



14º PROGRAMA EDUCAÇÃO PELA CIÊNCIA  
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA

- CANDIDATURA -

# COMPARAÇÃO DE DIFERENTES MÉTODOS PARA AVALIAÇÃO DA ADESÃO À TERAPÊUTICA ANTI-RETROVÍRICA

**Aluno:** João Miguel Serigado Soares da Costa

**Tutor:** Paulo Jorge Morais Zamith Nicola

**Co-Tutor:** Milene Catarina Coelho Fernandes

Unidade de Epidemiologia  
Instituto de Medicina Preventiva  
Faculdade de Medicina de Lisboa

## ÍNDICE

---

RESUMO E PALAVRAS-CHAVE.....	2
INTRODUÇÃO.....	3
OBJECTIVOS .....	5
PROGRAMA DE TRABALHO E CALENDARIZAÇÃO.....	5
1. <i>Desenho de Estudo</i> .....	5
2. <i>População a estudar: critérios de inclusão / exclusão</i> .....	5
3. <i>Processo de Amostragem e Recolha de Dados</i> .....	6
4. <i>Dimensão da amostra</i> .....	6
5. <i>Definições de variáveis</i> .....	6
6. <i>Análise estatística</i> .....	7
7. <i>Cronograma</i> .....	7
8. <i>Descrição das actividades a realizar</i> .....	7
RESULTADOS PREVISTOS.....	8
IMPLICAÇÕES ÉTICAS.....	8
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	8

## RESUMO E PALAVRAS-CHAVE

---

**Introdução:** Comparar métodos de avaliação de adesão à terapêutica de forma a identificar um método que possa posteriormente vir a ser utilizado para identificar doentes não aderentes. Poucos estudos propõem este tipo de abordagem no contexto da infecção HIV/SIDA.

**Objectivos:** (1) Descrever os diferentes métodos de avaliação da adesão à terapêutica anti-retrovírica; (2) Caracterizar os métodos quanto à sensibilidade, especificidade e outros parâmetros de validade entre métodos; (3) Comparar a utilização de métodos individuais com a de uma metodologia múltipla, a propôr em função dos resultados obtidos relacionados com os objectivos anteriores.

**Metodologia:** Estudo observacional transversal analítico, de concordância entre metodologias de medição da adesão à terapêutica anti-retrovírica, com amostragem sistemática dos participantes. Para o projecto será considerada uma amostra de 200 doentes, serão consultados os registos de dispensa de TAR, os processos clínicos e aplicado um conjunto de questionários para recolha de dados sobre a adesão. Após a validação do preenchimento dos registos dos questionários e da base de dados informática e após a análise univariada dos dados serão testadas três hipóteses: (1) O resultado da avaliação da execução da terapêutica pelo registo da dispensa da medicação não difere do obtido pelo questionário (auto-relato do doente); (2) O resultado da avaliação da execução da terapêutica pelo registo

da dispensa da medicação não difere do obtido pela evolução da carga viral; (3) Existem variáveis independentes com distribuição diferente nos indivíduos aderentes e não aderentes à TAR, identificados pelos diferentes métodos.

**Resultados esperados:** Este projecto permitirá a validação de um método que melhor avalie a adesão à terapêutica anti-retrovírica, podendo ser posteriormente aplicado no estudo ATAR-VIH: Adesão à Terapêutica Anti-Retrovívica em indivíduos seropositivos para o VIH.

**Palavras-chave:** Adesão à Terapêutica; Validação; Terapêutica anti-retrovírica.

## INTRODUÇÃO

---

A adesão à terapêutica anti-retrovírica (TAR) é um factor determinante do controlo da infecção VIH/SIDA<sup>1</sup>. Contudo, a avaliação da adesão à terapêutica anti-retrovírica permanece problemática, sem que exista um método de referência. Este projecto tem como objectivo comparar e propôr um método de avaliação da adesão à terapêutica anti-retrovírica, exequível no contexto de doentes seguidos em ambulatório.

- **A adesão à TAR no contexto da infecção VIH/SIDA como doença crónica**

A infecção pelo VIH/SIDA passou a ser entendida como doença crónica com a introdução da terapia anti-retroviral de alta eficácia (HAART), em 1996. Desta forma, e à semelhança de outras doenças que implicam terapêutica de longa duração, as falhas na toma da medicação tendem a ser muitas vezes desvalorizadas pelos doentes<sup>1</sup>. No entanto a adesão à TAR tem de ser promovida e monitorizada, uma vez que vários estudos vieram demonstrar que a não adesão à terapêutica anti-retrovírica constitui a principal causa de níveis subterapêuticos do fármaco, aparecimento de estirpes resistentes e ineficácia terapêutica<sup>1</sup>. A estes resultados de saúde negativos para o indivíduo seropositivo e para a saúde pública, soma-se ainda os elevados encargos económicos relacionados com a não adesão à terapêutica. Um estudo norte-americano estimou que a soma de custos directos e indirectos ronde os 100 mil milhões de dólares/ano<sup>2</sup>. Em Portugal, os antiretrovirais contribuem com um elevado peso na despesa com medicamentos em meio hospitalar<sup>3</sup>, pelo que interessa promover o uso racional deste medicamentos, o que passa também por avaliar e melhorar situações de não-adesão.

- **Como medir a adesão à terapêutica?**

Os métodos utilizados para avaliar a adesão terapêutica podem ser classificados como directos ou indirectos<sup>2,4</sup>.

**Métodos directos:**

- a) *Marcadores biológicos* - podem ser substâncias não tóxicas, facilmente detectáveis e adicionadas ao medicamento que são depois doseadas como indicadores farmacológicos de adesão; ou alterações dos parâmetros biológicos provocadas pelos medicamentos. Não reflectem exclusivamente a não adesão à terapêutica, na medida em que podem ser influenciados por outros factores (ex: interacções farmacológicas). Um exemplo frequentemente utilizado na prática clínica, para a avaliação da adesão à TAR é a evolução da **Carga Viral**.

- b) *Determinação das concentrações plasmáticas* - Determinação directa da quantidade de fármaco ou dos seus metabolitos nos fluidos orgânicos. À semelhança do método anterior, não reflecte exclusivamente a não adesão à terapêutica, uma vez que também pode ser influenciado por outros factores (ex: interacções farmacológicas do tipo farmacocinético). Apesar de ser um método com elevada sensibilidade e especificidade<sup>5</sup>, a adesão avaliada refere apenas a um período de dias, anterior à colheita de fluidos.

**Métodos indirectos:**

- c) *Auto-relato da adesão* - Inclui a aplicação de diários, entrevistas e questionários aos indivíduos. A principal desvantagem destes métodos relaciona-se com o facto do indivíduo, num efeito de resposta socialmente aceite, geralmente referir frequências de tomas superiores às reais perante o investigador/profissional de saúde.
- d) *Contagem de comprimidos (pill-count)* - Consiste em contar os comprimidos entregues ao doente no início e fim do estudo<sup>5</sup>. Este método apresenta uma série de desvantagens, o doente pode deitar fora os comprimidos para que não sejam detecadas as falhas na toma, é um método que não é geralmente empregue na prática clínica em Portugal.
- e) *Registo de dispensa de medicamentos* - Baseia-se no pressuposto que um doente não é aderente se não levantar, na farmácia, nos intervalos de tempo adequados, os medicamentos necessários ao tratamento. É um método conveniente quando o doente apenas pode levantar medicamentos numa única farmácia, como é o caso actual da TAR.<sup>6</sup> Tem como desvantagem o facto de o doente poder levantar os medicamentos mas não os tomar.
- f) *Sistemas de monitorização electrónica (MEMS)* - Frasco com tampa electrónica que regista o dia e a hora em que o frasco é aberto e fechado. Além do custo elevado destes dispositivos, a abertura do frasco não implica que o doente tenha tomado os medicamentos (à semelhança do método anterior).

**Este projecto propõe a comparação de dois métodos indirectos, registo de dispensa de medicamentos e auto-relato da adesão, entre si e com um método directo, a carga viral.**

• **Um método validado para a avaliação da adesão à terapêutica anti-retrovírica?**

Apesar de a carga viral ser o parâmetro mais frequentemente considerado na prática clínica para avaliação da adesão à TAR, este método depende de outros factores como a existência de resistências ou de interacções farmacocinéticas que comprometam a efectividade da TAR num dado indivíduo.

Interessa assim caracterizar outros métodos de avaliação da adesão, exequíveis na monitorização da adesão e que possam ser utilizados em estratégias de intervenção a este nível. Este projecto irá permitir comparar diferentes métodos, de forma a identificar os que melhor se correlacionam com a não adesão à terapêutica, permitindo maior eficácia na identificação de doentes não aderentes.

• **Importância do projecto no âmbito do estudo ATAR-VIH**

A Unidade de Epidemiologia do Instituto de Medicina Preventiva tem realizado vários estudos na área da adesão à terapêutica, incluindo o o estudo *ATAR-VIH – Adesão à Terapêutica Anti-Retrovívica em*

*Doentes Seropositivos para o VIH*, que pretende caracterizar a sua prevalência e factores associados a este comportamento. Integrado na fase piloto do estudo ATAR-VIH, este projecto irá permitir definir qual o melhor método de avaliação de adesão à terapêutica anti-retrovírica, a ser aplicado posteriormente no estudo multicêntrico nacional.

## OBJECTIVOS

---

São objectivos deste projecto:

- 1) Descrever os diferentes métodos de avaliação da adesão à terapêutica anti-retrovírica: avaliação em auto-relato, registo da dispensa de medicação e evolução da carga viral
  - a. Analisar a sobreposição e concordância entre métodos
  - b. Identificar as perdas de informação associadas a cada método
  - c. Caracterizar vantagens e desvantagens na utilização dos diferentes métodos, na realidade portuguesa
- 2) Caracterizar os métodos quanto à sensibilidade, especificidade e outros parâmetros de validade entre métodos, assumindo o registo da dispensa de medicação como o método de referência
- 3) Comparar a utilização de apenas um dos métodos, de forma isolada, com a possibilidade de associar diferentes métodos, numa metodologia a propôr em função dos resultados relacionados com os objectivos anteriores

Os resultados deste projecto são um passo prévio essencial ao estudo **ATAR-VIH: Adesão à terapêutica anti-retrovírica em doentes seropositivos para o VIH: prevalência e factores associados**, cuja fase de recolha retrospectiva de dados, no Hospital de Dia de Doenças Infecciosas do Hospital de Santa Maria, está a ser concluída.

## PROGRAMA DE TRABALHO E CALENDARIZAÇÃO

---

### 1. Desenho de Estudo

Estudo observacional transversal analítico, de concordância entre metodologias de medição da adesão à terapêutica anti-retrovírica, com amostragem sistemática dos participantes.

### 2. População a estudar: critérios de inclusão / exclusão

Os participantes serão:

1. indivíduos seropositivos para o VIH
2. maiores de 18
3. seguidos em Hospital de Dia de Doenças Infecciosas do Hospital de Santa Maria
4. sob terapêutica anti-retrovírica (*naïve* e *não-naïve*) e
5. com capacidade de prestar consentimento informado

Serão excluídos os doentes que, no momento de recrutamento, (1) estejam internados, (2) doentes recrutados para programas de toma sob observação directa, (3) detidos em estabelecimentos prisionais ou (4) sob o cuidado de instituições sociais, (5) que mudaram de hospital ou (6) dependam de terceiros para a toma da medicação e (7) estejam incluídos em ensaios clínicos. São critérios de saída de coorte, a existência dos critérios de exclusão (2) a (7) e morte do participante.

### **3. Processo de Amostragem e Recolha de Dados**

Na fase retrospectiva (a concluir durante 2010), foi pedido aos Serviços Farmacêuticos do HSM, a lista de todos os doentes que tiveram pelo menos uma dispensa de TAR, durante o período de 2005 a 2008, a partir da qual foi seleccionada uma amostra de 320 doentes.

Para o projecto agora proposto, serão considerados todos os indivíduos da amostra anterior que tenham tido pelo menos 2 consultas no 2º semestre de 2010 e aqueles convidados a participar no estudo quando a consulta decorrer no período de recrutamento (amostragem sistemática). A verificação dos critérios de elegibilidade será feita pelo médico, para todos os doentes que tenham consulta agendada no período de recrutamento (3 meses). O consentimento informado, livre e esclarecido será pedido pelo médico depois do esclarecimento através de um folheto informativo (entregue ao doente antes da consulta). Todos os dados serão reunidos numa base de dados central, com a numeração individual de cada doente.

### **4. Dimensão da amostra**

Este projecto está integrado no estudo ATAR-VIH, com desenho inicial multicêntrico e o objectivo primário de caracterizar a adesão à TAR. Com base nestes dados, a dimensão da amostra para o HSM será de 200 indivíduos. Assim, **a inclusão final de 200 participantes** (com 2 observações), terá 90% de poder estatístico para detectar um valor de *kappa* acima do 0,8 (muito bom acordo), assumindo que 50% dos participantes são aderentes e que a hipótese nula é que o acordo entre testes seria, pelo menos, de 0,6 (bom acordo).<sup>7</sup> Na análise da **diferenças entre os indivíduos identificados como aderentes por cada um dos métodos**, será possível identificar diferenças entre proporções de variáveis dicotómicas com prevalência de 25% e 10% em cada grupo, respectivamente, para  $\alpha=0,05$  e  $\beta=0,20$ .

### **5. Definições de variáveis**

A **adesão** será avaliada quanto à **execução (compliance)** da terapêutica farmacológica, entendida como a extensão em que o doente cumpre as recomendações acordadas com o médico quanto à forma de tomar a medicação. No presente projecto, a execução da terapêutica será avaliada por

- **Consulta dos Registos das Farmácias Hospitalares** (adesão como variável dicotómica e contínua);
- **Questionário em auto-reporte**: questionário de adesão AACTG, traduzido e aplicado em Portugal, determinando a adesão/execução em relação à toma de medicação nos 4 dias anteriores (adesão como variável dicotómica);
- **Evolução da Carga Viral**.

Serão ainda avaliadas variáveis sócio-demográficas, relacionadas com a prestação de cuidados de saúde, com a infecção VIH/SIDA, com a terapêutica e com o próprio doente, de forma a caracterizar eventuais diferenças entre os indivíduos identificados por cada um dos métodos.

## 6. Análise estatística

Após a validação do preenchimento dos registos dos questionários (numa amostra de 10%) e da base de dados informática e após a análise univariada dos dados, serão testadas as seguintes hipóteses ( $\alpha=5\%$ ):

- **O resultado da avaliação da execução da terapêutica pelo registo da dispensa da medicação não difere do obtido pelo questionário (auto-relato do doente)** – correlação linear simples; estatística de concordância e de kappa
- **O resultado da avaliação da execução da terapêutica pelo registo da dispensa da medicação não difere do obtido pela evolução da carga viral** – correlação linear simples; estatística de concordância e de kappa
- **Existem variáveis independentes com distribuição diferente nos indivíduos aderentes e não aderentes à TAR, identificados pelos diferentes métodos** – teste Qui-quadrado ou exacto de Fisher para variáveis independentes nominais e teste t de Student ou de Mann-Whitney U para variáveis independentes contínuas (adesão como variável dicotómica)

## 7. Cronograma

ACTIVIDADES	DEZ 10	JAN 11	FEV 11	MAR 11	ABR 11	MAI 11	JUN 11	JUL 11	SET 11	OUT 11	NOV 11	DEZ 11
1. Revisão do protocolo do estudo e instrumentos de recolha de dados												
2. Amostragem												
3. Recolha de dados no HSM												
4. Análise de dados												
5. Publicação de Resultados												

## 8. Descrição das actividades a realizar

ACTIVIDADES	DESCRIÇÃO	TEMPO PREVISTO
Transversais ao projecto	Identificar artigos recentemente publicados sobre a adesão à TAR e metodologias de avaliação, nomeadamente sobre o questionário AACTG e outros questionários em auto-reporte e indicadores de adesão calculados a partir do registo da dispensa de medicação	durante o projecto
	Participar nas reuniões da equipa de investigação do estudo ATAR-VIH	
1. Revisão do protocolo do estudo e instrumentos de recolha de dados	Rever o protocolo de estudo, os formulários para recolha de dados a partir dos processos clínicos e dos registos de dispensa de TAR e os questionários sobre adesão a aplicar aos participantes	30 h
2. Amostragem	Realizar (sob supervisão) a selecção dos doentes a incluir	10 h
3. Recolha de dados	Recolher informação a partir dos registos clínicos, de dispensa de medicação dos doentes seleccionados e dos questionários aplicados aos participantes	100 h
4. Análise de dados	Inserir dados na base informática	40 h
	Assistir e realizar sob supervisão a análise estatística	40 h
5. Publicação de Resultados	Colaborar no esboço de artigos	100 h
	Colaborar na submissão de um resumo para comunicação oral num congresso nacional	55 h
	Elaborar o Relatório de Execução Material, de acordo com o previsto no Regulamento do Programa Educação pela Ciência	25 h
<i>Nota: prevê-se uma disponibilidade de 6-8h/semana</i>		<b>400 h</b>

## RESULTADOS PREVISTOS

---

Integrado no estudo “**ATAR-VIH: Adesão à terapêutica anti-retrovírica em doentes seropositivos para o VIH: prevalência e factores associados**”, prevê-se que os resultados deste projecto permitam a validação de um método que melhor avalie a adesão à terapêutica anti-retrovírica, tanto no contexto investigacional como na prática clínica. Consoante os resultados obtidos, este método pode passar pela proposta de um algoritmo que inclua diferentes opções de avaliação, de forma a identificar um maior número possível de indivíduos não-aderentes, a serem alvo de uma proposta de intervenção futura (dirigida aos determinantes da não-adesão).

### **Qual o contributo esperado deste projecto para o aluno?**

- Desenvolver competências ao nível da investigação epidemiológica, nomeadamente ao nível do desenho de estudos, recolha de dados e análise estatística dos mesmos;
- Adquirir conhecimentos mais abrangentes sobre o tema VIH/SIDA, relacionando a investigação em Epidemiologia com a prática clínica;
- Realizar artigos e posters relativos ao projecto, com o intuito de os apresentar no Congresso Nacional das Doenças Infecciosas e/ou Congresso Nacional de Saúde Pública.

## IMPLICAÇÕES ÉTICAS

---

A metodologia proposta está de acordo com os princípios éticos em investigação, sendo os direitos dos participantes sempre salvaguardados, de acordo com a Declaração de Helsínquia. São reconhecidos ao participante os seus direitos quanto à recusa ou cessação de participação no estudo, à privacidade, à informação e ao acesso dos dados. O consentimento informado e esclarecido será pedido ao doente elegível por escrito, no momento da consulta, e pelo seu médico, o qual se disponibilizará para esclarecer eventuais dúvidas. O anonimato dos participantes será garantido por atribuição de um número de identificação que apenas poderá ser cruzado com os seus dados por intermédio de uma base de dados em formato digital.

Este projecto integra o estudo “ATAR-VIH”, sobre o qual a **Comissão de Ética do Hospital de Santa Maria (HSM) emitiu autorização** (em anexo).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1 Friedland G, Andrews L. Adherence to Antiretroviral Therapy. *AIDS Rev* 2001; 3: 111-120

2 Liu H, Colin C, Miller L. A Comparison Study of Multiple Measures of Adherence to HIV Protease Inhibitors. *Ann Intern Med*. 2001; 134:968-977

3 Infarmed, Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde. Consumo de medicamentos em meio hospitalar. Jan-Mar 2010.

4 Ventura A. Adesão à Terapêutica Anti-Retrovírica na Infecção VIH/SIDA – Revisão de Artigos Publicados. *Arquivos de Medicina*, 20(1-2): 37-49



## **COMPARAÇÃO DE DIFERENTES MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA ADESÃO À TERAPÊUTICA ANTI-RETROVÍRICA**

5 Ventura A. Adesão à terapêutica anti-retrovírica. Avaliação da adesão pelo método de registo de medicamentos na farmácia. Tese de Mestrado em Saúde Pública. Porto 2006

6 Fernandes M, Caldeira L, Leite A, Freitas JA, Nicola P, Nogueira P, Martins AP, Maria V. Dispensa de Terapêutica Anti-Retrovívica: quantos dias sem medicação e qual a frequência desses períodos? X Congresso Nacional de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica & VIII Congresso Nacional sobre SIDA. Coimbra 2010 (poster)

7 Sim J, Wright CC. The Kappa Statistics in Reliability Studies: use, interpretation and sample size requirements. *Phys Ther* 2005;85:257-268

## Anexo – Autorização da Comissão de Ética HSM

CENTRO HOSPITALAR  
LISBOA NORTE, EPE



HOSPITAL DE  
SANTAMARIA

Hospital  
PulidoValente

### **Presidente**

Prof. Doutor João Lobo Antunes

### **Vice-Presidente**

Prof. Doutora Maria Luísa Figueira

### **Membros**

Prof. Doutor Carlos Calhaz Jorge

Dra. Elba Pedro

Rodrigo Fernando Sampaio

Dra. Gabriela Martins Mendes

Dra. Graça Nogueira

Médico Drº. Isabel Côrte-Real

Dr. Mário Miguel Rosa

Exma. Senhora

**Dra. Milene Fernandes**

**Unidade de Epidemiologia**

**Instituto de Medicina Preventiva**

**Faculdade de Medicina de Lisboa**

**Edifício Egas Moniz**

Lisboa, 2 de Fevereiro de 2010

**Assunto:** Adenda ao estudo “**ATAR-VIH - Adesão à Terapêutica Anti-Retroviral em doentes seropositivos para o VIH: prevalência e factores associados**”

Pela presente informamos que o projecto citado em epígrafe obteve, na reunião realizada em 27 de Janeiro de 2010, parecer favorável da Comissão de Ética, sendo a sua realização de interesse público pela actualidade e pertinência do tema na área abordada.

Salientamos que iniciado o ano de 2010, foi decidido na primeira reunião plenária, ao abrigo e no âmbito das competências da Comissão, esta ser semestralmente actualizada em relação ao desenvolvimento dos estudos favoravelmente avaliados e informada da data de conclusão dos mesmos que deverá ser acompanhada de um relatório final.

Com os melhores cumprimentos,

O Presidente da Comissão de Ética para a Saúde

  
Prof. Doutor João Lobo Antunes

### **COMISSÃO DE**

**ÉTICA**

Secretariado: Ana Cristina Pinheiro Neves e Patrícia Fernandes

Tel. – 21 780 54 85; Fax – 21 780 54 90

Av. Professor Egas Moniz

1649-015 LISBOA

Tel: 217 805 000 – Fax: 217 805 610

[www.chln.pt](http://www.chln.pt)

Alameda das Linhas de Torres, 117

1769-001 LISBOA

Tel: 217 548 000 – Fax: 217 548 215

[www.chln.pt](http://www.chln.pt)