey of woman in the HER study. JAIDS 2001;28:124-31.
24 - Ammassari A, Tritta MP, Murri R, Castelli F, Narciso P. Correlates and predictors of adherence do highly active antiretroviral therapy: Overview of published literature. JAIDS 2002;31:S123-7.
25 - Altice F, Farzard M, Gerald F. Trust and Acceptance of and Adherence to antiretroviral therapy. JAIDS 2001;28:47-58.
Ammassari A, Murri R, Pezzotti P, Trotta MP, Ravasio L.
26 - Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy. JAIDS 2001;28:445-9.
Murphy D, Roberts KJ, Martin D, Marelich W, Hoffman D.
27 - Barriers to antiretroviral adherence among HIV infected adults. AIDS Pat Care and STDs 2000; 14:47-58.
28 - Lerner BH, Gulick RM, Dubler N. Rethinking Nonadherence: Historical Perspectives on Triple Drug Therapy foi HIV Disease. Ann Intern Med 1998;129: 573-8.

Correspondência:
Dr.ª Ângela Ventura
Hospital de Joaquim Urbano
Serviços Farmacêuticos
Rua Câmara Pestana, 348
4000 Porto

e-mail: angelav@hjurbano.min-saude.pt