



**13º PROGRAMA EDUCAÇÃO PELA CIÊNCIA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA**

- CANDIDATURA -

**MUDANÇA TERAPÊUTICA NOS DOENTES
SEROPOSITIVOS PARA O VIH
AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA
DA INCIDÊNCIA E FACTORES ASSOCIADOS**

Alunas: Andreia Heitor Leite

Tutor: Paulo Jorge de Moraes 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 e 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>	8
7. <i>Cronograma:</i>	8
8. <i>Descrição das actividades a realizar</i>	8
RESULTADOS PREVISTOS.....	9
IMPLICAÇÕES ÉTICAS	9
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	10

RESUMO E PALAVRAS-CHAVE

Introdução: A evolução na terapêutica da infecção por VIH têm alterado o prognóstico da mesma, tendo sido demonstrada a relação entre essa evolução e a melhoria dos *outcomes* clínicos e virológicos. Também a mudança de regime terapêutico pode ocorrer por vários motivos, relacionados com o doente, a infecção, a toxicidade do regime prescrito ou a adesão do doente à terapêutica. Alguns estudos caracterizaram a nível internacional estas mudanças, bem como os factores associados às mesmas. Não se conhecem estudos a nível nacional que tenham analisado quer o padrão de prescrição nos últimos anos, quer a mudança de terapêutica e os factores associados.

Objectivos: (1) Caracterizar o padrão de prescrição terapêutica e a sua evolução ao longo do tempo; (2) Avaliar a incidência de mudança no regime terapêutico anti-retrovírico; (3) Identificar possíveis determinantes da mudança terapêutica. Os resultados deste projecto são um passo prévio essencial ao estudo ATAR-VIH – *Adesão à Terapêutica Anti-Retrovívica em doentes seropositivos para o VIH*.

Metodologia: Estudo observacional de coorte, retrospectivo. Serão pedidos aos Serviços Farmacêuticos do HSM os registos dos doentes que tiveram pelo menos uma dispensa de TAR entre 1 de Janeiro de

2005 e 31 de Dezembro de 2008. Será seleccionada uma amostra de 260 doentes, cujos processos clínicos serão consultados para recolha de dados relativos à prescrição e mudança terapêutica e a factores relacionados com o doente, com a infecção. A partir dos mesmos, será (1) analisada a evolução da terapêutica ao longo do tempo, (2) calculada a taxa de incidência para a mudança terapêutica e (3) identificados possíveis factores associados à mudança.

Resultados esperados: Como passo inicial ao estudo ATAR-VIH, espera-se que o presente estudo retrospectivo forneça dados preliminares quanto à prescrição e mudança terapêutica e relação com a adesão à TAR.

Palavras-chave: Mudança Terapêutica; VIH/SIDA; Terapêutica Anti-Retroviral

INTRODUÇÃO

A infecção por VIH constitui um problema de saúde pública tendo, em Portugal, valores de incidência e prevalência superiores aos outros países da Europa Ocidental. Desde a introdução da terapêutica de alta eficácia (HAART), em 1996 que assistimos a progressos muito positivos na capacidade de suprimir a replicação viral e travar a progressão da doença para os estadios mais avançados.¹ Esta terapêutica, em conjunto com o tratamento e profilaxia das infecções oportunistas tem vindo a possibilitar a melhoria da qualidade de vida e o prolongamento da vida aos doentes infectados, sendo actualmente esta infecção considerada com uma doença crónica.

Não existindo um tratamento curativo, maximizar as potencialidades dos tratamentos disponíveis e caracterizar a mais valia terapêutica de novos anti-retrovirais reveste-se de particular importância. A rápida evolução que se verificou na terapêutica anti-retroviral (TAR) reforça a necessidade de recomendações para auxiliar o processo de decisão terapêutica e contribuir assim para a melhoria da eficácia do tratamento.^{2,3}

Por outro lado, ao nível do doente, a terapêutica instituída pode ser alterada no sentido da optimização do tratamento. Além da melhoria dos *outcomes* clínicos e virológicos, estas alterações podem associar-se também a questões de adesão, factor essencial ao sucesso terapêutico.^{3,4}

Integrado no estudo *ATAR-VIH: Adesão à Terapêutica Anti-Retroviral em Doentes Seropositivos para o VIH – prevalência e factores associados*, o projecto proposto pela aluna constitui um estudo retrospectivo que pretende caracterizar os padrões de prescrição de TAR desde 2005 e avaliar a frequência e factores associados à mudança no regime terapêutico.

• Evolução do padrão de prescrição terapêutica

Os estudos sobre a prescrição da TAR – a nível internacional - têm demonstrado que as alterações no padrão de prescrição estão relacionadas com a melhoria dos *outcomes* virais e imunológicos.^{2,5}

Um estudo do Serviço de Doenças Infecciosas e de Medicina Tropical do Hospital de Egas Moniz procurou avaliar o impacto da HAART sobre alguns indicadores da actividade assistencial. Os indicadores referentes a doentes em internamento e ambulatório, de 1996 (ano considerado como pré-HAART) a 2001, demonstraram que a introdução da HAART resultou em ganhos importantes na sobrevida dos doentes, contribuiu para a diminuição do número e duração de internamento e da procura dos recursos do hospital de dia.⁶

Contudo, não se conhecem estudos mais recentes sobre os padrões de prescrição de TAR, que incluam a análise de factores como, por exemplo, a introdução de associações com doses fixas ou do impacto das recomendações nacionais e outras na prescrição de TAR e mudança de regime terapêutico.

Este projecto pretende caracterizar o padrão de prescrição em doentes seguidos no Hospital de Dia do Serviço de Doenças Infecciosas, no período de 2005 a 2009, relacionando-a com factores descritos para outros estudos.

• Razões para mudar na terapêutica anti-retrovírica

A mudança (*switch*) do regime terapêutico é frequentemente justificada por razões relacionadas com toxicidade (aguda ou crónica), comorbilidades, resistência viral ao tratamento em curso e fraca adesão, esta última particularmente importante se considerarmos o benefício já descrito na mudança de regimes mais complexos (com inibidores da protease) para regimes mais simples.^{7,8,9}

Um estudo recente, de coorte e multicêntrico, caracterizou as alterações à TAR, no Reino Unido, verificando-se que o tempo desde o aumento da carga viral até à primeira alteração terapêutica era, em 34% dos doentes, superior a 6 meses. As alterações terapêuticas não se encontravam, muitas vezes em concordância com as *guidelines* assumidas neste país. Foram ainda identificados factores associados a uma mudança mais rápida, entre eles, baixa contagem de célula CD4+, carga viral elevada, idade e o facto de ter ocorrido uma mudança anterior na TAR.¹⁰ Nos Países Baixos, um estudo retrospectivo em 99 doentes que tinham iniciado HAART indicou uma frequência de mudança primária de 30%, por razões como aumento ou diminuição insuficiente da carga viral e ocorrência de efeitos adversos.¹¹

Em Portugal, um estudo realizado no Hospital Militar de Belém, em 137 doentes em ambulatório entre 1 de Janeiro de 1997 e 30 de Junho de 2004 e seguidos em pelo menos duas consultas, verificou-se que o tempo médio para um *switch* foi de $14,0 \pm 4,1$ meses tendo cada doente efectuado $2,2 \pm 1,7$ alterações terapêuticas. Este estudo não descreveu determinantes de mudança e não são conhecidos outros estudos que caracterizem a mudança na TAR, a nível nacional.¹²

É neste contexto que o presente projecto propõe uma avaliação da mudança na TAR, com avaliação de possíveis factores associados, nos doentes sob TAR no período de 2005 a 2009.

• Uma avaliação da mudança na TAR, integrada no estudo ATAR-VIH

O projecto proposto integra o estudo ATAR-VIH – Adesão à Terapêutica Anti-Retrovírica em Doentes Seropositivos para o VIH, que pretende analisar de forma prospectiva a adesão à terapêutica anti-retrovírica em doentes seropositivos para o VIH, caracterizando a sua prevalência e factores associados,

entre os quais a mudança terapêutica assume particular relevância. O estudo ATAR-VIH inclui uma fase piloto no Hospital de Santa Maria, para verificação da metodologia proposta.

Além disso, dada a escassez de informação sobre a realidade nacional quanto aos determinantes de mudança na TAR, é necessário um estudo prévio ao seguimento prospectivo dos doentes sob TAR, que permita caracterizar o padrão de prescrição e a sua evolução ao longo do tempo, quantificar a mudança terapêutica e identificar os seus principais determinantes. Os resultados deste projecto serão suporte ao estudo ATAR-VIH, permitindo adequar a metodologia de seguimento prospectivo dos doentes, dar a conhecer características da amostra em estudo, bem como verificar aspectos do desenho de estudo como a dimensão amostral e o período de seguimento.

OBJECTIVOS

O estudo observacional de coorte retrospectiva de doentes seropositivos para o HIV, em tratamento anti-retrovírico conduzido no Hospital de Santa Maria tem como objectivos:

- 1) Caracterizar o padrão de prescrição terapêutica e a sua evolução ao longo do tempo;
- 2) Avaliar a incidência de mudança no regime terapêutico anti-retrovírico;
- 3) Identificar possíveis determinantes da mudança terapêutica

Os resultados deste projecto são um passo prévio essencial ao estudo *ATAR-VIH – Adesão à Terapêutica Anti-Retrovírica em doentes seropositivos para o VIH*.

PROGRAMA DE TRABALHO E CALENDARIZAÇÃO

1. Desenho de Estudo

Estudo observacional de coorte, com inclusão retrospectiva de doentes seguidos no Hospital de Dia de Infeciologia do Hospital de Santa Maria (HSM) entre 1 de Janeiro de 2005 e 31 de Dezembro de 2008.

2. População a estudar: critérios de inclusão e exclusão

Os participantes serão:

1. Indivíduos seropositivos para o VIH;
2. Maiores de 18 anos;
3. Seguidos em Hospital de Dia de Infeciologia do HSM;
4. Que tenham tido, pelo menos, uma dispensa de TAR no período entre 1 de Janeiro de 2005 e 31 de Dezembro de 2008.

Serão excluídos da análise os indivíduos que tenham iniciado a TAR num outro hospital ou que mudem de hospital durante o período em observação.

Para a análise da mudança terapêutica, são incluídos todos os indivíduos com, pelo menos, duas consultas registadas no período entre 1 de Janeiro de 2005 e 31 de Dezembro de 2009.¹²

3. Processo de Amostragem e Recolha de Dados

Junto dos Serviços Farmacêuticos do HSM, irá ser pedida uma lista de todos os doentes que, durante o período entre 1 de Janeiro de 2005 e 31 de Dezembro de 2008, tiveram, pelo menos, uma dispensa de TAR prescrita no Hospital de Dia de Infeciologia do Hospital de Santa Maria (HSM).

Do conjunto destes doentes será seleccionada uma amostra de 260 doentes (ver 4. Dimensão da amostra), a partir da qual serão seleccionados os doentes com informação registada de pelo menos 2 consultas, entre 1 de Janeiro de 2005 e 31 de Dezembro de 2009.

A recolha de informação para cada doente é feita desde o início da TAR até à última consulta registada, por preenchimento de formulários, a partir dos registos clínicos dos doentes e do registo da farmácia hospitalar. Todos os dados serão reunidos numa base de dados central, com a numeração individual e anonimizada de cada doente.

4. Dimensão da amostra

Este projecto está associado ao estudo ATAR-VIH, com desenho multicêntrico nacional e o objectivo primário de caracterizar a adesão à TAR.

Neste projecto, a **inclusão final de 200 doentes** permite

- uma precisão de $\pm 14\%$, para $\alpha=0,05$ na **estimativa da taxa de incidência da mudança terapêutica**;
- a detecção de diferenças superiores a $\pm 14\%$ assumindo uma incidência de 30% para a mudança primária, um tempo de seguimento médio de 2 anos, a inclusão de 95 indivíduos em cada grupo (exposto e não exposto a um determinante da mudança) e para $\alpha=0,05$ e $\beta=0,20$;
- a detecção de factores associados à mudança terapêutica com risco relativo $\geq 1,8$ (se promotores) ou $\leq 0,5$ (se protectores), para $\alpha=0,05$ e $\beta=0,20$ e assumindo uma prevalência desse factor de 30% e 45% respectivamente no grupo sem mudança e com mudança.

Assim, para a análise da mudança terapêutica e assumindo que 30% dos doentes seleccionados não têm pelo menos duas consultas registadas no período em observação, será necessário recolher dados de **260 doentes**.

5. Definições de variáveis

Variáveis dependentes

Será analisado o **padrão de prescrição terapêutica**, através das principais classes terapêuticas em uso (nucleósidos inibidores da transcriptase reversa, não-nucleósidos inibidores da transcriptase reversa e inibidores da protease) e a evolução da sua utilização ao longo do tempo.

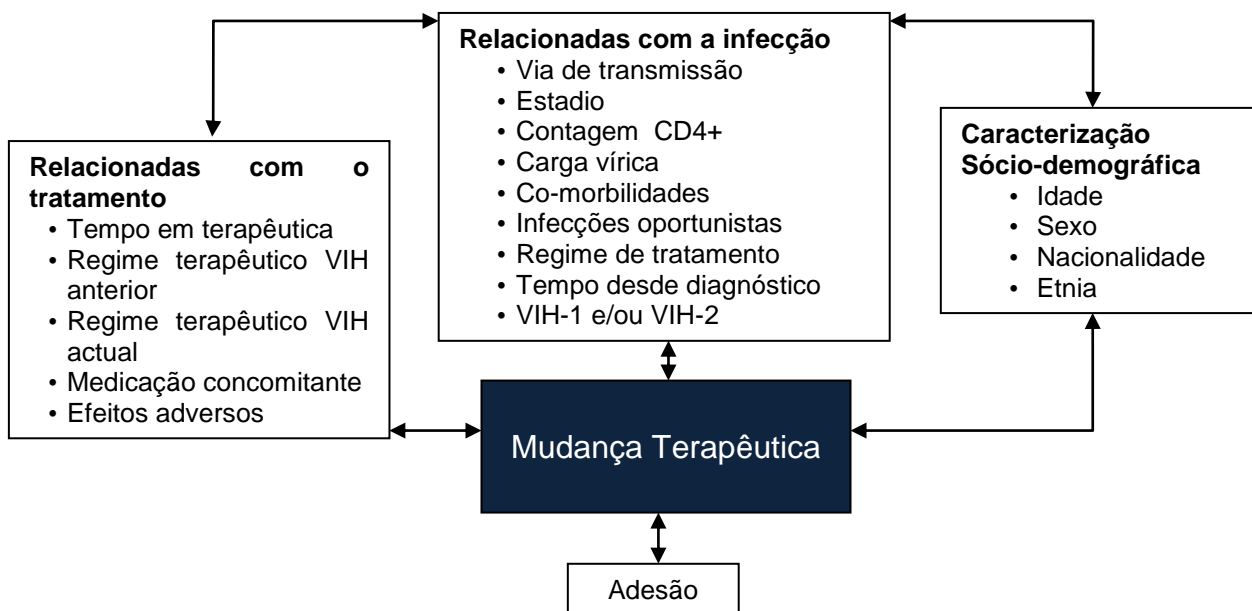
A **mudança terapêutica** será definida como qualquer alteração no regime terapêutico, entre a última consulta e a primeira, no período em observação.¹

Variáveis independentes

Para a identificação de possíveis determinantes de mudança (esquema 1), será estudada a associação com variáveis relacionadas com a infecção VIH/SIDA, relacionadas com a própria terapêutica, com o doente ou em relação à prestação de cuidados de saúde.

A **adesão** será avaliada quanto à

- **Execução**, pela consulta do registo de dispensa de medicação na farmácia hospitalar, com determinação de índices de adesão em função do n.º tomas dispensadas e o n.º de tomas necessárias para o cumprimento da posologia;
- **Persistência**, entendida como o número de dias em tratamento, durante o período em análise (Janeiro 2005 a Dezembro 2009)



Esquema 1 – Modelo conceptual proposto para a caracterização da mudança do regime terapêutico

Na análise da informação recolhida, serão caracterizadas as seguintes **razões de mudança**⁹

- a) **mudança por toxicidade**: qualquer mudança por suspeita de efeito adverso
- b) **falência virológica**: mudança por falência virológica, de acordo com indicação do médico
- c) **simplificação** de regime: mudança de um regime por outro, para redução de complexidade mantendo a supressão viral
- d) **interrupção estruturada**: suspensão temporária da HAART em doentes com resposta viral e imunológica adequada, com o objectivo de reiniciar a HAART quando a contagem de CD4 descer abaixo de um nível pré-estabelecido
- e) **abandono**: voluntário ou perdas por seguimento (qualquer doente com mais de 6 meses sem registo de consulta clínica)
- f) **mudança por outras razões**: gravidez, início de terapêutica concomitante para tuberculose, hepatite C ou outra

6. Análise estatística

As características da amostra estudada serão descritas através de métodos de estatística descritiva.

O padrão de prescrição ao longo do tempo será descrito e as possíveis relações com parâmetros de falência virológica e imunológica (carga viral e CD4+) e outros, serão avaliadas por regressão logística.

Será calculada a incidência de mudança terapêutica através da taxa de incidência e dos intervalos de confiança para a mesma. Após a caracterização da incidência da mudança serão analisados os dois grupos separadamente (grupo em que houve mudança e grupo em que não se registaram alterações da terapêutica). O grupo em que se verificaram alterações será analisado quanto aos motivos dessas mesmas alterações. Os referidos grupos serão comparados estatisticamente, de acordo com as variáveis a analisar. A análise incluirá uma parte de análise univariada e outra de análise multivariada de dados, através de modelos de regressão de Cox, tendo por objectivo identificar factores associados à mudança de terapêutica. Nestes factores incluem-se características dos doentes, dados clínicos e laboratoriais referentes à infecção por VIH, factores médicos, a adesão e características relativas à terapêutica.

7. Cronograma:

ACTIVIDADES	DEZ 09	JAN 10	FEV 10	MAR 10	ABR 10	MAI 10	JUN 10	JUL 10	SET 10	OUT 10	NOV 10
1. Revisão do protocolo do estudo e instrumentos de recolha de dados											
2. Amostragem e Processo de Selecção											
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 mudança de TAR nos doentes seropositivos para o VIH.	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 e os formulários para recolha de dados a partir dos processos clínicos e dos registos de dispensa de TAR na farmácia hospitalar	30 h
2. Amostragem e Processo de Selecção	Realizar (sob supervisão) a selecção dos doentes a incluir	10 h
3. Recolha de dados no HSM	Recolher informação a partir dos registos clínicos e de dispensa de medicação dos doentes seleccionados	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	40 h
	Colaborar na submissão de um resumo para comunicação oral num congresso nacional	15 h
	Elaborar o Relatório de Execução Material, de acordo com o previsto no Regulamento do Programa Educação pela Ciência	25 h
<i>Total (nota: prevê-se uma disponibilidade de 6-8h/semana, durante 11 meses)</i>		300 h

RESULTADOS PREVISTOS

O presente projecto enquadra-se no estudo **ATAR-VIH: Adesão à terapêutica anti-retrovírica em doentes seropositivos para o VIH: prevalência e factores associados**. Sendo parte da fase piloto, espera-se que o presente estudo retrospectivo forneça dados preliminares quanto à prescrição e mudança terapêutica e relação com a adesão à TAR, a serem aplicados no estudo em maior escala.

O estudo da mudança terapêutica surge também no contexto de caracterizar a mesma e perceber se esta está a ocorrer em tempo útil, elementos passíveis de ser utilizados, posteriormente, na prestação de melhores cuidados aos doentes.

Qual o contributo esperado deste projecto para a aluna?

Acompanhar a realização deste projecto irá permitir:

- Integrar uma equipa com vasta experiência em investigação em Epidemiologia;
- Desenvolver competências ao nível da investigação epidemiológica, nomeadamente ao nível do desenho de estudos, recolha de dados e análise estatística dos mesmos;
- Relacionar a investigação em Epidemiologia com a prática clínica, aplicando à mesma os resultados e conclusões dos protocolos desenvolvidos.
- Integrar a realização de um projecto com possibilidade de ser aprofundado no âmbito do trabalho final do mestrado integrado em Medicina.
- Integrar conhecimentos do mestrado integrado em Medicina e do mestrado em Bioestatística.

IMPLICAÇÕES ÉTICAS

A metodologia proposta está de acordo com os princípios éticos em investigação (respeito, beneficência e justiça), sendo os direitos dos participantes sempre salvaguardados, de acordo com a Declaração de Helsínquia. O acesso aos processos clínicos dos doentes a incluir no estudo será feito por investigadores com obrigações éticas, respeito pelo sigilo profissional, da confidencialidade e na desidentificação dos dados. O **anonimato** dos participantes será garantido por atribuição de um número de identificação que apenas poderá ser cruzado com os seus dados identificativos por intermédio de uma chave na posse do investigador principal.

Este projecto integra o estudo “ATAR-VIH”, autorizado pela **Comissão de Ética do Hospital de Santa Maria** (autorização em anexo).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Kirstein LM, et al. Prevalence and correlates of highly active antiretroviral therapy switching in the Women's Interagency HIV Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002 Apr 15;29(5):495-503.

² Sighinolfi L, Torti C, Zeni C, Ghinelli F, Suter F, Maggiolo F, Antinori A, Antonucci G, Castelnuevo F, Ladisa N, Migliorino M, Novati S, De Luca A, Lo Caputo S, Paraninfo G, Tinelli C, Carosi G; Italian MASTER Database Cohort. Evolution of antiretroviral prescription and response over a period of 8 years: an Italian multicentre observational prospective cohort study. *Infection*. 2008 Jun;36(3):244-9

³ Hammer SM, Eron JJ, Reiss P, et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection - 2008 Recommendations of the International AIDS Society–USA Panel. *JAMA*. 2008;300(5):555-570

⁴ Coordenação Nacional para a Infecção VIH/SIDA. Recomendações Portuguesas para o Tratamento da Infecção VIH/SIDA. 2007, in www.sida.pt

⁵ Courtial-Destembert S, Nadal JM, Bourdillon F, Cavaignac L. Evolution of the antiretroviral prescription in France, from June 1994 to September 1997. *Int Conf AIDS*. 1998; 12: 341.

⁶ Mansinho K, et al. Impacte da Terapêutica Anti-Retrovírica de Alta Potência na Actividade Hospitalar: experiência do Hospital de Egas Moniz. 4º Congresso Nacional sobre SIDA, Abril 2002, Portugal

⁷ Wilkin T [et al]. Changing Antiretroviral Therapy: why, when, and how. HIV InSite Knowledge Base Chapter. 2006, em <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-03-02-06>, acesso em 2009-10-25

⁸ Clumeck N, Goebel F, Pozenbaum W, Gerstoft J, Staszewski S, Montaner J, Johnson M, Gazzard B, Stone C, Athisegaran R, Moore S. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. *AIDS* 2001; 15:1517-26.

⁹ De la Torre J, et al. Primera pauta de tratamiento antiretroviral en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: durabilidad y factores asociados a su modificación. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26(7):416-22

¹⁰ United Kingdom Collaborative HIV Cohort Study. Treatment Switches after viral rebound in HIV-infected adults starting antiretroviral therapy: multicentre cohort study. *AIDS* 2008; 22:1943-50

¹¹ van Roon EN, Verzijl JM, Juttmann JR, Lenderink AW, Blans MJ, Egberts ACG. Incidence of Discontinuation of Highly Active Antiretroviral Combination Therapy (HAART) and Its Determinants. *JAIDS* 1999; 20(3):290-294

¹² Nogueira J, Reis J. Terapêutica de doentes VIH em ambulatório no Hospital Militar de Belém – estudo retrospectivo. V Congresso Nacional em 2004 APFH, em <http://www.apfh.pt/scid/webApfh/defaultArticleViewOne.asp?categoryID=667&articleID=690>, acesso em 29-10-09