CÁRITAS RELVA BASSO

**Avaliação da efetividade de uma intervenção psicossocial
para melhorar a adesão do paciente à terapia antirretroviral
da AIDS: ensaio controlado aleatório utilizando
monitoramento eletrônico**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Medicina Preventiva

Orientadora: Profa. Dra. Maria Ines Battistella
Nemes

São Paulo

2010

CÁRITAS RELVA BASSO

**Avaliação da efetividade de uma intervenção psicossocial
para melhorar a adesão do paciente à terapia antirretroviral
da AIDS: ensaio controlado aleatório utilizando
monitoramento eletrônico**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Medicina Preventiva

Orientadora: Profa. Dra. Maria Ines Battistella
Nemes

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Basso, Cáritas Relva

Avaliação da efetividade de um intervenção psicossocial para melhorar a adesão do paciente à terapia antirretroviral da Aids : ensaio controlado aleatório utilizando monitoramento eletrônico / Cáritas Relva Basso. -- São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Medicina Preventiva.

Área de concentração: Medicina Preventiva.

Orientador: Maria Inês Battistella Nemes.

Descritores: 1.Ensaio clínico controlado aleatório como assunto 2.Estudos de intervenção 3.Efetividade 4.Adesão ao medicamento 5.Síndrome de imunodeficiência adquirida/terapia 6.Anti-retrovirais

USP/FM/SBD-067/10

Dedicatória

*Aos meus pais
João
e
Zilda (In memorian)
Mãe leoa,
Audaciosa e
Um poço de amor*

*A Júlia, Elisa
e
Walter (In memorian)
Que me ensinou sobre o amor, o companheirismo,
a solidariedade e a generosidade,
mas não me ensinou como viver sem sua presença.*

Agradecimentos

O valor das coisas não está no tempo que elas duram, mas na intensidade com que acontecem. Por isso existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis.

Fernando Pessoa

À Profa. Maria Ines Battistella Nemes, que me orientou com competência e firmeza, me indicando com precisão os caminhos para o aprimoramento do conhecimento e o fez com muito afeto e humor.

À equipe do Centro de Referência e Treinamento em DST e Aids, que participou da pesquisa – Rosa Alencar, Mariliza Henriques da Silva, Valvina Madeira Adão, Anália Amorim, Analice de Oliveira, Karina Wolffenbüttel, Ana Cristina Santos, Maria das Neves, Margô Vasconcelos, Márcia Rezende e Maria D'Ajuda.

Às profissionais e, acima de tudo, companheiras, M. Teresa S. S. B. Alves (Universidade Federal do Maranhão - UFMA) e Wânia E. S. Carvalho (Universidade de Brasília - UNB), que formularam e acompanharam a capacitação.

Aos colegas da pós-graduação Marcos Túlio Raposo e Dulce Ferraz, que contribuíram com idéias e incentivos nos momentos de incertezas.

À Sônia Conceição, da biblioteca do CRT-DST/Aids e sua equipe, que foram sempre muito atentas e ágeis nas respostas às minhas demandas.

À Júlia e Elisa, minhas filhas, fonte de renovação e aprendizado, que abriram mão da minha companhia inúmeras vezes e o fizeram de um modo tão terno e compreensivo que me deu tranquilidade para prosseguir na minha empreitada.

À Joselita Caraciolo, minha colega de trabalho e querida amiga, que com sua imensa generosidade me reintroduziu na atividade clínica e continua ainda hoje me apoiando e foi fundamental na revisão do material e compartilhamento das atividades da pesquisa.

Aos pacientes que participaram da pesquisa pela disponibilidade, compromisso e interesse demonstrados durante todo o tempo de duração do estudo.

Aos meus pacientes, que me incentivaram de todas as formas e que me motivaram na escolha do tema.

Normalização adotada

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Vocabulário Ortográfico da Língua Portuguesa (VOLP), 5ª edição. Editora Global. 2009

UNAIDS Terminology Guidelines - 28 Mar 2007 – Disponível em:
http://data.unaids.org/pub/Manual/2007/20070328_unaids_terminology_summary_en.pdf Último acesso 10/07/09.

Sumário

Lista de siglas

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

Apresentação

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 JUSTIFICATIVA.....	4
3 OBJETIVO.....	8
4 ESTUDOS SOBRE INTERVENÇÕES PARA MELHORIA DA ADESÃO AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO.....	9
4.1 Principais teorias que subsidiam as intervenções de adesão.....	9
4.2 Estudos de efetividade das intervenções para melhora da adesão.....	18
4.2.1 Estudos de adesão à terapêutica medicamentosa em doenças crônicas...	18
4.2.2 Estudos de adesão à terapia antirretroviral.....	24
4.2.3 Estudos mais recentes.....	33
4.3 Considerações.....	43
5 CONSTRUÇÃO DA INTERVENÇÃO AVALIADA.....	51
5.1 Bases conceituais.....	51
5.2 Estrutura da intervenção.....	54
6 MATERIAIS E MÉTODOS.....	60
6.1 Local do estudo.....	60
6.2 População alvo.....	61
6.3 Recrutamento.....	62
6.4 Aleatorização.....	64

6.5 Fidelidade ao estudo.....	66
6.6 Desenho.....	66
6.7 Tamanho da amostra.....	69
6.8 Análise dos dados.....	70
6.9 Aspectos éticos.....	71
7 RESULTADOS.....	72
8 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES.....	83
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	90
10 ANEXOS.....	92
11 REFERÊNCIAS.....	106
APÊNDICE	

Lista de siglas

ARV	Antirretroviral
CRT DST/AIDS	Centro de Referência e Treinamento em DST e Aids
DST	Doença Sexualmente Transmitida
GI	Grupo da intervenção
GC	Grupo controle
HAART	<i>Higly Atcive Antiretroviral Therapy</i>
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
MEMS cap	<i>Medication Event Monitoring System</i>
ONG	Organização Não Governamental
PN DST/AIDS	Programa Nacional de DST e Aids
PVHIV	Pessoas vivendo com HIV
SUS	Sistema Único de Saúde
TARV	Terapia antirretroviral
TE	Tamanho do efeito

Lista de tabelas

Tabela 1 –	Características sócio-demográficas, epidemiológicas e de tratamento dos participantes no início do estudo.....	74
Tabela 2 –	Intervalo de tempo entre os encontros durante a intervenção..	75
Tabela 3 –	Percentuais de adesão segundo doses tomadas a partir do início da intervenção, por grupo.....	77
Tabela 4 –	Percentuais de adesão segundo doses tomadas no horário prescrito a partir do início da intervenção, por grupo.....	78
Tabela 5 –	Proporção de pacientes com percentuais de adesão igual ou superior a 95%.....	79

Lista de figuras

- Figura 1 –** Diagrama da entrada, alocação e seguimento dos pacientes... 73
- Figura 2 –** Regressão linear das proporções de pacientes com adesão igual ou superior a 95%, por grupo (intervenção e controle)..... 81

Resumo

Basso CR. *Avaliação da efetividade de uma intervenção psicossocial para melhorar a adesão do paciente à terapia antirretroviral da Aids: ensaio controlado aleatório utilizando monitoramento eletrônico* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

INTRODUÇÃO: O sucesso da terapia antirretroviral de alta potência depende da manutenção de altas taxas de adesão do paciente ao tratamento, o que provocou a implementação de intervenções para melhorar a adesão nos programas de Aids em todo o mundo. No Brasil há poucos estudos sobre a efetividade destas intervenções e apenas um foi aleatório e controlado. Este estudo objetiva avaliar a efetividade de uma intervenção psicossocial para melhorar a adesão de pessoas vivendo com HIV e Aids à terapia antirretroviral. **MÉTODOS:** Consentiram em participar do estudo 121 dos 363 pacientes com carga viral >50 cópias/ml e com mesmo esquema antirretroviral por no mínimo seis meses, em acompanhamento no Centro de Referência e Treinamento em DST e Aids - São Paulo/Brasil. Todos os participantes utilizaram monitoramento eletrônico de medicação por 60 dias sendo então aleatorizados na proporção de 1:1 para os grupos de intervenção (GI) e controle (GC). O GI recebeu o cuidado usual do serviço e participou de quatro encontros individuais de uma hora com profissional de saúde previamente capacitado a intervalos de 15 dias. O GC recebeu apenas o cuidado usual. O desfecho primário foi a adesão medida pelo monitoramento eletrônico no momento da alocação nos grupos (início da intervenção), após 30, 60, 90 e 120 dias. A medida secundária foi a carga viral no início e no final do estudo. A análise foi feita por intenção de tratamento. **RESULTADOS:** Não houve diferença estatística significativa nas medidas de adesão segundo percentual de doses tomadas, de doses tomadas no horário e proporção de pacientes com adesão $\geq 95\%$, entre os grupos GI e GC durante o período da intervenção (medidas de 30 e 60 dias). Entretanto, a evolução da proporção de pacientes com adesão $\geq 95\%$ entre o início da intervenção e o primeiro seguimento pós intervenção (medida de 90 dias) mostrou aumento no GI e declínio no GC, embora sem significado estatístico. O GI mostrou queda significativa em todas as medidas de adesão de 60 dias (final da intervenção) e 120 dias (final do seguimento). A carga viral média diminuiu significativamente entre o início e o final do estudo em ambos os grupos, sem diferença estatística significativa entre o GI e o GC. **CONCLUSÕES:** A intervenção não provocou aumento na adesão dos participantes do estudo. O discreto aumento na proporção de aderentes no grupo da intervenção em relação ao controle durante o período da intervenção sugere, contudo, que o número de participantes - bem menor do que a estimativa amostral - possa ter comprometido os resultados pela falta de poder estatístico suficiente para mostrar diferenças entre os grupos. A redução nos níveis de carga viral foi benéfica, pois se associa com a diminuição da mortalidade e da progressão para Aids.

Registro do Ensaio: National Institute of Health – Clinical Trials: NCT00716040

DESCRIPTORIOS: 1. Ensaios clínicos controlados aleatórios como assunto; 2. Estudos de intervenção; 3. Efetividade; 4. Adesão ao medicamento; 5. Síndrome de imunodeficiência adquirida/terapia; 6. Anti-retrovirais.

Summary

Basso CR. *Evaluation of the effectiveness of a psychosocial intervention to improve patient adherence to antiretroviral therapy of AIDS: randomized clinical trial using electronic monitoring* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2010.

INTRODUCTION: The success of the antiretroviral therapy depends on high patient adherence to treatment, which has led to the implementation of interventions aimed at enhancing adherence in AIDS programs worldwide. Few studies have been performed in Brazil investigating the effectiveness of these interventions, and only one randomized controlled study is available. The aim of this study is to assess the effectiveness of a psychosocial intervention in improving adherence to antiretroviral treatment among individuals living with HIV and AIDS. **METHOD:** A total of 121 out of 363 patients with viral load > 50 copies/ml and in use of the same antiretroviral scheme for at least six months were recruited from the Reference and Training Center for STD and AIDS – São Paulo/Brazil. All participants used electronic monitoring of medication for 60 days and were randomized in a 1:1 ratio for the intervention group (IG) and control (CG). The IG, in addition to receiving standard care, took part in four 1-hour meetings, held every fortnight by a trained-health professional. The CG received standard care only. The study was run for six months. The primary outcome was adherence measured by electronic monitoring at the time of allocation groups (commencement of intervention), after 30, 60, 90 and 120 days. The secondary measure was the viral load at baseline and end-point of the study. The analysis was done by intention to treat. **RESULTS:** Comparison between IG and CG during the intervention period revealed no statistically significant difference in adherence in terms of percentage of doses taken, percentage of doses taken on time, or proportion of patients with adherence $\geq 95\%$. However, the evolution of the proportion of patients with adherence $\geq 95\%$ between the commencement of intervention and follow-up after first intervention (as of 90 days) showed increased adherence in the IG and a tendency for reduced adherence in the CG, although this did not reach statistical significance. A significant decrease in all measures of adherence was observed between 60 days (end of intervention) and 120 days (study end-point). Viral load was found to decrease between baseline and study end-point in both groups ($p < 0.0001$), but presented no statistically significant difference between the IG and CG. **CONCLUSIONS:** The intervention did not lead to increased adherence among study participants. The slight increase in the proportion of adherent participants in the intervention group compared to control during the intervention period suggests, however, that the number of participants - far less than the estimated sample - may have affected the results by the lack of sufficient statistical power to show differences between the groups. Reduced viral load can be beneficial to patients since it is associated with lower mortality and disease progression.

National Institute of Health – Clinical Trials: NCT00716040

DESCRIPTORS: 1. Randomized controlled trial as topic; 2. Intervention studies; 3. Effectiveness; 4. Medication adherence; 5. Acquired immunodeficiency syndrome/therapy; 6. Antiretroviral agents.

APRESENTAÇÃO

Este estudo é um ensaio controlado e aleatorizado que avaliou uma intervenção psicossocial destinada a melhorar a adesão de pessoas vivendo com HIV à terapia antirretroviral. Faz parte de uma pesquisa financiada pela Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP – Processo Nº 2006/61277-6, desenvolvida e coordenada pela Professora Maria Ines Battistella Nemes, do Departamento de Medicina Preventiva da Universidade de São Paulo em parceria com o Centro de Referência e Treinamento em DST e Aids – CRT DST/AIDS da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

A pesquisa intitulada “**Avaliação de tecnologias para melhoria da adesão do paciente ao tratamento anti-retroviral da AIDS**” teve como objetivo elaborar e avaliar a efetividade de uma intervenção factível, com potencial de ser apropriada pelos serviços do Sistema Único de Saúde – SUS que ofertam atenção especializada às pessoas vivendo com HIV. Foi estruturada em duas fases: a fase I buscou caracterizar as tecnologias em curso nos serviços de saúde, de modo a valorizar as experiências empíricas que pudessem contribuir para o desenho de uma intervenção realista e passível de ser incorporada na rotina dos serviços; a fase II, que foi o objeto desta tese, testou a efetividade da intervenção em um serviço especializado.

Da minha participação na pesquisa resultou até o momento, a co-autoria de dois artigos já publicados^{*†} e a submissão de um terceiro que sintetiza o objeto central desta tese[‡] (Apêndice)

A motivação para a realização deste estudo está profundamente ligada a minha trajetória profissional como médica sanitaria e infectologista que fez uma opção ética, política e ideológica de inserção no SUS, por acreditar que a saúde é um direito universal e que não pode se subordinar aos interesses mercadológicos. Depois de trabalhar por vários anos como gerente, assessora de planejamento e de desenvolvimento institucional na Secretaria de Saúde dei uma guinada na minha carreira e retomei as atividades assistenciais, como infectologista no CRT DST/AIDS onde trabalho até o momento.

Em 1999, já como gerente de assistência no CRT DST/AIDS, atividade que exerci simultaneamente a assistência direta aos pacientes, instigada pela percepção da desigualdade de condições materiais e de recursos humanos nos serviços de assistência especializada, que supunha resultar numa atenção deficiente aos pacientes, fiz minha primeira incursão pela área de avaliação. Apresentei minha dissertação de Mestrado à Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo denominada “*A qualidade da assistência aos portadores de HIV/AIDS nos serviços descentralizados do Estado de São Paulo*” que avaliou o funcionamento dos

* Nemes MIB, Santa Helena ET, Caraciolo JMM, Basso CR. Assessing patient adherence to chronic diseases treatment: differentiating between epidemiological and clinical approaches..Cad. Saúde Pública [online]. 2009;25(supl.3):S392-S400.

† Caraciolo JMM, Helena ETS, Basso CR, Souza RA, Silva MH, Adão VM, Raposo MT, Nemes MIB Atividades para melhoria da adesão à TARV em serviços de saúde do SUS no Estado de São Paulo. Saúde e Sociedade.2007;18(supl.2):79-83.

‡ Basso CR, Nemes MIB, Santa Helena ET, Caraciolo JMM. A psychosocial intervention to improve adherence to ART. Submetido à Aids Patient Care and STD.

serviços resultantes da expansão da assistência, em especial no cumprimento dos requisitos necessários a abordagem das pessoas vivendo com HIV. Nesta época me reaproximei da Professora Maria Ines, antiga companheira de lutas na diretoria da Associação dos Médicos Sanitaristas, ao convidá-la para participar da minha banca de qualificação e posteriormente defesa da dissertação. Este reencontro foi o segundo marco na minha trajetória ao me introduzir nas atividades de pesquisa. A dedicação, apoio e acolhida da professora Maria Ines na elaboração da minha dissertação fizeram dela verdadeira co-orientadora, ainda que de modo informal.

Em 2001, fui convidada para fazer parte de um grupo que iria elaborar uma proposta de avaliação dos serviços ambulatoriais de assistência especializada às pessoas vivendo com HIV, então um projeto de pesquisa financiado pelo Programa Nacional de DST e Aids, hoje denominado Departamento de DST e Aids e Hepatites Virais. Nascia a Equipe Qualiaids* da qual tenho orgulho de pertencer e onde me afirmei nas atividades de pesquisa. Feliz, porque pude conciliar a pesquisa com minha prática de profissional profundamente inserida na assistência direta aos pacientes. Desta forma tenho a oportunidade de transformar minhas inquietações, surgidas da vivência prática, em conhecimento que pode ser apropriado e retro alimentar os serviços com instrumentos, técnicas e métodos que contribuirão para o aprimoramento da gestão e da assistência. Foi assim,

* A Equipe Qualiaids, coordenada pela Profa. Dra. Maria Ines Batistella Nemes e sediada no Departamento de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo reúne docentes da Universidade Estadual Paulista, Universidade Estadual de Londrina, Universidade Federal do Maranhão, Universidade de Regional de Blumenau, alunos de pós-graduação, alguns também técnicos do Programa Estadual de DST e Aids de São Paulo.

por exemplo, com o questionário Qualiaids, disponível on-line, para ser acessado por gerentes que o utilizam para auto avaliar seus serviços. Continuará a sê-lo, com a disponibilização de instrumentos para medir a adesão à terapia antirretroviral nos serviços, parte de outra pesquisa em curso que está validando um questionário recordatório e elaborando e validando um questionário pictórico e mais outro para uso pelos profissionais nas consultas.

Neste ano participo de uma pesquisa nacional de avaliação da adesão dos pacientes à terapia antirretroviral nos serviços do SUS. Coordenada pela Professora Maria Ines, em parceria com os Professores Mark Drew Guimarães e Francisco de Assis Acúrcio da Universidade Federal de Minas Gerais e o Professor Ernani Tiaraju de Santa Helena da Universidade Regional de Blumenau, o projeto de pesquisa foi vencedor, na sua categoria, da última chamada para seleção de pesquisas operacionais em DST/HIV/AIDS do Ministério da Saúde.

Finalizo, esclarecendo que participei intensamente de todos os subprojetos da pesquisa que originou esta tese, desde o desenho inicial, elaboração dos instrumentos, sua aplicação nas fases I e II, montagem dos bancos de dados e desenvolvimento do modelo de análise. O ensaio clínico aqui apresentado é a parte da pesquisa que ficou diretamente sob minha responsabilidade, ainda que seja fruto do trabalho da equipe*.

* O texto apresentado a seguir é de minha inteira autoria, embora o crédito da construção dos instrumentos e das estratégias metodológicas sejam compartilhados com a equipe Qualiaids, particularmente Joselita M.M. Caraciolo, Ernani Tiaraju de Santa Helena e em especial com a coordenadora da equipe Profa. Dra. Maria Ines Batistella Nemes.

1 INTRODUÇÃO

A não adesão à terapia medicamentosa das pessoas convivendo com doenças crônicas é tema de grande relevância no âmbito da Saúde Pública em razão das repercussões sobre a efetividade e o impacto do tratamento. Adicionalmente, parte dos custos decorrentes do agravamento das doenças e da mortalidade relacionados à terapia medicamentosa é atribuível a problemas de adesão.¹ A Organização Mundial de Saúde estima que a prevalência de não adesão ao tratamento de doenças crônicas alcance cerca de 50% nos países desenvolvidos podendo ser ainda maior nos países pobres.²

Este estudo aborda a adesão à terapia antirretroviral utilizada para o tratamento de pessoas vivendo com HIV (PVHIV).*

Após a adoção da terapia antirretroviral de alta potência (TARV) houve uma redução importante da morbidade e mortalidade das PVHIV³⁻⁷ e um aumento na sobrevida^{8,9} e na qualidade de vida^{10,11} conferindo à aids[†] a condição de doença crônica.^{2,12,13} Ademais, a redução da excreção viral no sêmen e secreções vaginais provocada pela TARV diminui sobremaneira a possibilidade de transmissão do vírus, podendo, assim, impactar a incidência da infecção pelo HIV.¹⁴

* A expressão “pessoas vivendo com HIV” e sua abreviatura “PVHIV” é preferível à “pessoas vivendo com HIV e Aids - PVHA” de acordo com as recomendações da UNAIDS Terminology Guidelines

† Adotamos em nosso estudo a sugestão do PN DST/AIDS de assumir a palavra “aids” como substantivo comum que deve ser grafada em caixa baixa. Exceção se faz no caso de nomes próprios de entidades e programas (que devem ser grafados em caixa alta e baixa). Quando compuser siglas grafadas em caixa alta, deve seguir a grafia em caixa alta. No entanto, respeitamos a grafia original das citações e referências.

A não adesão dos pacientes à TARV aumenta as taxas de progressão da doença, de utilização dos serviços, e os custos do tratamento.¹⁵⁻²⁰ A resistência viral limita as possibilidades terapêuticas e aumenta a probabilidade de evolução da doença. A transmissão de vírus resistentes pode alterar ainda mais negativamente o impacto coletivo do tratamento.

A dimensão coletiva da adesão é avaliada em estudos observacionais que obtêm a taxa média de adesão e/ou a proporção de aderentes na população estudada. Estes estudos distinguem os indivíduos em aderentes ou não aderentes de acordo com pontos de corte estabelecidos por comparação entre estudos e por aqueles que correlacionam adesão e resultados clínicos.²¹

A maioria dos estudos observacionais atuais sobre adesão à TARV considera aderentes os indivíduos que tomam 95% ou mais das doses prescritas. Este “nível de corte” passou a ser tomado como referência a partir de 2000 com o estudo de Patterson et al.²² que mostrou que a partir deste nível de adesão a carga viral do HIV torna-se indetectável, isto é, abaixo de 400 cópias/ml de sangue, em pacientes em uso dos esquemas de antirretrovirais da classe dos inibidores da protease disponíveis na época.

Estudos mais recentes mostraram que níveis de adesão menores que 95%, mais precisamente entre 53 e 74%, podem resultar em supressão da carga viral quando são utilizados os esquemas potentes contemporâneos, persistindo, contudo, observando que as melhores taxas de supressão viral ocorrem quando os níveis de adesão são de no mínimo 95%.^{23,24,25}

A avaliação da adesão no plano individual é realizada, na maioria das vezes, pelo médico e se fundamenta na observação dos resultados clínicos. No caso da infecção pelo HIV o parâmetro mais utilizado para avaliação do resultado clínico é o nível de carga viral medido no sangue periférico. Enquanto nos estudos epidemiológicos interessa discriminar com precisão aderentes e não aderentes, no cuidado individual esta divisão não tem sentido. Neste plano o foco da avaliação deve recair sobre o indivíduo na sua singularidade e sua relação com o contexto em que vive. Trata-se muito mais de identificar as condições que determinam a forma como o indivíduo convive com seu tratamento e que possam contribuir para a não adesão a terapia, seja de modo sistemático ou eventual. A avaliação da adesão nesta dimensão tem como finalidade apoiar o paciente para que ele possa encontrar meios de incorporar o tratamento no seu modo de viver cotidiano da forma mais apropriada possível e sem prejuízo de outros aspectos da sua vida, quer no plano subjetivo ou das relações sociais. Acreditamos que o conjunto de procedimentos que dá corpo a estas ações, ao se expressarem como tecnologias, podem e devem ser avaliadas na sua efetividade em razão do potencial de adoção e disseminação das mesmas entre os profissionais que atuam nos serviços que acompanham PVHIV. É neste campo que se situa o presente estudo.

2 JUSTIFICATIVA

A exigência de taxas tão altas de adesão e as evidências que a não adesão implica aumento nas taxas de mortalidade e de progressão para a aids^{22,26}, consolidaram a base científica da enorme importância que a questão da adesão já adquirira para os programas de tratamento da aids em todo o mundo²⁷, e provocaram grande expansão de análises e avaliações sobre adesão e proposição de diversas intervenções e estratégias voltadas para manter adequados níveis de adesão nos grupos sob TARV.^{28,29}

A literatura internacional relata grande diversidade de intervenções que visam melhorar a adesão à TARV, sendo também cada vez mais freqüentes os estudos dedicados a avaliar sua efetividade.

No Brasil, o Programa Nacional de DST e Aids (PN DST/AIDS) vem apresentando várias iniciativas para estimular a implementação de atividades voltadas para a adesão, como o apoio ativo à implantação de grupos de adesão em 1998³⁰ e recentemente a disseminação de diretrizes e manuais para fortalecimento de ações de adesão.^{31,32}

Embora gerentes e dirigentes dos vários níveis do PN DST/AIDS confirmem a existência de atividades de adesão em muitos serviços, o Programa não dispõe de estudo atualizado sobre o tipo e cobertura destas atividades.

Em pesquisa que realizada em 2000/1 sobre a qualidade de 322 serviços do SUS que atendem pessoas sob TARV localizados em sete

estados brasileiros, 18,3% dos serviços informaram conduzir rotineiramente grupos de adesão.³³ Na segunda aplicação desta avaliação em 2007 do Questionário Qualiaids³⁴, informaram conduzir grupos de adesão 28% dos serviços.³⁵

A adesão tem sido ainda tema recorrente em eventos científicos e encontros profissionais do campo das DST e aids no Brasil³⁶ e nas publicações e atividades da sociedade civil organizada.^{37,38}

Em que pese este destaque, não há avaliação disponível sobre a efetividade ou sequer a caracterização das atividades voltadas para a adesão em curso nos serviços brasileiros.

Em 2007, inquérito conduzido no Estado de São Paulo³⁹ evidenciou que as atividades de estímulo à adesão fazem parte da rotina de assistência dos serviços investigados. São realizadas em conjunto com as demais atividades nos comparecimentos do paciente ao serviço. Ou seja, parece haver um compromisso dos profissionais de saúde em desenvolvê-las no decorrer da sua atuação específica criando assim, oportunidades para que os pacientes possam expressar os modos como convivem com o tratamento. Entretanto, parece haver poucas intervenções diretamente destinadas ao estímulo e/ou à avaliação da adesão. Quando ocorrem são de caráter individual realizadas principalmente por médicos e enfermeiros. Nos serviços de maior porte (mais de 500 pacientes sob TARV), as atividades são efetuadas de modo mais organizado. Por exemplo, contam com equipes multidisciplinares, fazem grupos de adesão, utilizam os registros de retirada de medicamentos da farmácia como indicadores de não adesão e

investigam a adesão por meio de instrumentos específicos como questionários e até por contagem de pílulas. Priorizam populações específicas – gestantes, pessoas vivendo em situação de rua, pacientes presumivelmente não aderentes, etc. e se articulam com as Organizações Não Governamentais (ONG) no desenvolvimento de projetos conjuntos visando melhorar a adesão dos pacientes ao tratamento. Estas ações, ainda que bastante difundidas nos serviços, são realizadas de forma pouco ou nada sistematizadas, dependentes do compromisso e do conhecimento técnico do profissional que as desenvolve e sem a explicitação de uma teoria subjacente que lhes dê unidade e possa transformá-las em propostas tecnológicas reproduzíveis e passíveis de avaliação.

No plano da avaliação da efetividade de atividades e intervenções a produção brasileira é muito escassa. Na literatura científica foram encontrados apenas dois estudos que avaliaram uma intervenção psicológica motivacional⁴⁰ e uma intervenção multiprofissional domiciliar em grupos reduzidos de pacientes. Mais recentemente um estudo clínico randomizado testou uma intervenção educativa para incrementar a adesão à TARV em 107 pacientes.⁴¹

O presente estudo compreende a terceira etapa da pesquisa “AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA MELHORIA DA ADESÃO DO PACIENTE AO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL DA AIDS” que atendeu ao edital da FAPESP, chamada PP-SUS 2006/2007, processo nº 2006/61277-6, cujo objetivo principal foi desenhar testar e avaliar a efetividade de uma tecnologia individual para melhoria da adesão,

potencialmente efetiva e viável de ser aplicada no contexto do SUS. Foi metodologicamente dividida em duas fases, constiuídas de três etapas.

A primeira etapa foi a caracterização das atividades de adesão em curso nos serviços do SUS do Estado de São Paulo que prestam assistência às PVHIV. A segunda etapa dedicou-se a construção de uma intervenção psicossocial individual fundamentada nos resultados da primeira etapa e nas recomendações de oficinas realizadas com profissionais, professores e pesquisadores com experiência em assistência e prevenção a PVHIV. A terceira e última etapa da pesquisa foi a aplicação desta intervenção em um serviço de assistência especializada em PVHIV e a avaliação de sua efetividade por meio de estudo randomizado e controlado.

3 OBJETIVO

Avaliar a efetividade de uma tecnologia psicossocial individual para melhoria da adesão do paciente à terapia antirretroviral da aids.

4 ESTUDOS SOBRE INTERVENÇÕES PARA MELHORIA DA ADEÇÃO AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

4.1 Principais teorias que subsidiam as intervenções de adesão

Existem várias teorias que subsidiam a elaboração de intervenções para melhorar a adesão das pessoas a terapêutica medicamentosa. Faremos uma breve descrição das perspectivas teóricas mais frequentemente utilizadas na elaboração daquelas que tem como finalidade melhorar a adesão de PVHIV à terapia antirretroviral.

Tomamos como ponto de partida duas publicações, a primeira de Băban e Crănciun⁴² descreve os modelos e teorias comportamentais que auxiliam intervenções efetivas na prevenção de comportamentos de risco em saúde. A segunda, de Munro et al⁴³, investiga a utilidade de teorias comportamentais na formulação de intervenções para melhoria da adesão ao tratamento da infecção pelo HIV e da tuberculose.

Munro et al⁴³ adotaram a classificação de Leventhal e Cameron^{*} para caracterizar as teorias existentes e apontam pelo menos cinco perspectivas teóricas: 1) biomédica; 2) comportamental; 3) comunicacional; 4) cognitiva e 5) auto-reguladora. Mais recentemente foi agregada uma nova perspectiva teórica de estágios que tem no modelo transteórico sua principal manifestação.

^{*} Leventhal H, Cameron L. Behavioural theories and the problem of compliance. *Patient Educ Couns*. 1987;10:117-138.

1 - Perspectiva biomédica: com foco nas causas biomédicas, como os efeitos adversos. Compreende o desenvolvimento de ajustes tecnológicos destinados a facilitar o tratamento e melhorar a aceitação da medicação. As intervenções são, portanto, orientadas para a redução no número de comprimidos por meio de vários mecanismos: mudanças na biodisponibilidade dos medicamentos e conseqüente aumento no intervalo das doses; combinação de mais de uma droga por comprimido; embalagens com doses fixas diárias; investimentos em novas moléculas visando reduzir a toxicidade e a ampliação da meia vida das drogas; etc.⁴⁴

2 - Perspectiva comportamental: baseia-se na teoria de aprendizado de Skinner, cujos princípios de causa e efeito podem ser utilizados para moldar os comportamentos e desenvolver habilidades no manejo do tratamento. As causas podem ser internas (pensamentos) ou externas (estímulos ambientais) e as consequências podem ser a punição ou a recompensa.

As estratégias utilizadas nas intervenções de perspectiva comportamental compreendem lembretes para não esquecer o horário de tomada dos medicamentos (alarmes, despertadores, mensagens eletrônicas, mensagens de celulares, telefonemas, auxílio de amigos e familiares); organização da rotina (uso de porta-comprimidos, embalagens grafadas com dias da semana, prescrição adaptada a rotina diária, dicas de associação dos horários da medicação com horários de eventos incorporados na rotina – programa de rádio, TV); tratamento supervisionado, recompensas (dinheiro, vales) e visitas domiciliares.⁴⁵⁻⁵⁵

3 - Perspectiva da comunicação: considera que a boa comunicação entre profissional e paciente pode melhorar a adesão. Enfatiza a importância de o profissional desenvolver habilidades comunicativas, entre as quais a capacidade de passar informações com clareza, de forma compreensível, para que a comunicação seja efetiva. Entretanto, as intervenções de adesão que utilizam as estratégias de comunicação raramente as explicitam e em geral elas não são o seu componente principal.

4 - Perspectiva cognitiva: há vários modelos de abordagem dentro desta perspectiva – modelo de crenças em saúde, teoria cognitivo-social, teoria da ação racional, comportamento planejado e teoria da motivação para proteção. Estas teorias compartilham a assunção que as atitudes e crenças, bem como as possibilidades de futuros eventos ameaçadores do estado de saúde e os resultados positivos de um tratamento ou intervenção são os principais determinantes do comportamento em relação à saúde.

- O *modelo de crenças* em saúde acredita que a possibilidade da pessoa adotar um dado comportamento em saúde é função de algumas crenças: de um lado, a percepção da suscetibilidade ao adoecimento, da severidade da doença e suas conseqüências e de outro, as barreiras/custos e benefícios potenciais de adotar um comportamento saudável. Isto é, as mudanças de comportamento resultam do balanço racional entre a percepção do risco, as barreiras e benefícios da ação. Alguns fatores funcionariam como desencadeadores internos (eventos desfavoráveis – dor, acidente) e outros como externos (informações na mídia, doença de amigos ou parentes) para as mudanças no comportamento.

- *Teoria da motivação para proteção* – segundo esta teoria a mudança de comportamento pode ser obtida ao se recorrer ao sentimento de medo da pessoa em relação às ameaças à sua saúde e o consequente desejo de se proteger. A magnitude do prejuízo à saúde, a probabilidade de ocorrência do evento e a eficácia da resposta são características desta teoria. O nível de medo pode levar a respostas adaptativas que irá depender da avaliação que a pessoa fizer do grau de ameaça e da possibilidade de enfrentamento do evento. A resposta-enfrentamento pode determinar a remoção da ameaça (resposta eficaz) e a crença de que a pessoa terá êxito ao realizar a ação (auto-eficácia). Esta teoria difere da anterior na ênfase que é dada aos elementos que as compõem e na explicitação da forma como se dá a avaliação da situação quando do seu enfrentamento. Por exemplo, o sentimento de ameaça é fruto da percepção da suscetibilidade e gravidade do evento e a explicitação do enfrentamento qualifica a ação (adaptativa – atitude positiva ou não adaptativa – atitude negativa) que decorre da avaliação dos potenciais benefícios.

- *Teoria cognitivo-social* – segundo esta vertente, o comportamento se desenvolve se a pessoa acredita que ela terá controle sobre os resultados, se identifica poucas barreiras para atingir seus objetivos e se tem confiança na sua capacidade de alcançá-los. A auto-eficácia e a expectativa dos resultados são os conceitos centrais da teoria cognitivo-social. A percepção de auto-eficácia se refere à crença que a pessoa tem na sua capacidade de organizar e executar o curso da ação requerida para manejar situações prospectivas. A expectativa de resultados diz respeito às possíveis

consequências da própria ação e podem representar os efeitos positivos e negativos do comportamento. A habilidade de influenciar resultados torna-os previsíveis. Os resultados podem ser sociais, não só de saúde e bem estar, como por exemplo, a aprovação ou reprovação social da ação. Um sentimento forte de auto-eficácia se relaciona com melhores resultados de saúde e melhor integração social. A teoria cognitivo-social tem sido utilizada em vários estudos para prever a variação da intenção nas mudanças de comportamento. A noção de auto-eficácia, componente da teoria cognitivo-social é mais importante que a teoria cognitivo-social em si mesma, devido ao papel central que assume no vários modelos de comportamento em saúde.

- *Teoria da ação racional e teoria do comportamento planejado* – a teoria da ação racional assume que mesmo o comportamento construído socialmente está sob a influência da vontade da pessoa. E que a intenção de mudar é o determinante imediato e o melhor preditor do comportamento a ser assumido. A intenção é definida como a motivação requerida para o desenvolvimento de um comportamento específico. Esta intenção não resulta apenas de características pessoais. Ela é influenciada por atitudes, crenças positivas e negativas e avaliações dos resultados potenciais do novo comportamento. E também, pelas normas subjetivas incluindo a percepção das expectativas de pessoas importantes na esfera social (família, amigos) em relação ao comportamento que a pessoa poderá adotar. As normas e atitudes por sua vez sofrem influencia de outras variáveis. Uma das críticas a esta teoria é que ela omite o impacto de comportamentos passados no comportamento atual. O reconhecimento

desta limitação levou a ampliação da teoria para o que foi denominado *teoria do comportamento planejado*. Esta se expressa na crença do controle sobre o comportamento por meio da percepção e antecipação das facilidades e dificuldades para sua assunção. É um tanto semelhante a auto-eficácia ao levar em conta as habilidades relevantes, experiências de ações do passado, emoções e circunstâncias externas, no desenvolvimento do comportamento.

- *Teoria das habilidades comportamentais baseadas na informação-motivação* – tem como base três componentes que podem apoiar a mudança de comportamento: informação, motivação e aquisição de habilidades. A informação, usualmente, é sobre meios de prevenção, sobre a doença e o tratamento. A motivação decorre de atitudes pessoais, apoio social (familiares, amigos, organizações assistenciais, etc.), normas subjetivas e percepções das ações de outras pessoas nas mesmas condições (pares). O desenvolvimento de habilidades supõe a aquisição de ferramentas e identificação de estratégias para mudança e sustentação do comportamento adquirido, incluindo a crença de que pode atingir o objetivo (auto-eficácia). A informação e motivação são requisitos para o desenvolvimento das habilidades.

Na literatura encontra-se intervenções que podem ser identificadas da perspectiva cognitiva tais como: exploração das motivações individuais (entrevistas motivacionais), expectativas, grau de conhecimento, crenças pessoais e representações sobre a doença e o tratamento; exame dos obstáculos e barreiras para o uso da medicação; investigação da experiência

e preocupação do viver com o HIV (identificação de medos, ansiedades, humor depressivo, incertezas, sentimentos de solidão e isolamento, desejos de desistir e perda de esperança), disposição de construir novos relacionamentos e o desejo de ter filhos.^{53,55-62}

5 - Perspectiva auto-reguladora: com foco no paciente esta teoria considera importante observar as experiências subjetivas das pessoas em relação às ameaças à saúde e a forma como se adaptaram à situação. Estas ameaças se expressam em representações cognitivas resultantes de novas informações combinadas com experiências passadas. Desta forma selecionam estratégias próprias para enfrentar as ameaças à saúde e alcançar os resultados desejados. A representação das ameaças à saúde e a escolha de estratégias de enfrentamento é um processo dinâmico dependente da personalidade de cada indivíduo e dos contextos social, cultural e religioso. Subjacente as causas das doenças estão a interação entre os fatores do ambiente, os sintomas e as crenças dos indivíduos.

Exemplos de intervenções de perspectiva auto-regulatória são intervenções que combinam componentes educacionais, comportamentais (principalmente auto-eficácia), cognitivos e sociais, tais como, elaboração de inventário de apoio social (lista de familiares, amigos e parceiros que possam dar suporte no tratamento), auto-monitoramento, estabelecimento de metas e elaboração de listas de auto-incentivos.⁶⁰

6 - Perspectiva de estágios – modelo transteórico: a perspectiva de estágios supõe que a mudança de comportamento requer a progressão

por meio de vários estágios e que distintas variáveis determinam o comportamento em cada fase. Esta teoria busca ajustar as intervenções às necessidades das pessoas de acordo com o estágio em que elas se encontram auxiliando-as a superarem as barreiras e prosseguirem para a próxima fase. O *modelo transteórico* é o mais promissor entre as perspectivas de múltiplos estágios.⁴² Inclui cinco estágios: 1) *pré-contemplação* em que não há intenção de mudar (“*não estou pensando em mudar*” [p.53] ou “*não pensaria em aderir a minha medicação*” [p.53]); 2) *contemplação* quando a pessoa está considerando a possibilidade de mudança, mas ainda sem estabelecer prazos para que ocorra (“*acho que poderia aderir a medicação*” [p.53]); 3) *preparação* quando a pessoa está considerando a possibilidade de mudar no futuro (“*estou pronto para mudar*” [p.53] “*estou fazendo um calendário*” [p.53]); 4) *ação* quando a pessoa engaja num processo de mudança do comportamento (“*estou tentando lembrar da minha medicação*” [p.53] e *já marquei no calendário*” [p.53]); 5) *manutenção* quando se consolida a mudança (“*estou apto a tomar minha medicação todos os dias*” [p.53]).

A classificação destas vertentes difere entre os autores que as descrevem. O que Leventhal e Cameron classificam como perspectiva cognitiva é denominado modelo motivacional por Armitage e Conner.⁶³ Estes propõem uma forma de sistematização que facilita a compreensão das sobreposições e aspectos comuns que as caracterizam. O *modelo de crenças* e as teorias – *motivação para proteção, ação racional, comportamento planejado e cognitivo-social* se enquadram dentro do modelo

motivacional. Há uma sobreposição entre os modelos e a maioria inclui aspectos relativos à percepção do controle (identificação de barreiras, auto-eficácia) e intenção (motivação para a proteção, motivação em saúde).

Compartilhando esta análise, a revisão de Băban e Crănciun⁴², aponta para necessidade de mais estudos que forneçam evidências da validade destes construtos e sua integração às teorias já validadas na prática clínica. Por exemplo, o conceito de auto-eficácia da *teoria cognitivo-social* se sobrepõe a percepção de controle do comportamento da *teoria da ação racional* e *teoria do comportamento planejado*. Ou ainda, o conceito de barreiras da *teoria cognitivo-social* se assemelha ao mesmo conceito de barreiras do *modelo de crenças em saúde*.

Já van Dulmen et al, na “meta revisão” que comentamos adiante (no próximo item) identificam as abordagens comunicacionais, cognitivas e auto-regulatórias como predominantes nas intervenções ditas educativas.⁶⁴

Ainda, alguns autores^{65,66} classificam como intervenções organizacionais as que objetivam mudar características dos serviços para melhorar a comunicação com os pacientes e familiares e também modificações no ambiente de trabalho. São exemplos: fornecimento do número do telefone para esclarecimento de dúvidas, materiais escritos, mensagens breves ofertadas de forma sistemática a cada visita e estruturação da assistência no local de trabalho para controlar a pressão arterial.

Adicionalmente há intervenções de perspectiva “social” que envolvem familiares, amigos, (para ajudar a lembrar da medicação), organizações sociais de apoio e outras instituições para suporte social.^{61,67,68}

Entretanto, todas essas perspectivas teóricas que orientam as intervenções são descritas nos estudos clínicos de forma simplificada. Parece-nos que as mais utilizadas são: comportamentais, educativas, cognitivas ou motivacionais, comunicacional, auto-regulação e de suporte social. A teoria das habilidades comportamentais baseadas na informação-motivação, constructo dentro da perspectiva cognitiva, orientou a construção da intervenção de adesão do primeiro estudo randomizado e controlado realizado no Brasil.⁴¹ Não encontramos descrições de intervenções que tenham explicitado o uso de estratégias dentro da perspectiva transteórica.

4.2 Estudos de efetividade das intervenções para melhora da adesão

Os estudos mais proeminentes sobre a efetividade das intervenções para melhora da adesão abarcam o período de 1968 a 2006, entre os quais várias revisões sistemáticas e poucas metanálises. Destacamos aqueles mais abrangentes do ponto de vista temporal e os que se destinam a avaliação da adesão de PVHIV. São estudos de adesão à terapêutica medicamentosa em doenças crônicas^{69,70,71} e à terapia antirretroviral da aids^{65,69,72}. Acrescentamos artigos publicados a partir de 2006 com ênfase nos randomizados e controlados porque as evidências indicam que estes são considerados o padrão ouro para avaliação da efetividade. Incluímos

também um artigo de cunho mais teórico que se dedica a analisar as teorias que subsidiam a construção de intervenções efetivas de adesão.⁶⁴

4.2.1 Estudos de adesão à terapêutica medicamentosa em doenças crônicas

Kripalani et al⁷⁰ conduziram uma revisão sistemática de estudos randomizados controlados publicados entre janeiro de 1967 e setembro de 2004, com a finalidade de sistematizar, categorizar e estimar o tamanho do efeito (TE) das intervenções de melhoria da adesão à terapêutica medicamentosa de doenças crônicas. Estimar o TE foi um artifício utilizado para se obter uma medida comum aos trabalhos de modo que fosse possível comparar as diferenças de efeito entre as intervenções. O TE* (Cohen d) foi calculado com intervalo de confiança de 95%, cujo valor pode ser positivo ou negativo dependendo do efeito do tratamento na medida. O valor absoluto de cada TE foi categorizado pelo autor em: *muito pequeno* (<0,20), *pequeno* (0,20 a < 0,50), *médio* (0,50 a < 0,80) e *grande* ($\geq$ 0,80). Os critérios de inclusão foram: apresentar no mínimo uma medida de adesão e uma de resultado clínico com seguimento de pelo menos 80% dos participantes durante seis meses. Foram selecionados 37 estudos de várias doenças: asma, artrite reumatóide, hipertensão, dislipidemia, cardiopatia isquêmica, epilepsia, tromboembolismo, tuberculose, aids (seis estudos), tratamento de infertilidade e idosos com medicações. Os estudos estavam assim distribuídos: 12 eram de intervenções informativas (dois aids), 10

* TE = a média padronizada da diferença entre o grupo da intervenção e grupo controle dividida pelo desvio-padrão

comportamentais (um aids) e 15 combinadas (três aids) ou multifacetadas – informativa, comportamental e/ou investigação social. Nenhum foi puramente de apoio social e familiar. Foram analisadas as características dos estudos, as medidas de adesão e os resultados clínicos. Além disso, o TE foi calculado para cada resultado (medida de adesão e desfecho clínico). Dos 37 estudos, 20 relataram melhoria significativa em pelo menos uma medida de adesão. A adesão aumentou mais consistentemente com as intervenções comportamentais que reduziram o número de doses (três de três estudos apresentaram grande TE [0,89 a 1,20]) e com as que envolveram acompanhamento e retorno dos resultados aos pacientes (três de quatro estudos, cujo TE variou de pequeno a grande [0,27 a 0,81]). A adesão também melhorou em seis estudos de múltiplas sessões informativas (variação do TE de pequeno a grande [0,35 a 1,13]) e em oito intervenções combinadas (TE pequeno a grande [0,43 a 1,20]). Onze, (quatro informativos, três comportamentais e quatro combinados) demonstraram melhora em pelo menos um resultado clínico, com variável TE (muito pequeno a grande [0,17 a 3,41]) e não foram consistentemente relacionados com alterações nas medidas de adesão. Os autores concluem que existem vários tipos de intervenções eficazes para promover a melhoria da adesão à medicação em doenças crônicas, mas poucas afetam significativamente os resultados clínicos.

Achados semelhantes foram encontrados por McDonald et al⁷¹ que realizaram revisão sistemática no período de 1967 a 2001. Os estudos abrangeram o tratamento de doenças como hipertensão, diabetes,

esquizofrenia, epilepsia, asma, doença obstrutiva crônica, artrite reumatóide, hiperlipidemia, doença cardiovascular e aids (dois estudos). De 6.558 citações (101 revisões), 33 estudos (que abrangeram 39 intervenções) atenderam aos critérios de seleção: estudos randomizados e controlados que mediram a adesão e resultados clínicos, retenção de pelo menos 80% dos pacientes e seguimento mínimo de seis meses. Destes, 45% (19/39) apresentaram aumento na adesão e 17 (43%) melhoraram os resultados clínicos, ambos com significância estatística. Entre os tratamentos de curta duração (infecções agudas), apenas um mostrou melhora na adesão e nos resultados clínicos. Por sua vez nos de longa duração, 18 (46%) intervenções melhoraram a adesão e 16 (41%) os resultados clínicos. Entretanto os autores ressaltam que apenas 11 (33%) dos 33 estudos tinham amostras com tamanho suficiente para assegurar no mínimo 80% de poder para detectar uma diferença absoluta de 25% na proporção de pacientes com possibilidades de ter uma adesão adequada (critério utilizado pelo autor para considerar a amostra com poder estatístico suficiente). Entre estes 11 estudos, nove (82%) apresentaram melhora na adesão e nos resultados clínicos (incluindo um de aids). No outro estudo de aids que integrou esta revisão, a amostra não foi suficiente para conferir poder estatístico para mostrar as diferenças entre os grupos tanto em relação à medida de adesão quanto ao resultado clínico. Os autores não conseguiram identificar um tipo ou intensidade de uma intervenção que pudesse ser tomada como preditora de sucesso. Praticamente todas que melhoraram a adesão foram complexas (multifacetadas) e combinaram o cuidado mais

conveniente,* informações, aconselhamento, lembretes, auto-monitoramento, recompensas, terapia familiar e outras formas de supervisão e atenção diferenciadas. Concluem que os métodos atuais de intervenções para melhorar a adesão são, na maioria, complexos, exigem muito trabalho (portanto são caros) e mesmo as mais efetivas não levaram a grandes aumentos na adesão e nos resultados clínicos.

Haynes et al⁷³ avaliaram 1.553 citações (73 revisões) em outra revisão sistemática de 1996 que também focou estudos clínicos randomizados e controlados com os mesmos critérios de inclusão. Foram selecionados 13 estudos (15 intervenções), 11 relativos a tratamentos de doenças crônicas (hipertensão, esquizofrenia, epilepsia e asma) e dois de infecções agudas. As intervenções testadas foram: informações verbais e escritas; cuidado mais conveniente; auto-cuidado e auto-monitoramento dos resultados (p.ex., medida da pressão arterial); lembretes (adaptação do tratamento a rotina diária, porta comprimidos com alertas, lembretes de agendamentos de consultas); recompensas (p.ex., pagamento parcial de monitor de pressão arterial). Em apenas sete intervenções (47%) ocorreram aumento estatisticamente significativo na adesão e em seis (40%), também, nas medidas de resultado. As diferenças metodológicas dos estudos não possibilitaram a realização de metanálise. Os achados concordam com as revisões anteriores: as intervenções para o tratamento de doenças crônicas são complexas, trabalhosas e difíceis de serem viabilizadas fora do ambiente de pesquisa.

* Provisão de medicamentos no local de trabalho e simplificação de doses.

Haynes vem se dedicando a pesquisas sobre intervenções para melhorar a adesão a tratamentos medicamentosos desde a década de 1970. Suas revisões sistemáticas, que vêm sendo atualizadas periodicamente e publicadas nos anos de 2000, 2002, 2005, 2007 e 2008^{72,74-77}, têm incluído número crescente de estudos randomizados e controlados (17, 30, 49, e 69 respectivamente). Ele também é co-autor nas revisões de Kripalani e McDonald descritas anteriormente.

A despeito do grande avanço na terapêutica medicamentosa nos últimos dez anos e do grande número de ensaios na literatura, Haynes incluiu relativamente poucos estudos nas suas revisões. Desde sua primeira publicação o autor vem apontando problemas metodológicos que continuam sem solução e dificuldades para identificação de uma intervenção que seja promissora. Suas conclusões se repetem nos mesmos termos nos vários artigos. Do ponto de vista metodológico aponta para: amostras pequenas, insuficientes para conferir poder estatístico e marcar as diferenças entre os grupos; estudos sem relato sobre o sigilo no processo de aleatorização; avaliação da efetividade de intervenções multifacetadas que não discriminam quais dos seus componentes são mais efetivos, colocando em dúvida se todos são necessários para o sucesso da intervenção. O autor também discute que muitos estudos sequer descrevem com clareza os componentes da intervenção e o cuidado usual do grupo controle, não especificando se este inclui atividades de adesão que podem funcionar tão bem a ponto de confundir os resultados. Em sua maioria, os pesquisadores são externos às instituições provocando incertezas sobre a possibilidade de

reprodução pelos serviços. Adicionalmente os estudos de intervenções para doenças crônicas têm curta duração (em geral seis meses) e nem sempre medem os resultados após o término da intervenção. O autor especula que podem haver situações em que a intervenção seja efetiva, mas a forma de avaliação é inadequada para demonstrar seu êxito.

Do ponto de vista da efetividade das intervenções estudadas, Haynes conclui que quase todas que se mostraram efetivas são complexas ou multifacetadas, combinando cuidado mais conveniente, informações, aconselhamento, lembretes, recompensas, terapia familiar, psicoterapia, intervenções nas crises, acompanhamento por telefone e medidas de apoio. Reafirma que as complexas são trabalhosas e caras tornando difícil sua incorporação na prática diária dos serviços. Mesmo as intervenções mais efetivas não conduzem a grandes mudanças na adesão e nos resultados clínicos. O autor critica a concentração de pesquisas nos países desenvolvidos e questiona a possibilidade de transposição destes modelos de intervenções para países de recursos escassos.

4.2.2 Estudos de adesão à terapia antirretroviral

No período de 1996 a 2005 foram conduzidas três revisões sistemáticas e uma metanálise que avaliaram intervenções para melhorar a adesão aos antirretrovirais.

Rueda et al⁷⁸ realizaram revisão sistemática de estudos randomizados e controlados que testaram intervenções de educação e apoio ao paciente para melhorar a adesão à terapia antirretroviral publicadas no

período de janeiro de 1996 a maio de 2005. Foram analisados 19 estudos que incluíram 2.159 pacientes. As intervenções encontradas abrangeram terapia cognitivo-comportamental (baseadas nas noções de auto-eficácia, manejo do estresse e disfunções cognitivas), entrevistas motivacionais, estratégias farmacológicas (adaptação do esquema terapêutico à rotina diária, uso de porta-comprimidos, suporte telefônico para dúvidas sobre a medicação, alarmes, planilhas de planejamento da medicação, calendários, sistemas de busca por rádio e mensagens de texto e/ou visuais). Também constavam intervenções indiretamente dirigidas à adesão (associadas a outras destinadas à redução de conduta sexual de risco).

Os resultados foram medidos por meio de auto-relato, contagem de comprimidos, diários, registros clínicos e farmacêuticos. Dez (53%) estudos mostraram benefícios sobre a adesão, oito (42%) não mostraram melhora e um não informou resultados da comparação entre os grupos. As características que se associaram ao êxito das intervenções foram: as administradas individualmente versus grupo; as de maior duração (12 semanas); as orientadas para as habilidades práticas no manejo da medicação versus as cognitivo-comportamentais ou motivacionais. Em 67% das intervenções administradas individualmente (10/15) houve melhora da adesão em comparação com 0% de efetividade (0/4) nas de grupo. Da mesma forma, 86% (6/7) das intervenções com duração de 12 semanas tiveram efeito sobre a adesão contra 0% (0/8) daquelas com duração menor. As intervenções orientadas para melhorar as habilidades foram exitosas em 75% (6/8) contra 14% (1/7) das baseadas em terapia cognitivo-

comportamental. As realizadas em serviços acadêmicos foram efetivas em 62% (8/13) contra 33% (1/3) nos serviços não acadêmicos.

Não foi possível identificar se o sucesso das intervenções foi devido ao tipo de profissional que realizou a atividade, ao número de sessões, as características dos serviços (especializados ou de ensino), a experiência dos pacientes com os antirretrovirais ou ao conhecimento prévio das dificuldades de adesão dos participantes. Apenas seis estudos incluíram medidas de resultados virológicos ou imunológicos além das medidas de adesão, impossibilitando a verificação da associação entre a melhora da adesão e os resultados virológicos e/ou imunológicos.

Concordando com as revisões anteriores sobre intervenções em doenças crônicas em geral (que incluíram alguns estudos de aids)^{64,65,69,70,71} os autores recomendam que os estudos tenham mais rigor metodológico, com destaque para aspectos como utilização de medidas de adesão objetivas, duração dos estudos de pelo menos seis meses, esclarecimentos sobre a forma como protegem o sigilo da aleatorização e realização de análises por intenção de tratamento.

A revisão sistemática de Amico et al⁶⁵ focou as publicações do período de 1996 a dezembro de 2004 e incluiu estudos cujos resultados primários objetivaram a melhoria ou manutenção da adesão aos ARV e realizaram comparação da adesão com grupo controle ou com as taxas da linha de base. Além destes, os critérios contemplaram os trabalhos com informações suficientes para o cálculo do TE e os que foram publicados em jornais de revisão por pares.

De 828 artigos pesquisados, 24 (25 intervenções) atenderam aos critérios de seleção. Foi possível avaliar o TE imediatamente após o término de 25 intervenções e em 13, até 48 semanas posteriores a finalização. Treze (52%) intervenções randomizadas e duas (8%) não randomizadas realizaram comparações entre os grupos de estudo. Dez (40%) realizaram comparações intra-grupo. As medidas de adesão foram obtidas principalmente por meio de auto-relato (75%) e apenas 17% pelo MEMS. Em 17 estudos (71%) havia referência descritiva ou estatística a resultados clínicos (carga viral e/ou contagem de CD4). As estratégias mais freqüentes foram o uso de lembretes (36%) tais como, lembretes eletrônicos, porta-comprimidos, adesivos, contatos telefônicos; aconselhamento fornecido por profissionais (72%) e apoio de profissionais especializados. Foram identificados três estudos de tratamento supervisionado por enfermeiros, um deles no sistema prisional.

Os participantes de uma maneira geral melhoraram significativamente a adesão em comparação aos controles, porém as intervenções não foram igualmente efetivas nos estudos. O TE das intervenções variou entre menos (-) 0,19 a 1,45. Na metanálise dos TE as intervenções mostraram, no geral, resultado de pequena magnitude (0,35) com grande variabilidade entre eles. A única característica encontrada pelos autores que se associou significativamente à variação do TE foi a adesão ser conhecida previamente à intervenção. As que foram dirigidas a pacientes sabidamente com dificuldades na adesão apresentaram TE = 0,62, enquanto as que visaram pacientes sem problemas na adesão tiveram 0,19. Não mostraram associação: gênero,

desenho do estudo (comparação entre grupos ou dentro do grupo), métodos de aferição utilizados (MEMS versus auto-relato), duração e intensidade da intervenção. Tampouco os autores conseguiram estabelecer relações entre a fundamentação teórica e o TE. Não houve queda da adesão nas avaliações realizadas no seguimento de 26 semanas após o término da intervenção.

Repetindo considerações de outras revisões, os autores apontam para limitações dos estudos que dificultam a análise. Entre elas a falta de poder para detectar os efeitos das intervenções; a insuficiente descrição das intervenções e a dificuldade para distinguir os componentes potencialmente efetivos; a falta de informações sobre os esquemas antirretrovirais com comprometimento da análise dos resultados clínicos; e as dificuldades de comparar os estudos em razão da variabilidade no relato das medidas dicotômicas de adesão (80%, 90% e 95%). Por fim, nesta revisão especificamente, o pequeno número de estudos usando o MEMS como método de aferição contra o grande número usando o auto-relato não permitiu afirmar com confiabilidade que o TE não é influenciado pela forma como se mede a adesão.

Como recomendação, sugerem que sejam consideradas as diferentes necessidades dos pacientes em uso de antirretroviral ao longo do seu tratamento que podem requerer diferentes estratégias no desenho das intervenções para melhorar ou manter os níveis de adesão. Intervenções com maior número de recursos e estratégias para pacientes com diferentes necessidades ao longo de sua história com seu tratamento parecem ser mais promissoras.

Simoni et al⁶⁹ realizaram uma revisão sistemática dos estudos publicados no mês de janeiro de 2003 sobre intervenções para melhorar a adesão à terapia antirretroviral, bem como dos projetos financiados pelo Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos que estavam sendo desenvolvidos neste mesmo período. O critério utilizado foi apenas a descrição das intervenções para melhorar a adesão. Foram incluídos 21 estudos e identificadas quatro tipos de estratégias: cognitiva e comportamental (nove estudos), comportamental (quatro estudos), tratamento supervisionado modificado (seis estudos) e afetiva (dois estudos).

As intervenções cognitivas comportamentais foram realizadas em grupo, individualmente ou ambos, por enfermeiros, farmacêuticos e aconselhadores ou facilitadores treinados (no caso dos grupos). As estratégias comportamentais compreenderam o uso de mensagens eletrônicas, monitoramento freqüente da carga viral e recompensa monetária. O tratamento supervisionado foi realizado por meio da observação de todas as tomadas da medicação, das matinais ou apenas das que ocorreram nos finais de semana. Nestas últimas situações o paciente auto-administrou as demais doses. As estratégias afetivas contemplaram o apoio por pares e o paciente escrever duas vezes por semana sobre o tema: usar apenas um comprimido ao dia para tratar a aids.

A maioria dos estudos tinha sérios problemas metodológicos. Somente 36% forneceram indicadores de adesão ao final do programa. Poucos apresentaram dados comparativos pré e pós intervenção. Apenas um explicitou o referencial teórico. A maioria tinha amostras pequenas e

provavelmente sem poder estatístico. Menos de um terço incorporou seguimento pós intervenção. Dois utilizaram só auto-relato como método de aferição da adesão. Em 10 (48%) houve melhora de resultados imunológicos ou virológicos, mas com relatos descritivos sem teste de significância estatística. Apenas sete eram controlados e randomizados e destes, quatro incluíram avaliação pós-intervenção. Neste subgrupo um empregou estratégias comportamentais, educacionais (cognitivas) e de apoio social, mas não mostrou efeito significativo na adesão. Os outros três apresentaram resultados preliminares aparentemente encorajadores, mas também continham questões metodológicas.

Entre os projetos financiados pelo Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos, os autores encontraram 39 resumos que ofereceram uma variedade de métodos superiores aos estudos publicados, como por exemplo: equipamentos portáteis para realizar intervenções afetivas, educativas e comportamentais, dispositivos eletrônicos para mensagens de dupla via, porta-comprimidos com alarmes, otimização de apoio social e emocional por grupos de pares, manejo de estresse, redução de risco e tratamento de depressão. Estes estudos apresentam maior rigor metodológico, o que deve permitir melhor avaliação das intervenções no futuro.

Em metanálise de quase uma década (janeiro de 1996 a setembro de 2005), Simoni et al⁶⁹ avaliaram se as intervenções comportamentais conseguiram aumentar a probabilidade das PVHIV alcançarem 95% de adesão ou carga viral indetectável. Entre 1.891 citações, 19 (1.839 pessoas) atenderam aos critérios: testar uma intervenção comportamental; ter idade

igual ou maior de 18 anos; seguir aleatorização para destinar os participantes para os grupos; utilizar medidas de adesão e carga viral. Em 37% o critério de elegibilidade dos participantes foi ter carga viral detectável ou adesão considerada insuficiente na avaliação de linha de base.

As intervenções foram ofertadas individualmente em 55% dos estudos e em 16% na forma de grupos. Há predomínio de médicos e enfermeiros (47%), seguidos por psicólogos (26%) na realização das intervenções. Em 53% os profissionais faziam parte da equipe de pesquisa. A mediana do número de sessões foi dois (1-54), da duração das sessões foi 60 minutos (45 minutos a 2 e meia horas) e de 70 dias (1 dia a 1 ano). Quanto aos componentes, 79% forneceram informações didáticas, 79% discussões interativas abordando aspectos cognitivos, motivações e expectativas sobre o uso dos ARV. Estratégias comportamentais do tipo terapia cognitivo-comportamental e sugestões de associação de eventos com horário das tomadas de medicação foram relatadas em 84% dos estudos e a maioria (58%) combinava três destes componentes.

Todos fizeram suas análises por intenção de tratamento. A mediana da taxa de retenção foi de 80% ao final da intervenção e 70% no primeiro seguimento pós-intervenção. Mais da metade (58%) utilizou auto-relato como método de aferição da adesão e os demais, monitoramento eletrônico. Dos 18 estudos com informações de adesão de 95%, 62% ocorreram nos grupos da intervenção e 50% nos grupos controles. O tamanho do efeito agregado foi significativo (OR = 1,50; 95% IC= 1,16-1,94 e n= 1633) para a medida de adesão e também para a carga viral indetectável (OR= 1,25; 95%

IC= 0,99 a 1,59 e n = 1.247). A análise estratificada mostrou que o TE foi maior naqueles que mediu adesão por auto-relato com período recordatório de duas semanas ou um mês. O TE também foi maior em estudos realizados fora dos Estados Unidos, nos que incluíram informações didáticas sobre a terapia antirretroviral, discussões interativas de conhecimento, motivação e expectativas e naqueles que os dados dos resultados foram obtidos do primeiro retorno pós-intervenção.

Os achados desta metanálise são animadores porque demonstram que as intervenções podem resultar em mudanças tanto na adesão como nos resultados clínicos. O fato de o TE ser menor na medida de carga viral pode estar relacionado com a potência do esquema terapêutico ou resistência às drogas. A medida da adesão por auto-relato não parece ter superestimado o TE na adesão, porque o TE foi inclusive maior nas medidas objetivas (MEMS e contagem de comprimidos). Semelhante ao descrito por Amico et al⁶⁵, os autores concluem que as intervenções de um modo geral são efetivas para melhorar a adesão e que há dificuldades para identificar os componentes mais efetivos para seu incremento devido a combinação de várias estratégias em uma mesma intervenção. Repetindo Haynes, criticam a concentração de estudos nos Estados Unidos e nações ocidentais e apontam o desafio de transpor intervenções efetivas em ambiente de pesquisa para a rotina dos serviços, em especial para locais de poucos recursos.

4.2.3 Estudos mais recentes

Com o objetivo de identificar as teorias subjacentes às intervenções efetivas para melhoria da adesão, van Dulmen et al⁶⁴ avaliaram artigos de revisão e metanálises publicadas entre 1990 e 2005. Foram incluídos 38 artigos. Doze revisões focaram apenas um tipo de intervenção de adesão. Treze avaliaram dois ou mais tipos e compararam com alguma outra (mais freqüentemente a comparação foi feita entre comportamental, educacional e complexa ou multifacetada). Doze estavam direcionadas para problemas cardiovasculares, três para diabetes, duas para asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica, uma hemodiálise e uma úlcera péptica. Oito se dedicaram a revisar problemas de saúde mental, principalmente esquizofrenia e depressão. As outras 11 revisões tiveram como objeto doenças variadas, das quais duas se restringiram a população idosa. No total estas 38 revisões abarcaram 1.373 estudos primários e envolveram 266.998 pacientes. Não havia ainda nenhuma metanálise de estudos em HIV publicada. Os autores encontraram intervenções efetivas em cada uma das quatro abordagens teóricas identificadas nas revisões: técnicas, comportamentais, educativas e multifacetadas ou intervenções complexas.

A maioria das revisões de abordagens técnicas de mudanças de dosagens concluiu que tomadas menos freqüentes das medicações melhoram a adesão. Isto ocorre numa variedade de patologias crônicas que redundam em tratamentos prolongados, por exemplo, hipertensão, diabetes, distúrbios cardiovasculares e úlcera péptica. A única exceção foi em relação ao tratamento da depressão onde o número de antidepressivos não mostrou

relação com abandono do tratamento. Um estudo que usou o MEMS demonstrou a relação entre número de doses e adesão: uma dose = 79% de adesão, duas doses = 69%, três doses = 65% e quatro doses = 51% de adesão. O uso de pacotes com doses únicas diárias e a combinação de drogas em um mesmo comprimido também melhoram a adesão, embora não tenha sido possível avaliar a extensão deste benefício em razão de problemas metodológicos observados nos estudos primários (amostras pequenas e curta duração dos estudos).

Adicionalmente os autores também observaram que a diminuição da frequência das doses, quando possível, é custo efetiva tanto para pacientes quanto para gestores de saúde, no caso dos mesmos se responsabilizarem pelo fornecimento da medicação. Entretanto, conforme demonstrado em estudo qualitativo sobre a conveniência da co-formulação de drogas num mesmo comprimido, estas estratégias nem sempre são viáveis. Dependem dos tipos das drogas, da patologia e da aceitação do paciente em relação ao tamanho dos comprimidos. Além disto, é difícil identificar qual droga é responsável por eventuais alergias medicamentosas ou efeitos colaterais. As intervenções que utilizam porta-comprimidos (caixinhas para dose diária) com ou sem alarmes, ou embalagens-calendário (registro dos dias da semana na embalagem) e dispositivos eletrônicos que mostram a última abertura e avisam sobre a próxima tomada, também aumentaram a adesão.

A simplificação do regime terapêutico parece uma solução lógica e prática, com claro mecanismo teórico operante. Entretanto, apesar dos achados reforçarem o princípio da simplicidade, não foram encontradas

explicações teóricas que justificassem as mudanças de comportamento dos pacientes perante as diferentes doses. Talvez a ausência de uma teoria consistente seja a razão para algumas revisões categorizarem as intervenções técnicas como abordagens comportamentais. Muito embora a busca por soluções técnicas seja tão velha quanto a humanidade, falta até o momento uma explicação para a efetividade da simplificação. Encontrar tal explicação parece o primeiro desafio para o desenvolvimento de qualquer teoria.

Entre as intervenções comportamentais de estímulo externo destacam-se os estudos de auxílio à memória por meio de lembretes, monitoramento do paciente utilizando calendários e diários que funcionam como desencadeadores externos do comportamento. Os lembretes por correio e telefonema dias antes do agendamento também diminuíram o número de faltas para tratamento supervisionado. Lembretes por meio de mensagens enviadas direta e automaticamente por telefone aumentou a adesão em idosos e teve maior efetividade que intervenções multifacetadas.

Ainda na perspectiva comportamental, encontram-se os estudos em que a intervenção é feita por meio de incentivos financeiros. Os mecanismos de recompensa utilizados foram dinheiro, presentes, bilhetes de loteria e vales. Inclusive, um pequeno incentivo financeiro para pessoas sem teto se mostrou mais efetivo que o apoio social por pares. Não ficou demonstrado se o pagamento em dinheiro é mais efetivo que outras formas de recompensa. O incentivo financeiro pode ser custo-efetivo se o benefício se

estender para a sociedade, como no caso do tratamento da tuberculose cuja efetividade reduz os riscos de transmissão para a comunidade.

As intervenções com base em lembretes funcionam como sinais ou estímulos e os incentivos como recompensas. Estes são os principais e mais conhecidos princípios da teoria comportamental, que acredita que o comportamento pode ser gradualmente aprendido e mantido automatizado após suficientes repetições. Os achados mostram que lembretes são capazes de melhorar o comparecimento a agendamentos no tratamento de doenças crônicas e podem ser consideradas alternativas baratas e fáceis de implementar. Segundo os autores⁶⁴, Bandura incorporou os princípios de teorias do aprendizado social, aprender olhando, escutando ou lendo e associou o conceito de auto-eficácia (a confiança da pessoa em sua capacidade de mudar), o que aumentou o poder da abordagem comportamental. Entretanto eles não encontraram revisões que examinaram os conceitos isoladamente, de modo que não puderam analisar a efetividade dos vários componentes.

As intervenções educativas foram realizadas individualmente ou em grupo, presencialmente ou por telefone e mensagens eletrônicas, por escrito sob a forma de folhetos, ou por meio de recursos audiovisuais. A educação é aqui compreendida como uma abordagem cognitivo-didática que inclui conhecimento e aprendizagem. Por vezes tem um caráter mais interativo criando a oportunidade para o paciente expor seus conhecimentos prévios e valoriza a troca de experiência. Em três metanálises envolvendo 202 estudos primários realizados para avaliar a adesão em doenças crônicas –

diabetes, hipertensão e asma, os autores concluíram que houve efetividade da educação sobre o conhecimento, a adesão e os resultados. O TE foi maior na educação para abordagem dos pacientes com diabetes e o conhecimento parece diminuir ao longo do tempo.

Este trabalho de van Dulmen et al⁶⁴ não forneceu informações sobre qual o tipo de estratégia educativa foi mais efetiva. Originalmente educação se refere a abordagem didático-cognitiva, mas na atualidade parece ser um conceito amplo. Intervenção educacional é definida como qualquer intervenção que objetive o incremento da habilidade da pessoa manejar sua doença. Princípios comportamentais como reforço e retorno aos pacientes dos próprios desempenhos, estão bem incorporadas nas intervenções educacionais. Para serem efetivas devem ser talhadas para as necessidades e contextos dos pacientes e ocorrerem sob determinada qualidade de relação com os cuidadores. Este conjunto de condições acrescenta complexidade ao conceito de educação, que passa a não atender somente aos modelos teóricos cognitivos ou didáticos. A educação do paciente pode conter componentes de mais de uma abordagem teórica e infelizmente não se sabe exatamente como e quais contribuem para o sucesso da intervenção. As revisões examinadas não discriminaram claramente os elementos que estavam presentes. Algumas vezes o conteúdo educacional não foi descrito ou o foi genericamente mencionado, denominados mais pelas suas formas e propósitos que por seus conteúdos. Por exemplo, quando é descrita como aconselhamento ou programa de auto-administração sem explicitar o que integra estas estratégias.

A meta-revisão sugere ainda que as intervenções que empregam tipos de suporte social* – prático, emocional ou indiferenciado, apresentam forte relação com a adesão. O suporte prático tem efeito significativamente maior que os demais (OR = 3.60 [2.55-5,19]).

Como exemplos de intervenção estrutural ou organizacional van Dulmen et al⁶⁴ encontraram que programas que ofertam cuidados no local de trabalho para controlar a hipertensão arterial, administrados por enfermeiros treinados, levaram a pequena, mas significativa melhora na pressão arterial. Também apresentaram sucesso os programas com base na comunidade para reabilitação de pacientes com esquizofrenia que focaram especificamente problemas de não-adesão: foram duas vezes mais efetivos que as intervenções mais complexas.

Na categoria de intervenções complexas menos da metade (45%) resultou em incrementos na adesão e apenas 33% em melhores resultados clínicos. Aquelas que foram mais efetivas para tratamento de longo prazo foram muito complexas e laboriosas e mesmo assim não levaram a substanciais melhoras na adesão ou nos resultados clínicos. Nenhuma estratégia mostrou clara vantagem sobre a outra. As abordagens comportamentais e educacionais foram igualmente efetivas e a associação de componentes afetivos aumentou a efetividade da intervenção.

Nenhuma estratégia ou programa isolado mostrou clara vantagem uma sobre a outra. Intervenções abrangentes combinando componentes cognitivos, comportamentais e afetivos foram mais efetivos que intervenções

* Caracterizado pelo envolvimento da família, amigos, organizações sociais da comunidade e auxílio à pessoa para o enfrentamento das dificuldades no manejo do tratamento

com foco único ($TE=0,34$). Componente afetivo diz respeito a relação profissional-paciente e se refere a aspectos como empatia, atenção, cuidado, interesse ou apoio. A intensidade e duração da intervenção fizeram diferença. As que melhoraram a adesão tiveram mediana de oito sessões enquanto as que não apresentaram ganhos a mediana foi de três sessões. Van Dulmen et al⁶⁴ encontrou uma metanálise que concluiu que abordagens comportamentais e educativas foram igualmente efetivas, mas sugerem que a adição do componente afetivo melhora a efetividade da intervenção.

A variabilidade nos desenhos dos estudos junto com a multiplicidade de definições de adesão e de métodos de avaliação impediu os revisores de desenvolverem metanálises. Não foi possível comparar mudanças na adesão entre os estudos, bem como calcular as taxas médias de não adesão. A diversidade de intervenções e de populações alvo foram dificuldades adicionais. Além disso, apenas duas revisões tinham duração de seis meses, impossibilitando a análise de quais tipos de intervenções são capazes de favorecer melhoras na adesão a longo prazo.

Embora o estudo não tenha permitido conclusões consistentes, os achados podem inspirar novas direções e idéias. Apesar dos estudos de revisão selecionados terem sido de alta qualidade, ainda há necessidade que sejam mais bem desenhados para formular sólidas recomendações.

Os autores concluem que existem intervenções de adesão efetivas baseadas em soluções técnicas de simplificação de dosagens e embalagens para as quais falta teoria explicativa sobre os mecanismos de operação. Em contra partida, existem intervenções de adesão efetivas, tais como,

lembretes e incentivos, claramente derivadas de teorias comportamentais. Apontam ainda para a escassez de estudos que comparam explicitamente modelos teóricos contrastantes. Também não está claro se há alguma superioridade entre os modelos biomédicos, comportamental ou educativo em melhorar a adesão.

Um estudo randomizado e controlado⁶⁷ buscou avaliar a eficácia de uma intervenção baseada no envolvimento do parceiro soro-diferente no estímulo a adesão de PVHIV e com adesão pré-estudo menor que 80%. Foram incluídos 215 casais hetero e homossexuais. A adesão foi medida por meio de dispositivo eletrônico nas duas semanas anteriores a intervenção e quinze dias, três e seis meses após o seu final. Os participantes do grupo da intervenção freqüentaram quatro sessões quinzenais educativas sobre os temas: tratamento e adesão, identificação de barreiras, estratégias para melhorar a comunicação e resolução de problemas, otimização do apoio do parceiro e construção de confiança para alcançar adesão ótima. Ocorreu aumento da adesão no grupo da intervenção quando comparado ao grupo controle imediatamente após a intervenção. Entretanto, este efeito não se sustentou no seguimento de três e seis meses. A intervenção se fundamentou na teoria da ação social de Ewart*, apud Remien, que é um dos construtos dentro da perspectiva teórica da auto-regulação que enfatiza a interdependência e interação entre o contexto social e o controle pessoal na conformação do comportamento.

* Ewart. Social action theory for a public health psychology. *Am Psychol*. 1991 Sep; 46(9):931-946.

Diferente de achados de revisões anteriores⁶³, uma revisão sistemática que avaliou o uso de lembretes por meio de dispositivos eletrônicos para melhorar a adesão à TARV⁷⁹ concluiu que não há evidências sobre a efetividade desta estratégia, quando utilizada isoladamente na abordagem do tratamento da aids. Do total de 15 estudos analisados, apenas quatro relataram melhora significativa da adesão no grupo sob intervenção. Os dispositivos eletrônicos utilizados foram aqueles tradicionais de envio de mensagens (“pagers”) e com comunicação *on-line*, alarmes de horários sonoros ou silenciosos, celulares e caixas de comprimidos também com alarmes. Houve transtornos em relação ao tamanho dos dispositivos e sons emitidos e por sentirem a confidencialidade do diagnóstico ameaçada, alguns pacientes abandonaram seu uso.

Três estudos randomizados e controlados^{46,47}, que podem ser categorizados na perspectiva comportamental, apresentaram resultados divergentes em relação ao desfecho primário (carga viral HIV). Concordaram, entretanto, em relação às medidas de adesão por meio de auto-relato: não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre o grupo da intervenção e o controle. Todos avaliaram a efetividade da administração do tratamento antirretroviral supervisionado.

Em relação às intervenções educativas chamou-nos a atenção um trabalho que utilizou a filosofia de Paulo Freire em sua construção. Trata-se de estudo randomizado e controlado, no qual Williams et al⁴⁸ adotaram como eixos a compreensão que “*o verdadeiro aprendizado ocorre por meio da participação e diálogo entre iguais...*” (pg. 316) e a “*...crença na capacidade*

do sujeito ampliar sua consciência pela reflexão e ação e transformar o mundo e sua vida” (pg. 316). Foram incluídos 171 PVHIV com história atual ou pregressa de uso abusivo de drogas. Além do cuidado usual, o grupo da intervenção recebeu 24 visitas domiciliares semanalmente por três meses, quinzenalmente nos três meses seguintes e mensalmente nos últimos seis meses. Os participantes permaneceram com MEMS nas quatro semanas anteriores à intervenção e a adesão inicial foi medida por meio das informações registradas nas duas semanas anteriores à randomização. Ao final do estudo houve um aumento na proporção de pacientes com adesão maior que 90% no grupo da intervenção em relação ao grupo controle. Não houve diferença estatística significativa nas medidas de carga viral e CD4 entre os grupos.

O primeiro estudo randomizado controlado realizado no Brasil avaliou uma intervenção para melhorar a adesão de PVHIV. O grupo da intervenção participou de quatro oficinas educativas de 6 a 8 pessoas, com duração de duas a três horas, durante dois meses, fundamentadas na teoria das habilidades comportamentais baseadas na informação e motivação. Nas oficinas ocorreram discussões interativas sobre a doença e o tratamento, nutrição, apoio psicológico e o desenvolvimento de habilidades para superar as barreiras para adesão. Ao grupo controle foram oferecidas sessões educativas apoiadas por vídeos. A adesão foi medida por meio de auto-relato e registro de retirada dos medicamentos na farmácia e as medidas de resultado foram a carga viral e a contagem de linfócitos CD4. Os pacientes foram acompanhados por 12 meses. A análise por intenção de tratamento

não mostrou diferenças na proporção de pacientes com adesão maior ou igual a 95% entre os grupos da intervenção e controle nas medidas tomadas, por auto-relato e registros da farmácia, aos 6 e 12 meses de seguimento. A carga viral e o CD4 dos participantes aumentaram durante o estudo, mas não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.^{Erro! Indicador não definido.}

4.3 Considerações

Tentamos sintetizar a seguir os achados mais freqüentes e que guardam maior concordância entre os estudos acima resumidos:

Quadro resumo dos principais achados dos estudos sobre a efetividade das intervenções:

Do ponto de vista da efetividade
<ul style="list-style-type: none"> • Não há um modelo de intervenção que se mostre superior a outro. • Para todas as abordagens teóricas há estudos que evidenciam algum grau de efetividade, ainda que haja resultados conflitantes. • A maioria das intervenções é multifacetada, isto é, combinam várias abordagens. • Muitas das intervenções são complexas e trabalhosas, portanto caras e difíceis de serem viabilizadas fora do ambiente de pesquisa. • Não é possível isolar os componentes das intervenções e determinar qual é mais efetivo. • Existem intervenções não efetivas fundamentadas em modelos teóricos e outras sem bases teóricas que são efetivas. • Os resultados clínicos não parecem se correlacionar com a magnitude da melhora verificada na adesão nem com as características da intervenção.
Do ponto de vista metodológico
<ul style="list-style-type: none"> • Grande parte das amostras são pequenas e insuficientes para conferir poder estatístico e marcar as diferenças entre os grupos. • Os estudos têm curta duração e nem sempre medem os resultados após o término da intervenção. • Falta clareza na descrição dos componentes das intervenções e no cuidado usual oferecido ao grupo controle. • Vários estudos randomizados e controlados não relatam os cuidados sobre o sigilo do processo de aleatorização. • A maioria dos estudos utiliza medidas de adesão subjetivas. • Nem todos os estudos realizam análises por intenção de tratamento. • Nos estudos de adesão à terapia antirretroviral faltam informações sobre os esquemas terapêuticos o que compromete a análise dos resultados clínicos. • A variabilidade nos desenhos dos estudos, incluindo população estudada, métodos de aferição da adesão, duração do seguimento e a própria definição de corte dos níveis de adesão nas medidas dicotômicas dificultam a realização de metanálises.

Algumas das conclusões acima mereceram especial atenção no processo de discussão que nos levou à construção da intervenção cuja efetividade é objeto deste trabalho.

Parece presumível nenhuma abordagem isoladamente ter mostrado superioridade em relação à outra. A convivência com o tratamento das doenças crônicas em geral - especialmente com o da aids por todas as suas implicações adicionais- resulta em necessidades diversas e mutáveis ao longo do tempo, que requerem respostas em intensidade e qualidade diferentes. Ao menos até certo ponto, isto parece ser reconhecido: muitas das intervenções atuais são descritas como complexas ou, pelo menos, multifacetadas.

Não seria então possível encontrar uma resposta única? Deveríamos buscar um modelo de intervenção universalmente potente?

A reconhecida pesquisadora Chesney⁷⁹ critica a preocupação dos pesquisadores em encontrar uma intervenção potente ajustável a todas as situações, argumentando que as estratégias de intervenção sempre dependem do contexto em que serão desenvolvidas.

Os estudos de efetividade corroboram isto. Uma grande variedade de intervenções já mostrou efetividade, mas também intervenções aparentemente muito semelhantes tiveram resultados conflitantes. Apesar da reiteração deste achado, a possibilidade de um modelo ideal parece permanecer na base das reflexões de autores reconhecidos no campo.

Assim, por exemplo, Amico et al⁶⁵ se surpreendem com o resultado de sua metanálise que não mostrou associação entre o que chama de

diferentes bases teóricas de intervenções efetivas e o tamanho do efeito alcançado. Busca explicar este achado pela insuficiência da descrição destas bases teóricas nos artigos ou ainda pela multiplicidade de constructos dentro de uma mesma intervenção que dificulta a identificação de uma base teórica subjacente.

Em sentido semelhante Gordon⁸⁰ critica o entusiasmo de Simoni et al⁶⁹ ao comentar que os resultados de sua revisão mostram que intervenções de características diferentes funcionam. Afirma que seria mais sensato adotar uma perspectiva alternativa: a faixa de intervenções eficazes e não eficazes é tão ampla que ainda não está claro quais os mecanismos são determinantes do sucesso ou falhas observadas.

O reconhecimento que estes autores fazem das bases teóricas e/ou dos mecanismos nos parece, entretanto, insuficiente. Nos casos em que a intervenção se restringe a uma técnica possível de ser uniformemente aplicada é evidentemente possível nomeá-los de modo consensual. Este é, por exemplo, o caso das intervenções que se utilizam apenas de procedimentos quase inteiramente materiais, como alarmes e outros dispositivos eletrônicos.

A maioria das intervenções, contudo, está centrada em práticas discursivas, ou seja, utilizam como núcleo da intervenção algum formato de comunicação entre profissional de saúde e paciente (como atendimentos individuais, grupos, palestras, inter-consultas, apoio por telefone, etc.). A comunicação é o principal mecanismo da intervenção, o que “dá vida” aos procedimentos técnicos.

Deste ponto de vista parece provável que parte do sucesso semelhante de intervenções de bases teóricas tão diferentes quanto as reconhecidas por Amico et al⁶⁵, tenha sido determinado pelo sucesso deste mecanismo: das 25 intervenções submetidas à metanálise apenas duas não envolveram contatos diretos profissional-paciente (para além dos do cuidado usual, obviamente).

Na comunicação com o paciente o profissional participa informado por saberes técnicos. Entretanto, é nos sentidos tecnológico e interacional desta comunicação que reside o “coração” das intervenções. Desde as tecnicamente mais simples, como uma explicação sobre a meia vida do medicamento, quanto uma que envolve lidar com questões relacionadas aos estigmas da aids, por exemplo.

As diversas bases teóricas das intervenções são constituintes destes saberes técnicos enquanto explicações sobre os “porquês” da adesão. Assim, por exemplo, os estudos epidemiológicos mostram que certas características do tratamento e dos pacientes estão associadas a maiores riscos de não adesão; os estudos qualitativos apontam que processos como os de aceitação da doença e de enfrentamento do estigma influenciam as possibilidades das pessoas seguirem seu tratamento.*

Ter esse conhecimento auxilia os profissionais na identificação de pessoas e grupos que podem estar ou vir a estar com problemas de adesão. Nesse sentido, propiciar fluxogramas e atividades que particularizam estratégias em função deste conhecimento constitui uma correta medida

* O texto que se segue e completa este item do trabalho se baseia em grande parte no artigo. Utiliza ainda alguns excertos de textos que a equipe vem produzindo na preparação das demais publicações baseadas na pesquisa.

gerencial, que não prescinde da individualização do cuidado proporcionado a cada pessoa.

No cuidado individual para aqueles que enfrentam dificuldades com o tratamento, não há “chances” ou “riscos”: há, sim, a vivência de cada um com seu tratamento. Os fatores e dimensões da vida - que o conhecimento técnico afirma como relacionados à adesão - podem estar presentes, mas sempre virão combinados com outros, de modos particulares para cada indivíduo. Assim, por exemplo, alguns problemas que não são relevados pelo conhecimento técnico do profissional são, muitas vezes, aqueles que, no momento, ocupam a “cena” principal da forma como um determinado paciente vivencia o seu tratamento. Que somente fará parte da comunicação se for, em primeiro lugar, ouvida e, mais importante, se for considerada de fato como um objeto a ser discutido.

O “paciente como centro da atenção” tal como preconizado em muitas intervenções, não pode limitar-se à disponibilização do saber técnico do profissional para ajudar o paciente, ainda que dirigido para este paciente em particular.

Isto porque, como coloca Vermeire et al⁸¹, pacientes e profissionais vivem em mundos conceitualmente diferentes. Enquanto os profissionais estão preocupados com a adesão, os pacientes estão preocupados em viver melhor. O paciente não está preocupado em obedecer ou desobedecer à receita médica, mas sim em “lidar com sua condição de vida da forma que lhe convenha e que lhe permita maior autocontrole e liberdade” (Conrad P, 1985, p15. [grifo nosso]).⁸²

As vivências das pessoas com o tratamento acontecem no seu dia-a-dia, relacionadas a diversas outras dimensões de seu viver. Seu modo de conviver com a doença, assim como com o tratamento, baseia-se em um saber prático, fundado na razão (que inclui o conhecimento técnico sobre a doença e o tratamento), e ainda, em fatores não-rationais, emocionais, intuitivos e intersubjetivos.

Este saber é construído e exercido na vida social cotidiana, em diversos contextos intersubjetivos, como na relação com o serviço de saúde, o trabalho e a família. Ele é composto por conjuntos de conhecimentos (rationais e não-rationais) e experiências afetivas – os quais conformam “repertórios” que as pessoas utilizam e acionam em sua vida cotidiana para que possam se relacionar com o mundo, com a política, com as instituições, e com as demais pessoas com quem convivem, dentre as quais, os profissionais dos serviços de saúde. Inclui as regras derivadas do conhecimento técnico sobre a doença e o tratamento (como a necessidade de tomar os medicamentos corretamente). Não se fundamenta, porém, apenas nessas regras, e tampouco se desenvolve para segui-las, mas sim para conduzir a vida de um modo melhor, mais feliz.

Vários recursos técnicos que o profissional conhece, sejam de cunho comportamental, cognitivo, afetivo, emocional, social, etc., podem contribuir para ampliar e modificar os repertórios com os quais uma pessoa lida com o tratamento na sua vida cotidiana.

Para isto, contudo, é necessário admitir radicalmente a fundamental importância do caráter relacional da intervenção – do trabalho em saúde em geral, por meio, e para além de sua dimensão técnica.

O trabalho em saúde sempre terá uma finalidade técnica: trabalhamos para que os pacientes sigam os tratamentos e melhorem. Esta é, obviamente, a finalidade instrumental de uma intervenção em adesão. Entretanto, esta finalidade não pode ser apartada artificialmente da interação humana que se estabelece na tentativa de alcançá-la, e tampouco ignorar a que preço ela será alcançada.

O quê, por sua vez, implica aceitar também radicalmente o paciente como um sujeito de direitos, com autonomia para determinar sua própria vida, e não apenas um portador do vírus que necessita tão somente das técnicas disponíveis para melhorar sua adesão.

5 CONSTRUÇÃO DA INTERVENÇÃO AVALIADA

5.1 Bases conceituais

Antes de descrever a estruturação da intervenção, apresentamos para maior clareza do leitor, uma síntese bastante resumida de suas principais bases conceituais e metodológicas. Esta síntese está baseada no relatório técnico da pesquisa que redigimos para a instituição financiadora. Como se trata de material extenso e complexo, procuramos resumi-lo em itens e no quadro (Anexo B) apenas no sentido de apontar seus principais componentes.

As noções e conceitos a seguir resumidos instruíram a construção de uma ***intervenção psicossocial, baseada nas noções de Cuidado, Emancipação e Vulnerabilidade***. Sua principal finalidade é a de contribuir para que as pessoas que enfrentam dificuldades de adesão possam ***encontrar e aprimorar suas próprias formas de conviver melhor com seu tratamento***.

O pressuposto central que nos guiou foi o de construir uma proposição coerente com os valores éticos, morais e políticos que vêm sendo definidos e perseguidos no desenvolvimento da chamada resposta brasileira à aids. Nesta construção, procuramos integrar as reflexões baseadas nas nossas pesquisas anteriores sobre adesão^{83,84}, com a noção de Cuidado, tal com proposta por Ayres^{85,86} e as da dimensão psicossocial e intersubjetiva da vulnerabilidade, tal como proposta por Paiva.^{87,88,89}

O principal fundamento da intervenção pode ser assim resumido: a **atividade em adesão deve se realizar como um encontro entre profissionais e pacientes, de modo a construir conjuntamente a conveniência entre as possibilidades técnicas de tratamento e os projetos de felicidade das pessoas vivendo com HIV. Este encontro é um processo de cuidado; isto é, uma interação que busca alcançar êxito técnico na forma e medida em que este se configure como legítimo sucesso prático.**

Os itens a seguir resumem os passos conceituais que embasaram o desenho da intervenção:

- A intervenção profissional em saúde voltada para a adesão visa aumentar as possibilidades de que as PVHIV sigam adequadamente seu tratamento, objetivando como **êxito técnico** a melhor evolução clínica;
- As PVHIV lidam cotidianamente com conjuntos dinâmicos de **situações** que modificam as possibilidades de adesão ao tratamento, acarretando, portanto, sua **vulnerabilidade** ao adoecimento;
- O convívio com o tratamento é baseado em **saberes práticos**, fundados na razão (o que inclui o conhecimento técnico sobre a doença e o tratamento), e também em aspectos não-rationais, emocionais e intuitivos;
- Esses saberes são dependentes dos **contextos intersubjetivos** nos quais são produzidos, entre eles, os serviços de saúde, que, como tais, podem concorrer para aumentar ou diminuir a adesão e, em consequência, a vulnerabilidade ao adoecimento;

- Os saberes práticos, embora incluam normas derivadas do conhecimento técnico, não se limitam a “seguir-las”, mas buscam conduzir a vida conforme o **projeto de felicidade** que se coloca a cada momento para as pessoas;
- A adesão ao uso de medicamentos depende, portanto, do que as PVHIV entendem como **sucesso prático**; ou seja, da conveniência do tratamento às suas condições de vida e seus projetos de felicidade;
- O saber prático é composto por **repertórios pessoais**, construídos e acionados nos contextos intersubjetivos da vida cotidiana, **em ‘cenas’ cotidianas**, incluindo as originadas na vivência com os profissionais de saúde;
- A **qualidade, quantidade e flexibilidade** desses repertórios determinam situações que modificam as possibilidades de sucesso prático;
- O **diálogo** profissional-paciente pode auxiliar a **ampliação da consciência** acerca das possibilidades e limites reais da incorporação de novos e melhores repertórios;
- A ampliação da consciência e a emergência de novos repertórios se dão mediante a **reflexão sobre a realidade cotidiana** e as possibilidades de sua transformação;
- A reflexão baseia-se na compreensão **da realidade, decodificada** por meio da mobilização de recursos internos que possibilitem a realização de juízos normativos espontâneos **a partir de situações cotidianas**.
- A partir do reconhecimento de uma situação de limitação, identifica-se sua construção psicossocial e exploram-se as possibilidades de sua superação com base na análise de **“cenas” do cotidiano, que desvelem a experiência do uso da medicação**.

Os passos empíricos seguidos para a construção da intervenção foram:

- Revisão da literatura nacional e internacional sobre intervenções em adesão;
- Inquérito sobre atividades de adesão em curso nos serviços de aids do Estado de São Paulo;
- Oficinas de trabalho com profissionais responsáveis pela condução de tecnologias de adesão nos serviços do Estado de São Paulo, selecionados intencionalmente segundo tipos diversos de tecnologias utilizadas e diferentes graus de complexidade dos serviços onde estas são conduzidas;
- Grupo de discussão com especialistas selecionados pela sua experiência na reflexão crítica sobre intervenções no campo da aids, em particular, e na atenção primária à saúde, em geral.

5.2 Estrutura da intervenção

Consiste de quatro encontros individuais, de aproximadamente uma hora de duração, a cada quinze dias.

O **primeiro encontro** objetiva o reconhecimento mútuo entre profissional e paciente, a identificação de situações, contextos e questões que dificultam o tratamento, bem como o reconhecimento conjunto dos temas a serem abordados nos próximos encontros.

O **segundo e terceiro encontros** e, quando for o caso, a **primeira parte do quarto encontro**, objetivam ampliar repertórios pessoais em relação às situações e dificuldades com o tratamento, mediante a exploração de cenas de vivências cotidianas com os problemas priorizados. Essa exploração pode ocorrer através da discussão verbal em torno das cenas relatadas pelo paciente, ou ainda através da dramatização das cenas pelo paciente, auxiliado pelo profissional. Em ambos os casos, o profissional age como se fosse um “diretor” da cena, levantando e explorando episódios cotidianos e suas respectivas cenas - identificadas como típicas das dificuldades com a tomada da medicação - e, eventualmente, contrastando-as com cenas que favorecem a adesão. Sugerem-se mudanças de papéis nas cenas discutidas, como, por exemplo, solicitar ao paciente que se coloque no lugar do outro (dramatizando espontaneamente o papel, ou apenas fazendo uma reflexão verbal a respeito disso), eventualmente, de um colega de trabalho, ou da mãe, ou do cônjuge (caso haja outro personagem na cena vivida). Por vezes, o personagem não está presente fisicamente na cena, mas ainda assim participa desta, como por exemplo: a mãe que vai chegar em casa, o colega que vai entrar no banheiro, o parceiro que vai me rejeitar se encontrar os remédios na mochila etc. Em seguida, refaz-se a cena, ou coloca-se o paciente como espectador da cena (o profissional descreve verbalmente ou dramatiza a nova cena), como se ele fosse olhar a cena “de fora”. A exploração decodificadora se dá até que a pessoa “veja” o sentido de cada ação, no seu “papel” e no dos “outros”, a dinâmica de cada episódio de novas maneiras e perspectivas, bem como as possibilidades de suas novas “atuações”, dela e dos outros. Quando a pessoa em uso de

TARV e também o profissional percebem que decodificaram e compreenderam densamente os sentidos e a dinâmica da cena (esse é o objetivo primordial dessa técnica, que visa ampliar a capacidade de exploração do problema), podem voltar a assumir seus papéis convencionais de paciente e profissional, conversando mais racionalmente sobre aquela cena; ou seja, compreendendo-a no contexto dos desafios e projetos pessoais associados ao tratamento, visualizando novas possibilidades resultantes da ampliação da consciência do sujeito, em suas cenas. Neste momento, o profissional explora, junto com o paciente, caminhos viáveis para a superação dos problemas trazidos à cena. Para tanto, deve usar seu conhecimento técnico e sua própria experiência prática, que inclui o aprendizado a partir de situações vividas por outros pacientes.

A parte final do **quarto encontro** objetiva retomar e aprofundar a conversa sobre os caminhos e soluções, visando à promoção do autocuidado e da autonomia, à identificação dos meios para a continuidade e sustentabilidade das soluções propostas, e à reiteração das possibilidades de apoio existentes no serviço. Como instrumento para auxiliar os acordos e a retomada de discussões entre profissional e paciente, construímos formatos de registros da atividade a serem preenchidos pelos profissionais, juntamente com os pacientes, em todos os encontros (Anexo C).

O ineditismo da metodologia e a necessidade de homogeneidade na condução que permitisse a avaliação adequada da intervenção exigiram, como no caso de qualquer tecnologia em saúde, um processo de capacitação e de supervisão diferenciados.

Para desenvolver competência, conhecimento e habilidades para a realização de uma intervenção baseada nas noções e valores do cuidado, o desafio central foi o de “desconstruir” a relação predominantemente instrumental que norteia tradicionalmente a relação profissional-paciente. Este processo foi realizado mediante a chamada metodologia problematizadora. Baseada na teoria pedagógico-crítica, desenvolvida por Paulo Freire - que também inspira a abordagem que embasa a tecnologia em questão -, a pedagogia problematizadora centraliza sua ação na análise crítica da realidade, ou na problematização da realidade e do conhecimento. Essa problematização parte da realidade concreta de cada um, valorizando as experiências e os saberes trazidos na construção do conhecimento, para estimular uma reflexão crítica e desenvolver autonomia.

A capacitação foi composta de dois módulos, um teórico e um prático. A primeira parte, teórica, consistiu principalmente de vivências psico-pedagógicas seguidas de discussão e síntese feita pelos coordenadores, ou seja, de constante convocação à reflexão crítica e mobilização para mudança, de acordo com a seqüência dos encontros. Entre as vivências inclui-se: (a) passar por experiência que simulasse a tomada de medicação, colocando-se no lugar do paciente em tratamento: cada treinando deveria receber uma “receita” e tomar por 48 horas os “medicamentos” (placebos), de acordo com uma “prescrição” que simulava uso de TARV; (b) fazer “role-playing”, público e em pequenos grupos, de cada um dos encontros desenhados para a intervenção, com a participação de atores ou dos colegas atuando no papel de um paciente, cuja trajetória e características

tinham sido previamente descritas. Esse processo proporcionou a experiência de acolher e ser acolhido, escutar e sentir-se escutado, bem como enxergar as próprias limitações e os potenciais do outro.

Durante 40 horas, os profissionais-treinandos foram convidados, portanto, a dialogar com seus próprios conceitos, valores e práticas, revisitando-os à luz dos referenciais teóricos colocados pela intervenção, e participaram de dramatizações nas quais puderam testar livremente a intervenção e adequá-la em “cena”, ora no papel de paciente, ora no papel de profissional. Consideramos que o treinamento deveria proporcionar a apreensão e a realização da abordagem, entendida como: habilidade para estabelecer uma comunicação fundada no diálogo, na escuta ativa e estímulo à autonomia do paciente; e capacidade de atuar como multiplicador dessa tecnologia.

Na parte prática da capacitação, os profissionais em treinamento atenderam pacientes que já haviam usado TARV com oscilações da adesão, e que aceitaram participar do treinamento. Foram realizados dois encontros com o mesmo paciente para cada treinando.

A intervenção foi, ainda, pilotada junto a outros pacientes (com os quais foram realizados quatro encontros completos) e, finalmente, teve início com os pacientes participantes da intervenção da pesquisa.

O desenho final da intervenção incluiu, para todos os primeiros encontros, a supervisão dos pesquisadores, realizada com base nos registros e relatos dos profissionais. Também no que se refere aos segundos encontros, foi incluída a supervisão feita por um psicólogo com formação

experiente no uso do recurso das cenas, em projetos de pesquisa e intervenção no campo das DST e aids. Ofereceu-se, ainda, a supervisão da equipe de pesquisa para eventuais problemas que os profissionais identificassem durante o terceiro encontro.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 Local do estudo

Centro de Referência e Treinamento de DST e Aids da Secretaria da Saúde de São Paulo, que é um serviço assistencial e ao mesmo tempo, sede da Coordenação Estadual de DST e Aids. É um serviço de excelência que além de desenvolver as ações de prevenção, vigilância epidemiológica e assistência médica e psicossocial a portadores de Doenças Sexualmente Transmissíveis e HIV, realiza pesquisas em todas as suas áreas de atuação. É também, o local onde são geradas e difundidas tecnologias e um dos mais atuantes e importantes Centro de capacitação dos profissionais que atuam na assistência as DST e HIV/AIDS na rede pública do Estado de São Paulo. Oferta assistência ambulatorial especializada às PVHIV por meio de consultas médicas, consultas de enfermagem, consultas de psicólogos, consultas de nutrição, atendimento de serviço social, atividades de grupo (adesão, arte terapia, mulheres, sexualidade, gestantes, álcool e drogas, etc.). Conta com equipes multidisciplinares compostas por médicos infectologistas, enfermeiros, psicólogos, assistentes sociais e cirurgiões-dentistas, além de outros especialistas (psiquiatra, neurologista, cardiologista, endocrinologista, urologista, proctologista, dermatologista, etc.). Realiza reuniões periódicas para discussão de casos clínicos e elabora projetos terapêuticos individuais com foco nas demandas dos pacientes.

A escolha justificou-se pela necessidade logística de controle da intervenção e pelo grau aceitável de homogeneidade da assistência aos usuários ali praticada. Trata-se do principal serviço de referência do Programa Estadual de DST e Aids de São Paulo, cuja equipe está habituada à condução de protocolos clínicos e pesquisas operacionais. A eleição deste serviço visa ainda maximizar a validade externa dos resultados, uma vez que se trata de serviço de reconhecido bom padrão de qualidade, atenuando assim a influência da heterogeneidade de importantes variáveis de contexto institucional e da equipe envolvidas na determinação da adesão dos pacientes ao tratamento.

6.2 População-alvo

Usuários do serviço com carga viral para o HIV detectável – maior que 50 cópias/ml de sangue, em tratamento com o mesmo esquema antirretroviral há pelo menos seis meses.

Critérios de inclusão:

Foram consideradas elegíveis pessoas da população-alvo maiores de 18 anos, com carga viral detectável identificada a partir dos exames realizados nos últimos quatro meses anteriores ao recrutamento e em uso de terapia antirretroviral com o mesmo esquema medicamentoso por mais de seis meses.

Crterios de excluso:

Foram considerados crterios de excluso para a alocao no estudo qualquer uma das seguintes condies: ser gestante, possuir doena fsica ou mental incapacitante (que o impea de comparecer ao servio e participar das atividades propostas), estar em tratamento para hepatite B ou C, estar participando de outro estudo no servio e estar em tratamento para doena oportunista ativa.

6.3 Recrutamento

Foi elaborada uma lista de usurios do servio com Carga Viral acima de 50 cpias/ml de acordo com resultados dos exames realizados nos meses 120 dias anteriores ao incio da pesquisa. Foram identificados 566 pacientes, porm alguns no estavam em uso de terapia antirretroviral por no haver indicao para tal naquele momento. Outros tinham menos de seis meses de terapia ou havia trocado de medicao no intervalo dos ltimos seis meses resultando em 363 pacientes elegveis. Esta lista foi confrontada com as informaes da lista de pessoas inscritas no sistema de Controle de Medicamentos – SICLOM para identificar os pacientes em uso de esquema de terapia antirretroviral por perodo igual ou superior a seis meses, atendendo aos primeiros itens dos crterios de incluso.

Os usurios elegveis foram recrutados de duas formas: na data do agendamento de qualquer procedimento com um dos profissionais da equipe que o assiste; ou, quando o agendamento estava programado para uma

data fora do período de recrutamento (três meses), foram convidados por telefone para comparecer ao serviço, desde que a autorização de contato (contrato de sigilo) estivesse registrada em seu prontuário. Foram também elegíveis os voluntários com carga viral detectável (acima de 50 cópias), encaminhados por seus médicos assistentes que identificaram que os mesmos tinham dificuldades com o uso da terapia antirretroviral.

Aqueles que concordaram em participar do estudo receberam explicações sobre os objetivos da pesquisa, sobre o funcionamento e tempo de utilização do dispositivo de monitoramento eletrônico (visualizaram e manipularam os frascos) e lhes foi esclarecido que na segunda visita do estudo seriam randomizados, para a intervenção ou cuidado usual. Os que consentiram assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TLCE) e responderam a um questionário com informações sócio-demográficas, tempo de infecção pelo HIV, tempo de uso dos medicamentos anti-retrovirais, uso de drogas e prevalência de transtornos mentais comuns, visando o estabelecimento de linha de base nestas categorias. A prevalência de transtornos mentais comuns foi verificada pelo *Self-Report Questionnaire* (SRQ-20), instrumento de triagem que investiga sintomas não psicóticos, principalmente depressão e ansiedade. O convite aos pacientes foi feito por uma profissional administrativa que trabalha na recepção do ambulatório. As entrevistas foram efetuadas por duas enfermeiras capacitadas para o uso do questionário, as quais também obtiveram o consentimento livre e informado dos pacientes. Cada voluntário recebeu um número seqüencial correspondente ao respectivo prontuário do estudo.

6.4 Aleatorização

Os participantes da pesquisa foram distribuídos aleatoriamente na proporção 1:1 e alocados para o grupo da intervenção ou para o grupo controle. A alocação foi por amostragem aleatória simples sem reposição e foi obtida a partir do total de pessoas que concordaram em participar da pesquisa e atenderam aos critérios de inclusão e exclusão. Um epidemiologista independente gerou uma lista aleatória por meio de computador, que permaneceu sob a guarda sigilosa de um profissional da Unidade de Pesquisa do CRT-DST/AIDS não participante do estudo. Na segunda visita da pesquisa o profissional que atendia o voluntário, informava, por telefone, o respectivo número de prontuário ao profissional da Unidade de Pesquisa que procedia a alocação para o grupo da intervenção ou do controle de acordo com a sequência numérica da lista.

Grupo da Intervenção

Aos voluntários alocados no grupo de intervenção foi oferecida a intervenção mediante agendamento para quatro sessões de atendimento individual com duração aproximada de uma hora a intervalos de quinze dias e mais o cuidado usual do serviço.

Grupo Controle

Os pacientes do grupo controle receberam apenas o cuidado usual do serviço. Isto é, compareceram as consultas de rotina do seu médico

assistente e tiveram a oportunidade de freqüentar qualquer das atividades oferecidas pelo serviço, tais como: consulta médica com infectologista e outros especialistas, consulta de enfermagem, consulta com psicólogo, atividades de grupo de adesão, acolhimento, protocolo de tratamento individualizado, entre outras. A adesão é abordada de diferentes formas e intensidade nos atendimentos realizados pela equipe de saúde. Especialmente os médicos e enfermeiros investigam o uso da medicação de acordo com a prescrição, dificuldades para o seu uso, efeitos colaterais e buscam ajustar os horários da medicação à rotina diária do paciente. Os grupos de adesão são realizados por psicólogos e assistentes sociais, alguns com a presença de um médico infectologista e/ou psiquiatra e se discutem temas relacionados à: grau de conhecimento da infecção/doença e o tratamento; repercussões da doença na vida e modos de conduzir o tratamento; estigma; barreiras para o uso da medicação e como superá-las; valores e crenças; motivações e expectativas; autonomia; condições e estilo de vida; relacionamento com o serviço e com os profissionais de saúde. O agendamento para consultas médicas é feito a cada dois meses ou mais frequentemente caso haja indicação clínica. No início do tratamento e quando há troca de antirretroviral o retorno é mais curto (uma a duas semanas). A consulta médica tem 40 minutos de duração para os retornos e uma hora para casos novos. Os grupos de adesão são semanais nos períodos da manhã, tarde e noite. Cada paciente é cuidado por uma equipe de referência constituída pelo médico, psicólogo e assistente social.

6.5 Fidelidade ao estudo

Todos os voluntários foram acompanhados com relação à frequência de comparecimentos as atividades da intervenção e aquelas existentes no tratamento usual. No grupo de intervenção todos os encontros foram gravados. Ademais, os primeiros encontros foram supervisionados por duas pesquisadoras do projeto e todos os segundos encontros foram supervisionados por uma especialista no uso das “cenas”, abordagem adotada na intervenção.

6.6 Desenho

Estudo de distribuição aleatória, controlado, com dois grupos: intervenção e controle. Compararam-se os desfechos obtidos nos dois grupos. As medidas de desfecho principal e secundário foram, respectivamente, a adesão à terapia antirretroviral e a carga viral. A adesão foi medida mensalmente. Os níveis de carga viral do recrutamento foram adotados como medidas de linha de base se conhecidos até 120 dias antes do início do estudo. Foram tomadas as medidas de carga viral no início e ao final do seguimento. Os voluntários foram acompanhados pelo período de seis meses. Todos os participantes receberam seus medicamentos a cada 30 dias em frascos padronizados, que foram reabastecidos por dois auxiliares de enfermagem capacitados para a realização da tarefa. Além do reabastecimento da medicação, estes profissionais indagavam sobre

possíveis dificuldades com o uso do MEMS, reforçavam as orientações sobre o uso dos frascos e a importância da anotação das intercorrências no diário do paciente. Optamos por não atribuir a tarefa de descarregar os dados do MEMS a estes profissionais para evitar que a abordagem dos pacientes pudesse sofrer a influência do conhecimento da condição de adesão de cada um deles. Um profissional administrativo ficou responsável por baixar os dados em programa de computador específico fora do local de atendimento.

Medidas da Adesão: foram realizadas por meio do dispositivo de monitoramento eletrônico MEMS cap (Medication Event Monitoring System, AARDEX, Ltd., Zug, Switzerland). Foram monitorados dois medicamentos, independente do esquema antirretroviral usado pelo voluntário. Quando havia mais de dois medicamentos no esquema foram escolhidos os que apresentavam maiores efeitos adversos ou maior dificuldade posológica. Os voluntários permaneceram com o dispositivo de monitoramento eletrônico durante os seis meses de duração da pesquisa (dois meses antes do início da intervenção objetivando minimizar os efeitos do dispositivo eletrônico sobre a adesão, durante os dois meses da intervenção e nos dois meses seguintes com a finalidade de avaliar o efeito residual sobre a adesão após o término da intervenção). O reabastecimento dos frascos com dispositivo de monitoramento eletrônico foi realizado a cada 30 dias. A medida de adesão estimada se refere ao percentual de doses tomadas (total de doses tomadas dividido pelo total de doses prescritas multiplicado por cem). Calculou-se a adesão de cada indivíduo, para os dois medicamentos, por mês de

seguimento, por grupo (intervenção e controle). Foi também estimada a adesão considerando a tomada da medicação de acordo com o esquema de horário prescrito, isto é, se a tomada ocorreu no intervalo de horário indicado. Esta informação foi obtida em percentuais, mensalmente de acordo com os registros no banco do MEMS. Foram aceitas as variações de até 25% para mais ou para menos em torno do esquema programado. Por exemplo, para um regime de tomada da medicação a cada 12 horas foram aceitas como dentro do esquema as tomadas ocorridas a intervalos de 9 ou 15 horas. A estimativa da adesão em relação às tomadas de acordo com o esquema prescrito foi realizada para apenas uma das medicações monitoradas devido à forma como é calculada a adesão nestas circunstâncias. O horário de abertura do frasco é registrado para cada droga a cada dia e o aplicativo do dispositivo eletrônico conta o número de aberturas dentro da margem de horário definida como aceitável e calcula o percentual de adesão: número de aberturas no horário dividido pelo número total de aberturas multiplicado por cem. O aplicativo fornece o percentual de adesão ao horário prescrito para cada droga isoladamente. Não há registro, em números absolutos, desta variação de abertura dentro da margem definida, que possibilite conhecer as variações de horário dos dois medicamentos e calcular o percentual para as duas drogas na medição da adesão em relação ao horário prescrito. Além disso, foi calculada a proporção de pessoas com adesão igual ou superior a 95% em cada grupo. Este percentual foi adotado por ser o que melhor se correlaciona com o propósito de redução da mortalidade e de progressão para Aids, além de ser

o mais freqüentemente utilizado nos estudos de adesão para distinguir a população aderente a terapia antirretroviral. Simoni et al em estudo de revisão sobre o uso de questionários recordatórios de auto-relato (self-report) sobre adesão verificou que 67% dos estudos analisados utilizaram níveis iguais ou acima de 95% para distinguir os aderentes de não aderentes.⁹⁰

Medida da Carga Viral: os níveis de HIV1 RNA (Ensaio VERSANT-HIV-1 RNA 3.0 b-DNA, limite de detecção de 50 cópias/ml – Bayer Health Care – Analisador de b-DNA System 340) foram medidos no laboratório do Centro de Referência e Treinamento em DST/AIDS – São Paulo/SP. A carga viral foi expressa em Log. Como artifício matemático para calcular médias, se utilizou a unidade para expressar aqueles indivíduos com carga viral indetectável.

6.7 Tamanho da amostra

Estimou-se um tamanho da amostra concebendo a diferença de adesão entre o grupo da intervenção e o grupo controle de 20%, considerando-se que os participantes do grupo controle ao final do estudo tenham uma prevalência de adesão de 30%, um poder de estudo de 80% e estimação de parâmetros por intervalo de 95% de confiança, além do incremento de 10% para perdas. Assim cada grupo deveria possuir 100 participantes. A amostragem foi obtida por amostra aleatória simples sem reposição, a partir do total de pessoas que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão e concordaram em participar do estudo. Foram

convidados 363 pacientes obedecendo ao critério de carga viral detectável e uso do mesmo esquema antirretroviral por mais de seis meses.

6.8 Análise dos dados

Foi feita por intenção de tratamento, isto é, as pessoas alocadas aos grupos de intervenção poderiam, por decisão própria, interromper sua participação e foram convidadas a permanecer no estudo, mas foram consideradas no grupo de origem na análise final. Inicialmente foram comparados os grupos para as co-variáveis obtidas na linha de base com objetivo de estimar possíveis diferenças ocorridas no momento da inclusão e que, potencialmente, pudessem interferir nos desfechos, de modo a orientar a necessidade de ajuste por modelo multivariado. Os resultados foram analisados por comparação de médias e proporções das variáveis de desfecho do grupo controle e da intervenção. Na comparação de médias de adesão e carga viral entre grupo controle e intervenção, utilizaram-se o teste “t de Student” e o teste de Qui-quadrado de Pearson para comparação das proporções entre os grupos. Na comparação das variações das medidas de desfecho do início do estudo e suas medidas subsequentes, foram utilizados o teste “t de Student pareado” quando se comparou médias e o teste de McNemar quando foram comparadas proporções. Utilizou-se ainda os testes não paramétricos de Kurskal-Wallis e Wilcoxon quando não foi possível estabelecer o tipo de distribuição das variáveis de estudo. Calculou-se ainda a regressão linear referente a proporção de adesão por grupos no início,

com 30, 60 e 90 dias de seguimento, com coeficiente de inclinação da reta e coeficiente de determinação (r^2). Foi aceito um nível de significância estatística com valor de $p < 0,05$.

6.9 Aspectos éticos

Este projeto encontra-se em conformidade com as diretrizes e normas de pesquisas envolvendo seres humanos (Resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde). Foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Referência e Treinamento em DST e Aids da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Os participantes foram previamente informados dos objetivos da investigação e suas identidades foram preservadas. Aqueles que concordaram em participar leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo B). As informações estão preservadas em banco de dados eletrônico e as identidades dos participantes são conhecidas apenas pelo coordenador da pesquisa e pesquisadores. As atividades da pesquisa não pareceram oferecer risco à saúde ou à integridade física dos participantes.

Registro da Pesquisa no National Institute of Health – Clinical Trials: NCT00716040. Acesso: www.clinicaltrials.gov

7 RESULTADOS

Do total de 566 pacientes com exame de carga viral realizado nos quatro meses anteriores ao início do estudo identificamos 363 elegíveis (carga viral detectável em uso de antirretroviral por mais de seis meses) que foram submetidos ao processo de recrutamento no período de 13 de março a 28 de maio de 2008. Destes, 121 aceitaram participar do estudo, dois foram excluídos (uma gestante e um com doença oportunista ativa) e 240 se recusaram a participar. O principal motivo para recusa foi a dificuldade para comparecer com maior frequência ao serviço por motivo de trabalho ou por residir no interior. Em seis casos, a última carga viral conhecida antes do seu ingresso no estudo havia sido realizada há mais de 120 dias. Em quatro casos, a carga viral estava indetectável no momento de ingresso no estudo. Mesmo assim esses foram mantidos no estudo.

O processo de entrada, alocação aos grupos e seguimento estão apresentados no diagrama construído de acordo com os padrões do *CONSORT (CONsolidated Standards of Reporting Trials) Statement* (Figura 1). O CONSORT é uma iniciativa de um grupo de especialistas – editores de jornais médicos, coordenadores de estudos clínicos, epidemiologistas e especialistas em metodologia – que se reúnem periodicamente para produzir e revisar recomendações para elaboração de relatórios de ensaios randomizados e controlados. Os encontros são financiados pelo *Department of Health in the UK* por um período que se iniciou em 2006 e será mantido até 2011.

Figura 1 – Diagrama da entrada, alocação e seguimento dos pacientes.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo da intervenção (GI) e o grupo controle (GC) quanto às variáveis: sexo, idade, escolaridade, tempo de HIV, tempo de uso de ARV, efeitos adversos dos medicamentos, tabagismo, carga viral e transtornos mentais comuns (Tabela 1).

Tabela 1 – Características sócio-demográficas, epidemiológicas e de tratamento dos participantes no início do estudo

Variável	Intervenção (n=64)	Controle (n=57)	Valor de p
Sexo, n (%)			
Masculino	40 (62,5)	36(63,2)	0,94
Idade (anos)			
Média ± dp	42,8 ± 7,7	42,9 ± 8,6	0,97
Escolaridade, n (%)			
Fundamental	29(45,3)	20(35,1)	0,67
Médio	22(34,4)	25(43,9)	
Superior	13(20,3)	12(21,1)	
Tempo HIV (meses)			
Média ± dp	134,7± 63,8	144,1 ± 57,7	0,39
Tempo ARV (meses)			
Média ± dp	99,8 ± 50,0	105,4 ± 44,2	0,52
Reação adversa, n (%)			
Sim	28 (43,8)	29 (50,9)	0,43
Carga viral (Log)			
Média ± dp	3,4601± 1,1967	3,3046 ±1,0944	0.47
Fuma n (%)	32 (50,0)	21 (36,8)	0,15
Uso de drogas n (%)			
Bebida alcoólica			
Menos que uma vez ao mês	47 (74,6)	38 (66,7)	0,34
Menos que uma vez por semana	4 (6,4)	2 (3,5)	
Semanalmente ou mais	12 (19,0)	17 (29,8%)	
Maconha			
Menos que uma vez ao mês	57 (91,9)	44 (78,6)	0,08
Menos que uma vez por semana	0 (0,0)	2 (3,5)	
Semanalmente ou mais	5 (8,1)	10 (17,9)	
Cocaína			
Menos que uma vez ao mês	62 (98,4)	50 (87,7)	0,06
Menos que uma vez por semana	0 (0,0)	1 (1,8)	
Semanalmente ou mais	1 (1,6)	6 (10,5)	
Transtornos mentais comuns n (%)	48 (75,0)	45 (79,0)	0,61

O tempo médio de permanência no estudo foi semelhante em ambos os grupos (intervenção 159,1 dias $dp=67,0$ vs. controle 165,1 dias $dp=61,3$ $p=0,61$). A frequência de comparecimento ao serviço para outras atividades foi semelhante em ambos os grupos (intervenção 8,8 $dp=5,4$ vs. controle 8,3 $dp=5,2$ $p=0,67$). O intervalo médio entre os encontros foi de 21 dias.

Em relação à participação no grupo de intervenção, 10 pessoas não receberam qualquer tipo de intervenção, 54 participaram do primeiro encontro, 49 do primeiro e segundo encontros, 46 do primeiro ao terceiro encontro e 44 dos quatro encontros. A tabela 2 mostra a distribuição do intervalo médio de tempo entre os encontros.

Completaram os quatro encontros 44 pacientes representando 69% dos pacientes randomizados para o grupo da intervenção. A taxa de retenção total foi de 83,4% (79,6% no GI e 89,4% no GC) ao final da intervenção, 80,9% (78,1% no GI e 84,2% no GC) no primeiro seguimento após o final da intervenção e 78,5% (75% no GI e 82,4% no GC) ao final do estudo.

Tabela 2 – Intervalo de tempo entre os encontros durante a intervenção

Encontros	Intervalo (em dias)	
	Média (desvio padrão)	Mediana (Quartil 1 e 3)
Entre primeiro e segundo (n=49)	21,4 (14,0)	17 (14 e 21)
Entre segundo e terceiro (n=46)	21,1 (14,2)	17 (14 e 28)
Entre terceiro e quarto (n=44)	21,4 (16,0)	15 (14 e 22)

Dentre os 44 voluntários que participaram dos quatro encontros da intervenção, não houve diferença significativa no tempo médio quando comparados os intervalos entre os encontros conforme

Quanto ao seguimento, 110 voluntários completaram o primeiro mês e 108 o segundo mês (respectivamente 59 e 57 no grupo de intervenção e 51 em ambos os meses no grupo controle), que correspondeu ao período de “adaptação” ao uso da medicação com o dispositivo de monitoramento eletrônico. Nos meses subsequentes, o grupo de intervenção contou com 52 voluntários no terceiro mês, 51 no quarto e 50 nos quinto e 48 no sexto mês, enquanto no grupo controle foram acompanhados 51 voluntários no terceiro mês, 50 no quarto, 48 no quinto e 47 no sexto mês. Ao final do estudo 95 voluntários completaram o seguimento (48 no grupo da intervenção e 47 no grupo controle) resultando em 21,5% de perda de seguimento.

O desfecho primário (adesão ao tratamento) foi estimado pelos valores médios de doses tomadas, valores médios de doses tomadas no horário e pela proporção de pessoas aderentes (95% ou mais de doses tomadas).

Nos dois primeiros meses de uso do dispositivo de monitoramento eletrônico o percentual de adesão segundo doses tomadas variou de 85,9% (primeiro mês) para 78,0% (segundo mês) no grupo da intervenção e de 82,3% (primeiro mês) para 77,5% (segundo mês) no grupo controle sem diferenças estatisticamente significantes. Os valores do segundo mês foram tomados como medidas de base da adesão dos grupos antes do início da intervenção.

Os percentuais de adesão por grupo, segundo doses tomadas, estimados por mês de seguimento, desde o início da intervenção são apresentados na tabela 3. Não há diferenças estatisticamente significantes entre os percentuais de adesão entre os grupos de intervenção e controle nas cinco medidas obtidas.

Tabela 3 – Percentuais de adesão, segundo doses tomadas, por grupo, a partir do início da intervenção

Mês adesão	Intervenção x ± dp	Controle x ± dp	Valor de p
Início da intervenção (n=57/51)	78,03 ± 29,92	77,45 ± 31,52	0,92
Após 30 dias (n=52/51)	81,48 ± 34,38	80,13 ± 28,40	0,83
Após 60 dias (n=51/50)	79,21 ± 31,49	79,06 ± 29,64	0,98
Após 90 dias (n=50/48)	76,99 ± 37,70	79,38 ± 31,25	0,73
Após 120 dias (n=48/47)	74,82 ± 32,97	76,26 ± 34,54	0,83

No grupo da intervenção houve um pequeno incremento nos percentuais de adesão após o início e durante o período da intervenção (de 78,03% para 81,48% e 79,21%), mas este não se mostrou estatisticamente significativo em nenhum dos períodos (valor de p= 0,48 e 0,09 respectivamente). A queda da adesão para 76,99% verificada no primeiro seguimento (medida de 90 dias) em relação ao final da intervenção não foi estatisticamente significativa (p=0,60). Contudo, a queda da adesão para 72,82% observada no segundo seguimento (medida de 120 dias) foi estatisticamente significativa (p=0,02). No grupo controle, também ocorreu

um pequeno aumento nos percentuais da adesão entre o segundo e quarto meses (de 77,45% para 80,13% e 79,06%) sem significado estatístico em nenhum dos períodos (valor de $p= 0,27$ e $0,80$ respectivamente). Diferentemente do que aconteceu no grupo da intervenção, não houve queda nos percentuais de adesão no primeiro e segundo seguimento, e as oscilações verificadas (medidas de 90 e 120 dias) não foram significativas estatisticamente. Os percentuais de adesão considerando a tomada da medicação de acordo com o esquema de horário prescrito são apresentados na tabela 4.

Tabela 4 – Percentuais de adesão segundo doses tomadas no horário prescrito, por grupo, a partir do início da intervenção

Mês adesão	Intervenção $x \pm dp$	Controle $x \pm dp$	Valor de p
Início da intervenção (n= 57/51)	55,93 $\pm$ 30,61	61,9 $\pm$ 35,9	0,52
Após 30 dias (n=52/51)	56,63 $\pm$ 33,87	59,16 $\pm$ 34,18	0,88
Após 60 dias (n=51/50)	60,55 $\pm$ 32,51	59,29 $\pm$ 33,51	0,34
Após 90 dias (n=50/48)	51,54 $\pm$ 36,75	57,07 $\pm$ 35,20	0,68
Após 120 dias (n=48/47)	47,06 $\pm$ 34,24	57,55 $\pm$ 36,03	0,15

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os percentuais de adesão entre o grupo da intervenção e controle nas cinco medidas obtidas.

No grupo da intervenção houve um pequeno incremento na adesão após o início e durante a intervenção (de 55,93 para 56,63, e 60,55), mas este não se mostrou estatisticamente significativo em nenhum dos períodos

(valor de $p = 0,77$ e $0,96$ respectivamente). A queda da adesão de 60,55 ao final da intervenção para 51,54 e 47,06 no primeiro e segundo seguimentos (medidas de 90 e 120 dias) foi significativa estatisticamente com valor de $p = 0,01$ e $0,005$ respectivamente. No grupo controle a variação nos percentuais de adesão entre o segundo e quarto mês (61,94 para 59,16 e 59,29) não mostrou significância estatística (valor de $p = 0,09$ e $0,48$), nem sequer no primeiro e segundo seguimentos (57,07 e 57,55) com valores de $p = 0,16$ e $0,08$ respectivamente.

A tabela 5 mostra a proporção de pacientes com percentuais de adesão igual ou superior a 95% de doses tomadas no período, por grupo, em cada mês de estudo.

Tabela 5 – Proporção de pacientes com percentuais de adesão igual ou superior a 95%

Adesão	Intervenção (%) (IC 95%)	Controle (%) (IC 95%)	Valor de p
Início da intervenção (n= 57/51)	36,8 (24,4 – 50,7)	50,9 (36,6 – 65,2)	0,14
Após 30 dias (n=52/51)	50,0 (35,8 – 64,2)	47,1 (32,9 – 61,5)	0,77
Após 60 dias (n=51/50)	47,1 (32,9 – 61,5)	44,0 (30,0 – 58,7)	0,76
Após 90 dias (n=50/48)	50,0 (35,5 – 64,5)	45,8 (31,4 – 60,8)	0,68
Após 120 dias (n=48/47)	35,4 (22,2 – 50,5)	44,7 (30,2 – 59,9)	0,36

A proporção de voluntários aderentes (95% ou mais de adesão) variou de 50,9% (primeiro mês) para 36,8% (segundo mês) no grupo da intervenção e de 49% (primeiro mês) para 50,9% (segundo mês) no grupo controle. Os valores do segundo mês foram tomados como medidas de base da adesão dos grupos antes do início da intervenção.

Após o início da intervenção há um aparente aumento na proporção de aderentes no grupo de intervenção (de 36,8% para 50,0% e 47,1%) que não mostrou significância estatística em nenhum dos períodos (valor de $p = 0,15$ e $0,73$ respectivamente). A queda na proporção de aderentes de 47,1% ao final da intervenção para 50,0% e 35,4% no primeiro e segundo seguimentos (medidas de 90 e 120 dias) não foi estatisticamente significativa (valor de $p = 0,99$ e $0,09$ respectivamente). No grupo controle a variação nos percentuais de adesão entre o segundo e quarto mês (50,9% para 47,1% e 44,0) não mostrou significância estatística (valor de $p = 0,77$ e $0,69$) nem sequer no primeiro e segundo seguimentos (45,8% e 44,7%) com valores de $p = 0,99$ para ambos.

A figura 2 mostra a regressão linear relativa à proporção de pessoas com adesão igual ou acima de 95% (com intervalo 95% de confiança) no início da intervenção, com 30, 60 e 90 dias de seguimento, por grupo (intervenção e controle).

Figura 2 – Regressão linear das proporções de pacientes com adesão igual ou superior a 95%, por grupo (intervenção e controle).

Quanto à medida de desfecho secundário, somente 80 voluntários possuíam exames de carga viral disponíveis ao final do estudo. Recalculamos a carga viral inicial para estes pacientes que resultou em 3,2573 Log no grupo da intervenção e 3,2689 Log no grupo controle. Não houve diferença estatisticamente significativa nos valores finais da carga viral entre os grupos de intervenção (n=44) e controle (n=36), respectivamente $2,4390 \pm 1,4611$ Log vs $2,3086 \pm 1,3567$ Log, $p=0,68$). Contudo, observou-se uma queda da carga viral entre o início e final do estudo em ambos os grupos (intervenção 3,2573 Log vs 2,4390 Log, $p<0,0001$; controle 3,2689 Log vs 2,3086 Log, $p<0,0001$).

A queda da carga viral foi maior nos participantes da pesquisa comparado àqueles que recusaram a participar do estudo. A carga viral ao final do estudo foi de 2,3803 Log nos voluntários e 2,8536 Log, nas recusas com $p<0,05$.

8 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A intervenção não provocou aumento na adesão dos participantes do estudo.

O discreto aumento observado na proporção de aderentes no grupo da intervenção em relação ao controle durante o período da intervenção sugere, contudo, que o número de participantes - bem menor do que a estimativa amostral - possa ter comprometido os resultados pela falta de poder estatístico suficiente para mostrar diferenças entre os grupos.

Não foi possível recrutar o número de voluntários previsto inicialmente nos dois grupos. Havia um baixo percentual de pacientes com provável adesão inadequada (carga viral detectável, mais de seis meses com o mesmo esquema ARV) no serviço: 363 em aproximadamente 4.000 pacientes em acompanhamento. Isto resultou em uma relação de 1,80 elegíveis para cada voluntário a ser recrutado para um plano amostral previsto de 100 indivíduos a serem alocados em cada grupo. Também o prazo fixado pela instituição financiadora da pesquisa obrigou um período de recrutamento muito curto que impossibilitou a abordagem de vários pacientes elegíveis.

Adicionalmente as medidas de linha de base dos percentuais de adesão foram bastante altas (86% no grupo da intervenção e 81,6% no grupo controle) dentro dos padrões observados para o monitoramento eletrônico, que classicamente obtém nível de adesão menor do que a contagem de pílulas que por sua vez obtém menor nível do que os questionários de auto-relato.^{66,91}

É possível que a adesão dos participantes antes do estudo fosse menor: são pacientes que iniciaram tratamento há cerca de oito anos já na era pós-HAART; sob esquemas antiretrovirais potentes. Se os níveis de adesão antes do estudo estivessem de fato acima de 80%, seria esperado que suas cargas virais fossem indetectáveis, conforme indicam estudos mais recentes. Exceção poderia ser feita aos casos de resistência viral, esquemas terapêuticos menos potentes ou comprometimento da absorção dos medicamentos, condições provavelmente não aplicáveis à maioria dos pacientes.

A disposição de participar da pesquisa, e muito provavelmente o uso do dispositivo eletrônico por dois meses antes da intervenção, devem ter provocado o aumento do nível médio de adesão. Corrobora esta hipótese a queda no nível de adesão entre o primeiro e segundo mês, quando o uso do dispositivo já estaria mais incorporado à rotina dos pacientes.

Assim, a opção de uso do monitoramento eletrônico por dois meses antes da intervenção atendeu ao requisito de minimizar seu efeito sobre a adesão. Entretanto, ao que parece, esta “minimização” não foi suficiente para que pessoas participantes de uma pesquisa – que já implicara atender o convite do serviço, responder a questionários, usar os dispositivos eletrônicos, receber ajuda de custo para comparecer ao controle dos monitores, conversar com profissionais motivados a fazê-los permanecer na pesquisa – retornassem aos seus níveis provavelmente menores de adesão anterior. Felizmente, é claro.

Porém, a experiência acumulada dos muitos estudos sobre taxas de adesão à TARV em todo o mundo mostra que níveis médios tão altos de adesão com monitoramento eletrônico, como os da linha de base deste estudo, dificilmente aumentariam significativamente.

Houve elevado número de recusas entre os elegíveis, o que pode ter implicado viés de seleção. Embora não se tenha observado diferenças entre as variáveis de sexo, idade, escolaridade e carga viral dos participantes e dos que recusaram, características não avaliadas podem ter influenciado a seleção.

A modificação no cuidado usual ao paciente durante a pesquisa, resultante do aumento do comparecimento ao serviço e na atenção diferenciada mesmo no grupo controle, associado ao monitoramento eletrônico do uso da medicação provavelmente contribuiu para a resposta do grupo controle e a minimização das possíveis diferenças. Podem ter ainda somado-se a isto fatores não controláveis, comuns em estudos na ‘vida real’ dos serviços.⁴⁹

A opção por conduzir o estudo o mais próximo possível da ‘vida real’ também implicou alterações no plano da intervenção. Apesar de média e mediana semelhantes, houve grande variabilidade de tempos entre as visitas. Em se tratando de intervenção psicossocial, na qual havia a suposição de que os pacientes se beneficiariam de retornos a intervalos menores, isto pode ter interferido nos resultados. O pequeno tamanho da amostra impediu, porém, qualquer análise com subgrupos.

O grupo de intervenção teve queda significativa da adesão na medida de 120 dias, que, para a maioria dos participantes, ocorreu dois meses após o final da intervenção. Duas intervenções que obtiveram efeito positivo, também mostraram queda semelhante.^{50,56,59,62} Este aspecto, porém, requer mais estudos, uma vez que boa parte dos estudos tem tempos de seguimento pós intervenção pequenos, na maioria até seis meses no máximo, ou mesmo inexistentes. Em metanálise de 25 estudos que mostraram algum efeito Amico et al⁶⁵, encontraram 14 com algum tempo de seguimento, que variou de 2 a 26 semanas. Nestes, entretanto, não se observou diminuição da adesão média no período.

Parece possível conjecturar, entretanto, que a cessação do estímulo provocado pelos encontros da intervenção tenha contribuído para a queda observada. O grupo controle, cuja atividade da pesquisa não variou durante todo o seguimento não mostrou nenhuma mudança significativa. De todo o modo, este resultado também reforça a impossibilidade do estudo em mostrar impacto coletivo significativo da intervenção testada.

Por outro lado, reforça as atuais evidências de que a baixa adesão não pode ser solucionada de maneira definitiva e que estratégias para melhorar a adesão devem ser mantidas por tanto tempo quanto durar o tratamento.⁷⁷

Não houve diferença entre a evolução da carga viral média entre o grupo da intervenção e o controle durante o tempo da pesquisa. Entretanto, a queda em ambos os grupos da ordem de 0,82 log no grupo da intervenção e 0,96 log no grupo controle teve significado estatístico e possivelmente

clínico, pois quedas acima de 0,5 log se correlacionam com menor risco de progressão da doença.⁹²

O declínio observado na carga viral pode ser decorrente de pequenos aumentos na adesão do conjunto dos pacientes associados à potência dos esquemas terapêuticos em uso, uma vez que já há evidências de que pequenas diferenças na adesão resultam em grandes alterações na carga viral.⁹³

A comparação da evolução da carga viral entre os participantes do estudo e os elegíveis que recusaram mostrou queda significativamente maior entre os participantes. Este resultado reforça a hipótese, já acima discutida, que a participação no estudo, teve, para ambos os grupos, algum efeito na melhoria da adesão.

No que diz respeito aos resultados, deve ainda ser ressaltado outro possível limite deste estudo: a utilização de apenas um método de aferição da adesão. Alguns autores^{94,95,96} sugerem que o uso de medidas combinadas permite uma maior acurácia bem como uma compreensão mais completa do fenômeno da adesão.

Do ponto de vista metodológico, o estudo apresentou alguns pontos fortes. Foi o segundo estudo aleatório controlado já realizado no Brasil que testou uma intervenção para melhorar a adesão à terapia antirretroviral.

Como recomendam as revisões sistemáticas, a avaliação da adesão foi objetiva e realizada várias vezes e também após o final da intervenção e a análise foi feita por intenção de tratamento. O resultado clínico também foi avaliado. Este é também um requisito ético em estudos deste tipo, uma vez

que é importante que não apenas a adesão seja avaliada, mas também benefícios objetivos que o estudo trouxe para os pacientes como o controle da replicação viral.^{97,98}

Buscamos superar insuficiências apontadas por vários autores e realizar a pesquisa fora do ambiente dos ensaios clínicos de eficácia.^{23,38,46} O estudo utilizou os recursos materiais e humanos de rotina do serviço: os próprios profissionais do serviço foram capacitados e realizaram as intervenções.

Esta e todas as intervenções voltadas para adesão ao tratamento nos serviços são tecnologias de processo que, mesmo quando bem protocoladas, acontecem na realidade multideterminada da assistência nos serviços de saúde. E como tal devem ser avaliadas, na direção de contribuir para os programas em curso “na vida real”. Por esta razão, ainda que sua estrutura metodológica central seja a dos ensaios clínicos controlados, não podem ser rigorosamente chamadas de avaliações de eficácia. Assim, muito embora esta denominação seja freqüente na literatura, optamos por denominar o estudo de avaliação de efetividade.

O estudo teve várias características dos chamados ensaios pragmáticos, descritos como estudos de efetividade, os quais utilizam um desenho “prático” ou “pragmático” que visam principalmente maximizar a validade externa por contraste com possíveis limites na validade interna.^{99,100,101} Entre essas características estão a utilização de profissionais do próprio serviço, a adoção de critérios de inclusão amplos e poucos critérios de exclusão.

Nesta direção o estudo alcançou, até certo ponto, mostrar a viabilidade de se realizar ensaios pragmáticos em serviços de saúde, utilizando o potencial de recursos humanos e materiais existentes e sem introduzir grandes modificações na rotina dos profissionais e pacientes.

Entretanto, o ineditismo da metodologia, a necessidade de controlar muitos aspectos da pesquisa bem como o exíguo prazo a que estávamos obrigados pelo contrato com a instituição financiadora, nos fez optar por um serviço com várias características diferenciadas em relação à boa parte dos serviços da rede assistencial do Sistema Único de Saúde.

As facilidades encontradas no serviço relacionadas à experiência da equipe na realização de pesquisa, os recursos assistenciais abundantes e diversificados, muito importantes para viabilizar estudo, podem ter justamente alterado o procurado caráter mais “pragmático” do estudo

Acreditamos, porém, que em que pese todos os limites apontados, a condução do estudo e seus resultados como um todo autorizam recomendar que a intervenção testada – que deverá ser aprimorada com base nos estudos qualitativos que estamos realizando – deva ser re-testada. Em amostras maiores, em estudo multicêntrico, em serviços especializados de menor complexidade e com características assistenciais diversas e mais próximas das condições predominantes no conjunto da rede assistencial do Estado.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A redução nos níveis de carga viral em ambos os grupos participantes da pesquisa reitera, mais uma vez, a necessidade de detecção e investimento especial dos serviços com aqueles que estão com problemas de adesão. Dos quase 4.000 pacientes do serviço onde ocorreu a pesquisa, apenas 363 tinham critérios de elegibilidade, o que é um ‘proxie’ da excelência da instituição, cuja boa qualidade da assistência prestada é reconhecida e justificada por suas atribuições de unidade de referência estadual no cuidado a PVHIV. Condição que deve ter contribuído para potencializar o clássico “efeito Hawthorne” das pesquisas em serviços de saúde.¹⁰²

Excelente qualidade do cuidado também deve envolver, entretanto, um gerenciamento técnico capaz de detectar, ao mesmo tempo, grupos de maior risco de não adesão e pessoas que no momento estão enfrentando importantes dificuldades com o tratamento.⁸³

Pudemos identificar a alta prevalência de problemas psicossociais importantes no grupo de participantes da pesquisa, problemas que podem contribuir para aumentar as chances de não adesão do grupo. Adicionalmente, estas pessoas, mesmo com a prescrição de esquemas potentes, se encontravam com carga viral detectável registrada em seus prontuários e na base de dados laboratoriais.

Em que pesem, assim, as boas condições gerais do serviço, estas foram insuficientes para efetivar detecção e proposição de cuidado mais

ativas com o grupo. O que parece ter acontecido, ao menos parcialmente, com a pesquisa. Ainda que as melhorias observadas possam ser transitórias, é um resultado animador, um pequeno passo no enfrentamento do desafio representado pela questão da adesão.

Do ponto de vista da nossa linha de pesquisa, *Qualiaids*, todos os resultados do estudo foram muito produtivos porquanto reforçam e avançam nossa principal hipótese que afirma a importante relação da adesão com a qualidade do serviço. Enquanto nossas pesquisas anteriores puderam mostrar que a qualidade da organização do trabalho de assistência é um importante fator associado ao risco de não adesão, pudemos agora começar efetivamente a testar a hipótese que, no plano do cuidado individual, a qualidade se concretiza nos encontros cotidianos entre profissionais e pacientes.

Por último, mas não menos importante, o esforço de detalhar e protocolar uma intervenção em adesão ao tratamento da aids, nos parece extremamente animador por trazer para a esfera da assistência avanços já alcançados com base no quadro da vulnerabilidade e direitos humanos na prevenção.

Acreditamos que nossa aposta técnica e moral, na viabilidade e efetividade - instrumental e comunicacional- em tecnologias informadas pela busca de diálogo efetivo apresentou um pequeno, mas importante primeiro resultado positivo. Que contribui para a maior reflexão sobre as abordagens de adesão em particular e, ainda mais importante, sobre o cuidado em saúde em geral.

10 ANEXOS

ANEXO A

Avaliação de tecnologias utilizadas para a melhoria da adesão do paciente à terapia antiretroviral para HIV/AIDS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Para convidar pacientes a entrar no projeto

NOME:

ENDEREÇO..... Nº APTO:.....

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

Os medicamentos para tratamento do HIV devem ser tomados todos os dias. Muitas pessoas têm dificuldades para tomar corretamente os seus remédios. É muito importante trabalhar estas dificuldades para que o tratamento dê bons resultados. Apesar de existirem diversas formas de trabalhar estas dificuldades, ainda não se sabe qual a melhor maneira de fazer isto.

Por isto, nós, aqui do Centro de Referência e Treinamento em DST/Aids em parceria com a Faculdade de Medicina da USP, estamos fazendo este estudo que tem por objetivo conhecer quais são as melhores formas de enfrentar as dificuldades no uso dos medicamentos do tratamento do HIV.

Neste momento estamos convidando você para participar do estudo. Caso você concorde em participar saiba que:

1. O estudo dura seis meses. Durante todo este tempo você deverá usar sempre e somente estes frascos especiais para alguns ou todos os seus medicamentos do “coquetel”. Estes frascos têm um pequeno aparelho na tampa que marca as vezes que você abriu o frasco (mostrar frasco e tampa).
2. Todas as vezes que você vier para o atendimento da pesquisa você precisará trazer todos os seus remédios para o vírus dos frascos especiais com os comprimidos que restaram.
3. Hoje você responderá a uma entrevista de mais ou menos 20 minutos, na qual faremos algumas perguntas sobre sua vida, seu tratamento e o uso dos seus remédios para o vírus e nós também veremos sua última receita.
4. Durante o período de pesquisa você responderá a mais duas entrevistas semelhantes a de hoje. Nestas entrevistas nós também contaremos os comprimidos que restaram nos frascos e veremos sua última receita.
5. As consultas poderão ser filmadas ou gravadas. Neste caso garantimos a preservação da sua identidade e sigilo. Esclarecemos que as gravações e/ou filmagens serão utilizadas apenas para avaliação das consultas.

Autorização para gravar () sim () não

Autorização para filmar () sim () não

6. Durante o estudo você fará dois exames de carga viral, um no meio do estudo e um no final.

Versão:15/05/2008

7. Você receberá um diário para registrar os problemas que ocorrerem com o uso dos frascos (mostrar o diário).
8. Ao final do estudo você poderá ser convidado para responder a uma entrevista individual para dar sua opinião sobre o que você achou das atividades que você participou. Se você for convidado, nós explicaremos como será a entrevista e você será convidado para assinar outro termo de consentimento livre e esclarecido.
9. Todas as vezes que você vier ao serviço para as atividades da pesquisa você receberá R\$ 5,00 para cobrir despesas com transporte e R\$ 10,00 para cobrir despesas com alimentação no total de 15 reais.
10. Durante os dois primeiros meses da pesquisa não haverá nenhuma atividades especial Você continuará seu tratamento aqui no Centro do mesmo modo que você já vinha fazendo. O que mudará é que você deverá guardar seus remédios nos frascos especiais e trazê-los no fim de cada mês.
11. No final destes dois meses você começará a participar de um dos grupos da pesquisa para o qual você será selecionado por meio de sorteio.
12. Você será sorteado para participar de apenas um dos seguintes grupos de atividades da pesquisa que ocorrerão no período de funcionamento do serviço – das 8:00 às 20 horas:

GRUPO 1- ATENDIMENTO INDIVIDUAL: quatro atendimentos individuais por profissional de saúde, com duração de até 1 hora, de quinze em quinze dias, durante o terceiro e o quarto mês da pesquisa. Esta atividade visa discutir a maneira que se toma os remédios, as dificuldades, as facilidades e buscar formas melhores de conviver com eles.

GRUPO 2- GRUPO DE ADESÃO: cinco sessões em um grupo de mais ou menos 15 pessoas, com duração de até 2 horas, de quinze em quinze dias, durante o terceiro, quarto e começo do 5º mês da pesquisa. Esta atividade visa discutir em grupos a maneira que se toma os remédios, as dificuldades, as facilidades e buscar formas melhores de conviver com eles.

GRUPO 3-GRUPO CONTROLE: Manter seu tratamento do mesmo modo que você já vem fazendo, apenas usando os frascos especiais e comparecendo uma vez por mês para retirar os medicamentos e trocar os frascos.

12- Caso você falte nas atividades da pesquisa, a equipe do estudo entrará em contato com você, de forma sigilosa e desde que você permita.

13- É importante que você saiba que você poderá ter inconvenientes devido ao uso dos frascos especiais por eles serem diferentes dos frascos que você usa normalmente. Pedimos que você veja bem como é, e como funciona este frasco, (demonstrar) e veja se o uso dele não vai atrapalhar a sua rotina de guardar ou carregar os medicamentos. Durante toda a pesquisa fique à vontade nos procurar e relatar qualquer problema que você tiver.

14- Nós agradecemos muito a sua participação que é muito importante para nós podermos encontrar formas de melhorar o modo como as pessoas tomam seus remédios. Esperamos também, poder contribuir para melhorar o modo como você usa seus remédios ajudando assim a melhorar o resultado de sua carga viral HIV.

- Todas as informações que você nos der durante a pesquisa, de modo nenhum, prejudicarão o seu atendimento ou o fornecimento dos remédios que você tem direito a receber, aqui ou em qualquer outro serviço de saúde.

Você também poderá interromper sua participação na pesquisa a qualquer momento que desejar, sem nenhum prejuízo.

- Todas as informações que você nos der durante a pesquisa aparecerão na pesquisa como um número, e o seu nome não aparecerá de nenhum modo, em nenhuma apresentação pública ou qualquer tipo de publicação.
- Se você tiver dúvidas sobre esta pesquisa ou sobre sua participação, sinta-se à vontade para perguntar agora ou em qualquer momento. Você também pode entrar em contato com o coordenador da pesquisa:

Dra. Maria Ines Battistella Nemes,
Faculdade de Medicina da USP: Av. Dr. Arnaldo, 455 – 2º andar- sala 2243,
telefone (11) 3061-7078 ou 5087-9889; e-mail: mibnemes@usp.br

Caso prefira, poderá também entrar em contato com as Dra. Joselita MM Caraciolo, do CRT, fone 50879889, email joselita@crt.saude.sp.gov.br ou Dra. Cáritas R. Basso, fone 50879889, email caritas@crt.saude.sp.gov.br

Você também poderá entrar em contato com o Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do CRT:

Dr. Eduardo Ronner Lagonegro, fone: 50879837

Caso você queira participar e esteja de acordo com estes termos, por favor, pedimos que consinta, assinando este termo.

CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar da presente pesquisa.

Data: ____/____/____ Assinatura do entrevistado

Os responsáveis pela pesquisa assinam o seguinte termo de compromisso com você.

Termo de Compromisso

O coordenador da pesquisa e todos os demais pesquisadores comprometem-se a conduzir todas as atividades desta pesquisa de acordo com os termos do presente Consentimento.

Data: ____/____/____ Entrevistador

Data: ____/____/____ Investigador

ANEXO B – Desenho geral da intervenção para melhoria da adesão ao tratamento da AIDS

<p style="text-align: center;">1º Encontro</p> <p><u>Objetivos:</u> Reconhecer profissional e voluntário como sujeitos da atividade Localizar situações, contextos e questões que dificultam o tratamento Priorizar em conjunto aspectos mais importantes e pactuar encontros Resolver dúvidas técnicas sobre o tratamento</p> <p><u>Conteúdo:</u> Apresentação do profissional e da atividade Apreciar o contexto geral de vida da pessoa Contextualização do uso dos medicamentos na vida do voluntário</p> <p><u>Metodologia:</u> Discurso livre, escuta atenta. Investigação de situações, contextos e questões do tratamento Uso de material de informação técnica Registro compartilhado</p>
<p style="text-align: center;">1ª SUPERVISÃO</p>
<p style="text-align: center;">2ª e 3ª encontros e parte inicial do 4º encontro</p> <p><u>Objetivos:</u> Compreender e decodificar situações Ampliar repertórios pessoais em relação a situações e dificuldades “diagnosticadas” no 1º encontro</p> <p><u>Conteúdo:</u> Retomar dúvidas da 1ª sessão; re-pactuar aspectos p/ discussão Discutir situações, contextos e questões que dificultam o tratamento Tematizar caminhos e soluções</p> <p><u>Metodologia:</u> Produção de ‘cenas’ que expressam contextos cotidianos de vivência com o tratamento Discussão de caminhos possíveis Registro compartilhado</p>
<p style="text-align: center;">2ª SUPERVISÃO</p>
<p style="text-align: center;">Parte final da 4ª sessão</p> <p><u>Objetivos:</u> Discutir caminhos do auto-cuidado Assegurar cuidado do serviço</p> <p><u>Conteúdo:</u> Retomar caminhos e soluções dos encontros Tematizar caminhos e soluções e planos de futuro Esclarecimentos e orientações finais da pesquisa</p> <p><u>Metodologia:</u> Conversa, orientações Registro compartilhado</p>

ANEXO C – Formulários utilizados pelos profissionais durante a intervenção

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA MELHORIA DA ADEÇÃO DO PACIENTE AO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL DA AIDS

ROTEIRO PARA CONDUÇÃO E REGISTRO DO PRIMEIRO ENCONTRO

O relato do voluntário é espontâneo.
Não interromper a fala. Não completar frases.
Esticar ao máximo a escuta.
Não fazer interpretações.
Interromper para esclarecer melhor algum ponto
e/ou para estimular a fala sobre algum aspecto do
cotidiano e/ou para devolver o voluntário ao foco
se ele estiver divagando muito.

Estimular descrições do cotidiano (e não “reflexões”)

Identificação:

Pesquisador:

Agora eu gostaria de conhecer mais você.
Estimular falas sobre aspectos da vida cotidiana que ainda não foram mencionados

a) O contexto geral da vida

Fale um pouco mais de você. Você falou que trabalha.... Como é? E os filhos? Vive com quem?. Parceiro?

Quais são seus planos para este ano? Para o futuro?...

[illegible]

[illegible]

Falei da minha posição aqui na pesquisa. Agora vamos ver como está a sua participação.

b) A pesquisa e o uso do MEMS no tratamento

Você concordou em participar da pesquisa. Como foi? Por quê? Qual sua expectativa?

Como foram estes dois meses que você usou os frascos da pesquisa?

Você mostrou para alguém? Como foi?

Você levou os frascos para o trabalho/ sair/ viagem? Cabem na sua bolsa?

Alguma vez você os confundiu os frascos? Abriu o frasco “errado”? Você anotou quando isso aconteceu?

Criaram algum problema/situação “chata”/constrangedora para você? Qual foi ou como foi?

Fale mais sobre seu tratamento.

c) Ampliando a escuta sobre o tratamento

Como é sua rotina de tomar os medicamentos? Você acha que estes frascos ajudaram você a tomar seus remédios? Como era tomar os remédios antes de usar estes frascos da pesquisa?

Estimular relato do cotidiano com o tratamento

Perguntas possíveis:

Você toma XX de manhã... e de tarde?

Então essa é a tomada que você acha mais difícil?

Isso/ essa pessoa/essa situação é a que mais ajuda?O que mais atrapalha?

E no seu trabalho, como é?

Você sempre guarda as medicações deste modo? Quando sai de casa?

E de fim de semana?.

This image shows a blank sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

Estamos chegando ao fim do nosso encontro.

Se for o caso: *Antes de terminarmos, eu gostaria de esclarecer algumas coisas que você falou* (dúvidas e/ou informações técnicas inadequadas sobre o tratamento e/ou sobre o serviço. Ex: Não pode beber, acertar dose (pular), tempo para carga viral detectável, encaminhamentos, direitos, etc)

Eu gostaria agora de resumir com você o que nós conversamos sobre o seu tratamento. Você sabe que esta pesquisa encontrar formas de conviver melhor com o tratamento. Nossa proposta é conversar sobre os principais problemas que você tem para conviver com seu tratamento nos nossos próximos encontros. Tudo bem?

Bom, pelo que eu entendi de tudo que conversamos, eu acho que seus principais problemas são:.....

Você concorda?. Vamos anotar para nos lembrar e conversar mais sobre isso nos nossos próximos encontros (vide folha de registro compartilhado)

**AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA MELHORIA DA ADESÃO DO PACIENTE
AO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL****REGISTRO COMPARTILHADO SEGUNDO ENCONTRO**

MAIORES DIFICULDADES IDENTIFICADAS NO 1º ENCONTRO	CAMINHOS DE SUPERAÇÃO PROPOSTOS	AVALIAÇÃO CONJUNTA DE SUPERAÇÃO DAS DIFICULDADES
NOVAS DIFICULDADES		

**ROTEIRO PARA CONDUÇÃO E REGISTRO DO SEGUNDO E TERCEIRO
ENCONTROS.****Voluntário:****Profissional:**

Encontro:	Data:
------------------	--------------

DIFICULDADE (S) ABORDADA (S) NA (S) CENA (S): _____

CAMINHOS DE SUPERAÇÃO PROPOSTOS:

CAMINHOS PACTUADOS:

OUTRAS DIFICULDADES ENCONTRADAS:

**IMPRESSÕES DO PROFISSIONAL SOBRE O DESENVOLVIMENTO DA(S)
CENA(S):**

OBSERVAÇÕES DO PROFISSIONAL PARA O PRÓXIMO ENCONTRO:

COMENTÁRIOS:

PLANILHA DE REGISTRO DO QUARTO ENCONTRO

1. Revisão dos encontros anteriores. Remeter a planilha de registro compartilhado e reafirmar/rever as soluções propostas.

2. Você acha que estas soluções são suficientes para você conviver melhor com o uso dos seus remédios? ☐ Sim ☐ Não
Por que?

3. Você pensou em mais alguma solução diferente?

4. O que você precisa para viabilizar sua solução?

5. O que você acha que é necessário para manter estas soluções ao longo do tempo?

6. Você acha que precisa de algum apoio?

7. Como podemos apoiá-lo?

8. Você tem algum plano?

9. No que este trabalho lhe ajudou?

10. Você utilizou esta forma de reflexão que trabalhamos, para ajudá-lo a encontrar soluções para outras situações de sua vida? Como foi?

11 REFERÊNCIAS

1. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc.* 2001;41:192-9.
2. WHO. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva. 2003.
3. Casseb J, Pereira LC, Guaracy BS, Medeiros LA. Decreasing mortality and morbidity in adult AIDS patients from 1995 to 1997 in São paulo, Brazil. *Aids Patient Care and STDs.* 1999;13(4):213-4.
4. Saraceni V, da Cruz MM, Lauria L de M, Durovni B. Trends and characteristics of AIDS mortality in the Rio de Janeiro city after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Braz Infect Dis.* 2005 Jun;9(3):209-15.
5. Lian YL, Heng BS, Nissapatorn V, Lee C. AIDS-defining illnesses: a comparison between before and after commencement of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Curr HIV Res.* 2007 Sep;5(5):484-9.
6. Losina E, Yazdanpanah Y, Deuffic-Burban S, Wang B, Wolf LL, Messou E. The independent effect of highly active antiretroviral therapy on severe opportunistic disease incidence and mortality in HIV-infected adults in Côte d'Ivoire. *Antivir Ther.* 2007;12(4):543-51.
7. Panos G, Samonis G, Alexiou VG, Kavarnou GA, Charatsis G, Falagas ME. Mortality and morbidity of HIV infected patients receiving HAART: a cohort study. *Curr HIV Res.* 2008 May;6(3):257-60.
8. Marins JRP, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES, Barbosa AA, et al. (2003). Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS (London, England)*, 17, 1675-82. doi:10.1097/00002030-200307250-00012.
9. de Melo LS, Lacerda HR, Campelo E, Moraes E, Ximenes RA. Survival of AIDS patients and characteristics of those who died over eight years of highly antiretroviral therapy, at a referral in northeast Brazil. *Braz Infect Dis.* 2008 Aug;12(4):269-77.
10. Jelsma J, Maclean E, Hughes J, Tinise X, Darder M. An investigation into the health-related quality of life of individuals living with HIV who are receiving HAART. *AIDS Care.* 2005 Jul;17(5):579-88

11. Bucciardini R, Fragola V, Massella M, Polizzi C, Mirra M, Goodall R, Health-related quality of life outcomes in HIV-infected patients starting different combination regimens in a randomized multinational trial: the INITIO-QoL substudy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007 Oct;23(10):1215-22.
12. Hammer S, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA*, 2008, 300:555-70.
13. Montaner J. Welcome remarks by Pedro Cahn, Julio Montaner and Craig McClure, and introduction of newly elected Governing Council members. IAS 20th Anniversary symposium. XVII International AIDS Conference. 3-8 August 2008.
14. Barroso PF, Schechter M, Gupta P, Bressan C, Bomfim A, Harrison LH. Adherence to Antiretroviral Therapy and Persistence of HIV RNA in Semen. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;32(3):435-40.
15. Acurcio Fde A, Puig-Junoy J, Bonolo Pde F, Braga Ceccato MG, Guimarães MD. Cost-effectiveness of initial adherence to antiretroviral therapy among HIV infected patients in Belo Horizonte, Brazil. *Rev Esp Salud Publica*. 2006 Jan-Feb;80(1):41-54.
16. Goldie SJ, Paltiel AD, Weinstein MC, Losina E, Seage GR 3rd, Kimmel AD. Projecting the cost-effectiveness of adherence interventions in persons with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med*. 2003 Dec;115(8):632-4.
17. Munakata J, Benner JS, Becker S, Dezii CM, Hazard EH, Tierce JC. Clinical and economic outcomes of non-adherence to highly active antiretroviral therapy in patient with human immunodeficiency virus. *Med Care*. 2006 Oct;44(10):893-9.
18. Lamiraud K, Moatti JP. Economics implication of nonadherence to highly active antiretroviral treatment in HIV patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2006 Feb;7(2):135-43.
19. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J. A meta analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006. Dóí: 10.1136/bmj.58875.675486.55.
20. Freedberg KA, Hirschhorn LR, Schackman BR, Wolf LL, Martin LA, Weinstein MC, Goldin S, Paltiel AD, Katz C, Goldie SJ, Losina E. Cost-Effectiveness of an Intervention to Improve Adherence to Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:S113–S118.

21. Nemes MIB, Santa Helena ET, Caraciolo JMM, Basso CR. Assessing patient adherence to chronic diseases treatment: differentiating between epidemiological and clinical approaches. *Cad. Saúde Pública* [online]. 2009, vol.25, suppl.3, pp. S392-S400. ISSN 0102-311X.
22. Patterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *AnnIntern Med* 2000;133:21-30.
23. Bangsberg DR. Less than 95% Adherence to Nonnucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors can lead to viral supression. *Clinical Infectious Disease*.2006;43:939-41.
24. Gulick MR. Adherence to Antiretroviral Therapy: How much is enough. *Clinical Infectious Diseases*. 2006; 43:942-4.
25. Smith RJ. Adherence to antiretroviral HIV drugs: how many doses can you miss before resistance emerges? *Proc. R. Soc. B* 7 March 2006;273(1586):617-24.
26. Lima VD, Harrigan R, Bangsberg DR, Hogg RS, Gross R, Yip B, Montaner JSG. The Combined Effect of Modern Highly Active Antiretroviral Therapy Regimens and Adherence on Mortality Over Time. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;50:529-36.
27. Friedland GH, Williams A. Attaining higher goals in HIV treatment: the central importance of adherence. *AIDS*. 1999;13(Suppl 1):S61-72.
28. Mills EJ, Nachega JB, Bangsberg DR, et al. Adherence to HAART: A Systematic Review of Developed and Developing Nation Patient-Reported Barriers and Facilitators. *PLoS Med*. 2006;3:e438.
29. Bennett S, Chanfreau C. Approaches to rationing antiretroviral treatment: ethical and equity implications. *Bull World Health Organ*. 2005;83:541-7.
30. Programa Nacional de DST e Aids. Conceitos e recomendações básicas para melhorar a 80% adesão ao tratamento anti-retroviral. *Bol Epid DST/Aids* 1998;11(3). Disponível em: www.aids.gov.br.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Diretrizes para o fortalecimento das ações de adesão ao tratamento para pessoas que vivem com HIV e aids. Ministério da Saúde, 2007. Disponível em www.aids.gov.br.
32. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Manual de adesão ao tratamento para pessoas vivendo com HIV e Aids. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 130 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Série Manuais; n. 84). Disponível em www.aids.gov.br.

33. Melchior R, Nemes MIB, Basso CR, et al. Avaliação da estrutura organizacional da assistência ambulatorial em HIV/AIDS no Brasil. *Rev Saúde Publ.* 2006;40:143-51.
34. Nemes MIB e Equipe Qualiaids, Alencar TDM. Avaliação da assistência ambulatorial aos adultos vivendo com HIV/Aids. Qualiaids. Relatório 2007/ 2008. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Disponível em: www.aids.gov.br/Qualiaids/
35. Agência Aids de Notícias. Disponível em www.agenciaaids.com.br.
36. Grupo Pela Vida. Disponível em www.aids.org.br.
37. Associação Interdisciplinar de HI/Aids- ABIA. Disponível em www.abiaids.org.br.
38. Caraciolo JMM, Helena ETS, Basso CR, Souza RA, Silva MH, Adão VM, Raposo MT, Nemes MIB Atividades para melhoria da adesão à TARV em serviços de saúde do SUS no Estado de São Paulo, 2007. Aprovado para publicação em 2009 na Revista Saúde e Sociedade.
39. Garcia R, Ponde M, Lima M, et al. Lack of effect of motivation on the adherence of HIV-positive/AIDS patients to antiretroviral treatment. *Braz J Infect Dis.* 2005;9:494-9.
40. Gupta N, Silva AC, Passos LN. The role of integrated home-based care in patient adherence to antiretroviral therapy. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;38:241-5.
41. Sampaio-Sa M, Page-Shafer K, Bangsberg DR, Evans J, Dourado ML, Teixeira C, Netto EM, Brites C. 100% Adherence Study: Educational Workshops vs. Video Sessions to Improve Adherence Among ART-Naïve Patients in Salvador, Brazil. *AIDS and Beha.* 2008. 10.1007/s10461-008-9414-0.
42. Băban A, Crăciun. Changing health-risk behaviors: a review of theory and evidence-based interventions in health psychology. *Journal of Cognitive and Behavioral Psychotherapies. Articles Section, Vol VII, N° 1:45-67; 2007.*
43. Munro S, Lewin S, Swart T, Volmink J. A review of health behaviour theories: how useful are these for developing interventions to promote long-term medication adherence for TB and HIV/AIDS? *BMC Public Health* 2007, 7:104. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/7/104>. Último acesso em 26/09/2009.
44. Connor J, Rafter N, Rodgers A. Do fixed-dose combination pills or unit-of-use packaging improve adherence? A systematic review. *Bulletin of the World Health Organization* / December 2004, 82(12).

45. Wise J, Operário D. Use of Electronic Reminder Devices to Improve Adherence to Antiretroviral Therapy: A Systematic Review. *AIDS Patient Care and STDs*. Vol. 22, Nº 6, 2008. DOI: 10.1089/apc.2007.0180.
46. Altice FL, Maru DSR, Bruce RD, Springer SA, Friedland GH. Superiority of Directly Administered Antiretroviral Therapy over Self-Administered Therapy among HIV-Infected Drug Users: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2007 September 15;45(6):770-8.
47. Maru DSR, Bruce RD, Walton M, Springer SA, Altice FL. Persistence of Virological Benefits Following Directly Administered Antiretroviral Therapy Among Drug Users: Results From a Randomized Controlled Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 February 1;50(2):176-81
48. Williams AB, Fennie KP, Bova CA, Burgess JD, Danvers KA, Dieckhaus KD. Home Visits to Improve Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy: A Randomized Controlled Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;42:314-21.
49. Wohl AR, Garland WH, Valencia R, et al. A randomized trial of directly administered antiretroviral therapy and adherence case management intervention. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1619-27.
50. Sorensen JL, Haug NA, Delucchi KL, Gruber V, Kletter E, Batki SL, Tulsky JP, Barnett P, Hall S. Voucher reinforcement improves medication adherence in HIV positive methadone patients: a randomized Trial. *Drug Alcohol Depend* 2007 April 17;88(1):54-63.
51. Petersen ML, Wang Y, van der Laan MJ, Guzman D, Riley E, Bangsberg DR, Pillbox Organizers Are Associated with Improved Adherence to HIV Antiretroviral Therapy and Viral Suppression: A Marginal Structural Model Analysis. *Clin Infect Dis*. 2007 October 1; 45(7): 908-15.
52. Smith H, Kramer JJM, Perrin N, Platt R, Roblin DW, Lane K, Goodman M, Nelson WW, Yang X, Soumerai SB. A Randomized Trial of Direct-to-Patient Communication to Enhance Adherence to Blocker Therapy Following Myocardial Infarction. *Arch Intern Med*. 2008;168(5):477-83.
53. Samet JH, Horton NJ, Meli S, Dukes K, Tripp T, Sullivan L, Kenneth FA . A randomized controlled trial to enhance antiretroviral therapy adherence in patients with a history of alcohol problems. *Antiviral Therapy* 10:83-93.
54. Reynolds NR, Testa MA, Su M, Chesney MA, Neidig JL, Frank I, Smith S, Ickovics J, Robbins GK. Telephone Support to Improve Antiretroviral Medication Adherence A Multisite, Randomized Controlled Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008 January 1; 47(1):62-8.
55. Mannheimer SB, Morse E, Matts JP, Andrews L, Child C, Schmetter B, Friedland GH. Sustained Benefit From a Long-Term Antiretroviral Adherence Intervention Results of a Large Randomized Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:S41-S47.

56. Parsons JT, Golub SA, Rosof E, Holder C. Motivational Interviewing and Cognitive-Behavioral Intervention to Improve HIV Medication Adherence Among Hazardous Drinkers: A Randomized Controlled Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 December 1; 46(4): 443-50.
57. Pradier C, Bentz L, Spire B, Tourette-Turgis C, Morin M, Souville M, Rebillon M, Fuzibet JG, Pesce A, Dellemonica P, Moatti JP. Efficacy of an educational and counseling intervention on adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy: French prospective controlled study. *HIV Clin Trials* 2003;4(2):121-31.
58. Golin CE, Earp Jo A, Tien HC, SP, Porter C, Howie L. A 2-Arm, Randomized, Controlled Trial of a Motivational Interviewing Based Intervention to Improve Adherence to Antiretroviral Therapy (ART) Among Patients Failing or Initiating ART.
59. Johnson MO, Charlebois E, Morin SF, Remien RH, Chesney MA. Effects of a behavioral intervention on antiretroviral medication adherence among people living with HIV: the healthy living project randomized controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Dec 15;46(5):574-80.
60. Smith SR, Rublein JC, Marcus C, Brock TP, Chesney MA. A medication self-management program to improve adherence to HIV therapy regimens. *Patient Education and Counseling* 50 (2003) 187–199.
61. Purcell DW, Latka MH, Metsch LR, Latkin CA, Gomez CA, Mizuno Y, Arnsten JH. Results From a Randomized Controlled Trial of a Peer-Mentoring Intervention to Reduce HIV Transmission and Increase Access to Care and Adherence to HIV Medications Among HIV-Seropositive Injection Drug Users. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46:S35-S47.
62. Wagner GJ, Kanouse DE, Golinelli D, Miller LG, Daar ES, Witt MD. Cognitive-behavioral intervention to enhance adherence to antiretroviral therapy: a randomized controlled Trial (CCTG 578). *AIDS*. 2006;20:1295-302.
63. Armitage CJ, Conner M. Social cognition models and health behaviour: a structures review. *Psychology and Health*. 2000;15:173-89.
64. van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L, Ridder D, Heerdink R, Bensing J. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC Health Services Research*. 2007;7:55 doi:10.1186/1472-6963-7-55.
65. Amico KR, Harman JJ, Johnson BT. Efficacy of antiretroviral therapy adherence interventions - A research synthesis of trials, 1996 to 2004. *JAIDS*. 2006;41:285-97.
66. Patterson DL, Potoski B, Capitano B. Measurement of adherence to antiretroviral medications. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31:S103-S106.

67. Remien HR, Stirratt MJ, Dolezal C, Dognin J, Glenn J, Wagner GJ, Carballo-Diequez, El-Bassel N, Jung TM. Couple-focused support to improve HIV medication adherence: a randomized controlled Trial. *AIDS* 2005, 19:807-14.
68. Koenig LJ, Pals SL, Bush T, Palmore MP, Stratford D, Ellerbrock TV. Randomized Controlled Trial of an Intervention to Prevent Adherence Failure Among HIV-Infected Patients Initiating Antiretroviral Therapy. *Health Psychology* 2008; 27(2):159-69.
69. Simoni JM, Pearson CR, Pantalone DW, Marks G, Crepaz N. Efficacy of interventions to improving Highly Active Antiretroviral Therapy adherence and HIV-RNA viral load: a metanalytic review of randomized controlled Trial. *J Acquire Immune Defic Syndr.* 2006;43:S23-S35.
70. Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to Enhance Medication Adherence in Chronic Medical Conditions - A Systematic Review. *Arch Intern Med.* 2007;167:540-50.
71. McDonald HP, Garg AX, Haynes RB, et al. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: Scientific review. *JAMA* 2002;288:2868-79.
72. Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Interventions for enhancing medication adherence (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
73. Haynes RB, McKibbin KA, Kanani R. Systematic review of randomised trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. *Lancet.*1996;348:383-6.
74. Haynes RB, Montague P, Oliver T, McKibbin KA, Brouwers MC, Kanani R. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane database of systematic reviews* (Online) 2000;(2):CD000011.
75. Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. N° CD000011. DOI: 10.1002/14651858.CD000011.
76. Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Oct 19;(4):CD000011.
77. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2008. Oxford: Update Software.

78. Rueda S, Park-Wyllie LY, Bayoumi AM et al. Patient support and education for promoting adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV/AIDS. *Coch Database Syst Rev*. 2006; 3: CD001442. Disponível em: http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD001442/pdf_fs.html (Último acesso: 20/11/2006)
79. Chesney MA. The Elusive Gold Standard: Future Perspectives for HIV Adherence Assessment and Intervention. *Acquir Immune Defic Syndr* 2006 Dec 1;43 (Suppl1):S149-S155.
80. Gordon MC. Commentary on Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials for HIV Treatment Adherence Interventions: Research Directions and Implications for Practice. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 Dec 1;43(Suppl 1).S36-S40.
81. Vermeire E, Hearnshaw H, Royen PV, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2001;26:331-42.
82. Conrad P. The meaning of medication: another look at compliance. *Social Science and Medicine*. 1985;20(1):29-37.
83. Nemes MIB, Castanheira ERL, Santa Helena ET, Melchior R, Caraciolo JMM, Basso CR, Britto e Alves MTS, Alencar TMD, Ferraz DAS. Adesão ao tratamento, acesso e qualidade da assistência em Aids no Brasil. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55(2):207-12.
84. Nemes MIB, Santa Helena ET, Caraciolo JMM, Basso CR. Avaliação da adesão do paciente ao tratamento de doenças crônicas: diferenciando as abordagens epidemiológica e clínica. *Cad. Saúde Pública* [online]. 2009;25(supl.3):S392-S400.
85. Ayres JRCM. Sujeito, Intersubjetividade e Práticas de Saúde. In: *Ciência & Saúde Coletiva*, 6(1):63-72, 2001.
86. Ayres JRCM. Norma e formação: horizontes filosóficos para as práticas de avaliação no contexto da promoção da saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, 9(3):583-92, 2004.
87. Paiva VSF. Prevenção positHIVa: abordagem psicossocial, emancipação e vulnerabilidade. Texto apresentado no seminário "Prevenção Posithiva: estado da arte". ABIA, Rio de Janeiro, 25-26 outubro de 2007.
88. Paiva VSF. Sem mágicas soluções: A prevenção e o cuidado em HIV/AIDS e o processo de emancipação psicossocial. *Interface*, 6(11):25-38, 2002.
89. Paiva VSF. Analysing sexual experiences thought 'scenes': a framework for the sexuality education. *Sex Education*. 2005;5(4):345-58.

90. Simoni JM, Kurth AE, Pearson CR, Pantalone DW, Merrill JO, Frick PA. Self-Report Measures of Antiretroviral Therapy Adherence: A Review with Recommendations for HIV Research and Clinical Management. *AIDS Behav.* 2006;10:227-45.
91. Vriesendorp R, Cohen A, Kristanto P, Vrijens B, Rakesh P, Anand B. Adherence to HAART therapy measured by electronic monitoring in newly diagnosed HIV patients in Botswana. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63:1115-21.
92. Murray JS, Elashoff MR, Iacono-Connors LC, Cvetkovich TA, Struble KA. The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. *AIDS.* 1999, May 7;13(7):797-804.
93. Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, Zolopa AR, Holodniy M, Sheiner L, Bamberger JD, Chesney MA, Mosse A. Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS.* 2000;14:357-66.
94. Grymonpre RE, Didur CD, Montgomery PR, Sitar DS. Pill count, self-report and pharmacy claims data to measure medication adherence in the elderly. *Ann Pharmacother.* 1998;32:749-54.
95. Liu H, Gollin CE, Miller LG, Hays RD, Beck CK, Sanandajl S. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Ann Intern Med.* 2001;134(10):968-77.
96. Wendel CS, Mohler MJ, Kroesen K, Ampel NM, Gifford AL, Coons SJ. Barriers to use of electronic adherence monitoring in an HIV clinic. *The Annals of Pharmacotherapy: Vol.35, N° 9, pp.1010-15. DOI 10.1345.*
97. Fogarty L, Roter D, Larson S, et al. Patient adherence to HIV medication regimens: A review of published and abstract reports. *Patient Educ Couns.* 2002;46:93-108.
98. McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions. *JAMA.* 2002; 288: 2868-7.
99. Godwin M, Ruhland L, Casson I et al. Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity. *BMC Med Res Methodol.* 2003;3:28. Disponível em www.biomedcentral.com (Último acesso: 5/12/2006)
100. Tunis ST, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials. Increasing the value of clinical research for decision making in clinical health policy. *JAMA.* 2003;290:1624-32.

101. Coutinho ESF, Huf G, Bloch KV. Ensaio clínico pragmático: uma opção na construção de evidências em saúde. Cad Saúde Públ. 2003;19:1189-93.
102. Scott I, Campbell D. Health services research: what is it and what does it offer? Internal Medicine Journal. 2002;32:91-9.

APÊNDICE

Artigo “A psycho-social intervention to improve adherence to ART”

Cáritas Relva Basso, MD, MPH,^{1,2} Maria Ines Battistela Nemes, MD, MPH, PhD,² Ernani Tiaraju Santa Helena, MD, MPH, PhD,^{2,3} Joselita Maria Magalhães Caraciolo, MD.^{1,2}

1. STI/AIDS Training and Reference Center of São Paulo – Brazil
2. Departament of Preventive Medicine, Faculty of Medicine, University of São Paulo, São Paulo – Brazil
3. Departament of Medicine, University of Blumenau – Santa Catarina – Brazil

ABSTRACT

A psycho-social intervention to improve adherence to ART

Basso CR, Nemes MIB, Santa Helena ET, Caraciolo JMM

This randomized, controlled trial assessed the effectiveness of a psychosocial intervention in improving adherence to ART among PLHIV. A total of 121 patients with viral load > 50 copies/ml with the same antiretroviral regimen for at least 6 months, were recruited from the Reference and Training Center for STD and AIDS – São Paulo/Brazil. The Intervention Group (IG) (n=64), in addition to receiving standard care, took part in four 1-hour meetings. The Control Group (CG) (n=57) received standard care only. The study was run for 6 months and adherence was measured using MEMS cap at weeks 8, 12, 16, 20 and 24. Viral load was measured both at baseline and end-point of the study. Comparison between IG and CG revealed no statistically significant difference in adherence in terms of percentage of doses taken, percentage of doses taken on time, or proportion of patients with adherence $\geq 95\%$. The evolution of proportion of patients with adherence $\geq 95\%$ during intervention and first follow-up period showed a tendency for increased adherence in the IG, and reduced in the CG, although this did not reach statistical significance. Viral load was found to decrease between baseline and study end-point in both groups ($p < 0.0001$), but presented no statistically significant difference between the IG and CG. The intervention did not lead to increased adherence among study participants. The statistical power may have been too low to allow detection of any differences between the two groups. Reduced viral load can be beneficial to patients since it is associated with lower mortality and disease progression.

NIH Clinical Trials: NCT00716040

Key words: antiretroviral therapy / HAART / HIV/AIDS / adherence intervention.

INTRODUCTION

The advent of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) has led to a substantial reduction in morbidity and mortality among people living with HIV (PLHIV)^{1,2,3,4,5}, conferring longer survival^{6,7} and improved quality of life^{8,9} to HIV-infected individuals. Evidence shows HAART to be cost-effective, but low levels of adherence have also been shown to increase risk of disease progression, burden on services and treatment cost.^{10,11,12,13,14} Non-adherence facilitates the emergence of resistant strains of the virus (limiting future treatment options) and provokes spread of the disease among the community.¹⁵

Successful treatment outcomes depend on high adherence to HAART^{16,17}, although recent reports have demonstrated that moderate levels of adherence can also promote viral suppression.¹⁸ Adherence has become crucial to AIDS programs worldwide^{19,20,21} and has led to the implementation of interventions aimed at enhancing adherence.²²

Two systematic reviews and a meta analysis^{23,24,25} found improved adherence for individual versus group interventions, for longer-term interventions (more than 12 weeks) and those centered on practical skills versus cognitive-behavioral or motivational approaches. Interventions aimed at non-adherents have proven more effective than interventions dedicated to random groups. Patients undergoing interventions are more likely to attain 95% adherence, despite presenting slightly increased viral loads.²⁵

In Brazil, besides universal and free access to antiretroviral therapy, PLHIV also have free access to CD4, Viral Load and Genotyping exams in the event of signs of therapy failure. As part of the effort to invest in treatment, the National Program for STD and AIDS has developed means of enhancing and assessing adherence of patients treated at outpatient clinics nationwide.²⁶ The last national study on adherence conducted in 2004 found a prevalence of 75% adherence, considering adherents as individuals who reported taking 95% of prescribed doses.²⁷ In São Paulo state²⁸, adherence is an integral part of routine practice but approaches differ depending on the characteristics of the institution. The majority of interventions are not specific, recorded or assessed, being predominantly individually-based and conducted by physicians and nurses.

Despite the importance of adherence, few studies have been performed in Brazil investigating the efficacy of interventions, and only one randomized controlled study is available.^{29,30,31}

The aim of the present study was to further the development of a theoretically and methodologically-based intervention to be standardized and subsequently disseminated for use by health services across Brazil. The proposal was created drawing on the notions and concepts which have differentiated the ethical and normative framework underlying the Brazilian response to AIDS, particularly those aspects pertinent to human rights and the notion of vulnerability, as proposed in Brazil by Ayres, Paiva and colleagues.^{32,33}

OBJECTIVE

The aim of this study was to evaluate the effectiveness of a social-psychological intervention to improve adherence to antiretroviral drugs regimens for AIDS.

METHODS

Study setting

This study was conducted between March and November 2008 at the STI/AIDS Training and Reference Center of Sao Paulo State, Brazil (CRT-DST/AIDS) which provides care to 4000 PLHIV. The CRT-DST/AIDS is also an operational research center under the public health system. The center has multi-disciplinary medical teams comprising infectious disease specialists, nurses, psychologists, social workers and dental surgeons, besides other specialists (psychiatrist, neurologist, cardiologist, endocrinologist, urologist, proctologist, dermatologist, etc.). Regular meetings were held to discuss clinical cases and devise individual therapy projects which focus on patient needs. The study procedures were approved by the CRT-DST/AIDS review board.

Participants

Clients of the service older than 18 years of age with blood-detectable HIV viral load of more than 50 copies/ml, and undergoing treatment with the same antiretroviral scheme for at least the last six months, were invited to take part in this study. Patient exclusion criteria were: a) any physical or mental illness preventing visits to the health service; b) pregnancy; c) use of treatment

for Hepatitis B or C or opportunistic diseases; d) previous inclusion in any other clinical trials.

Sample size

The sample size was calculated to detect a difference of 20% between the Intervention and Control Groups, considering 30% adherence in the Control Group with a confidence interval of 95%, power($1-\beta$)=0.80 and α error=0.05. Sample size was estimated at 100 subjects per group, allowing for 10% refusal.

Recruitment and allocation

Patients who met the eligibility criteria were contacted by phone or personally (if last visit was within the study period) and invited to participate. Subjects were informed about the aims of the study, its duration, intervention and procedures, and those who agreed to participate then read and signed informed consent forms. Participants who agreed to take part were randomized at a 1:1 ratio and allocated into either the Intervention Group or the Control Group, where individuals in the control group received only standard care. A computer-randomized number list was produced by an independent statistician and kept under lock and key at the Research Unit (RU) of the CRT/DST/AIDS by the coordinator. After baseline interview, the attending professional contacted the RU-CRT/DST-AIDS coordinator by phone, informed them of the ID number and received the allocation code (Intervention or Control Group) according to the number list sequence.

Intervention description

Four individual 1-hour meetings were held every fortnight for two months by a previously trained health professional according to the following guidelines:

A- Patient individuality and autonomy must be respected with patient understood as someone entitled to rights, especially the right to good quality treatment and care.

B- The intervention should be regarded as a healthcare process aimed at technical success (good clinical outcome) through the contribution of professional-patient conversation and dialogue, in order to achieve practical treatment success. Practical success was defined as greater convenience for the patient and their projects for a better quality of life.

C- Recognition and overcoming of limiting situations shall be stimulated, based on daily routine 'scenes' that represent experiences of medication use and emphasize the inter-subjective contexts.³⁴

The goals of the first meeting were to seek mutual recognition and awareness of both professional and patient, to identify situations, contexts and issues that render treatment more difficult, and to agree upon the themes to be included in forthcoming meetings. The purpose of the second and third meetings, as well as the first part of the fourth meeting when necessary, was to expand the personal repertoires in relation to the situations and difficulties regarding the treatment based on discussions of daily life scenes, while also raising a prioritized list of problems. The professional acts as the "director" of the scene, suggesting role changes such as requesting the patient to put themselves in the other person's shoes (when an interlocutor is involved in the scene), and re-do the scene, or making the patient a spectator of the scene, providing them with an "outside" perspective. The exploration of the scene occurs when the person "sees" his/her "role" and the roles of "others" in a clearer and fuller manner, as well as the possibilities for new "performances" by them and others. At this point, the volunteer and professional perceive that they can resume their real roles in the activity and speak about the scene. The professional can then explore, together with the patient, viable paths towards overcoming the "role-played" problems. In order to facilitate this process, professionals must bring their technical knowledge and practical experience to bear, which includes learning from situations experienced by other patients.

The objective of the final part of the fourth meeting was to resume and probe deeper into the conversation on paths and solutions with regards to the promotion of self-care and autonomy, and toward identifying means of providing continuity and sustainability to the proposed solutions, and reiterating the support options available in the service provided.

As an instrument to aid reaching consensus and resuming discussions and debates, we built recording formats of the activity to be "filled out" by the professionals along with the patients throughout the meetings.

Supervision of researchers for all first meetings was carried out based on records and reports produced by the professionals. Also, all second meetings included supervision by a psychologist with background in psychodrama and experienced in using the scene resources in field research and intervention

projects on STD and AIDS. Supervision by the research team was also made available for any problems that the professionals identified during the third meeting.

Standard Care

Patients from the control group received only standard care. Controls attended routine consultations with their assistant physician and had the opportunity to make use of any of the services provided by the center, including: medical consultation with a specialist in infectious diseases or other specialists, besides nursing consultation, consultation with a psychologist, adherence group activities, welfare and an individualized treatment protocol. Adherence was approached in a range of different ways and at different intensities by means of consultations with the medical team. Specifically, the physicians and nurses investigated the use of medication in accordance with the prescription, difficulties related to medication use and collateral effects, and sought to adjust the timing of medications to suit the daily routine of the patient. The adherence group sessions were given by psychologists and social workers, and some included an infectious disease specialist and/or psychiatrists, who discussed the following themes: level of knowledge of the infection/disease and treatment; repercussions of the disease in patient lives and treatment management; stigma; barriers to using the medication and how to overcome them; values and beliefs; motivations and expectations; autonomy; life conditions and style; relationship with the service and health professionals. Medical consultations were scheduled every 2 months, or more frequently when clinically indicated. At the commencement of treatment and in cases of antiretroviral regimen change, return appointments were made earlier (one or two weeks). Each return appointment lasted 40 minutes and or an hour for new cases. Adherence groups were run on a weekly basis during morning, afternoon or evening periods. All patients were seen by a reference team which comprised a physician, psychologist and social worker.

Outcome measures

Adherence measures: were made using the MEMS (Medication Event Monitoring System, AARDEX, Ltd., Zug, Switzerland) cap electronic monitoring device. Subjects received their HAART from the pharmacy in bottles with

MEMS, and after two months of follow-up were randomized to receive intervention or standard care. Patients returned to collect their medicines monthly and their adherence was measured using the electronic monitoring device at weeks 8, 12, 16, 20 and 24 after the first intervention.

The adherence measure was estimated based on percentage of doses taken (total dose taken divided by total doses prescribed multiplied by 100), percentage of doses taken on time (accepted variation tolerance of up to 25% above or below) and according to the proportion of individuals who took 95% or more of doses prescribed.

Viral load: - HIV1 RNA levels were assessed by VERSANT-HIV-1 RNA 3.0 b-DNA Essay, detection limits=50 copies/ml – Bayer Health Care – b-DNA Analyzer System 340) in the CRT/DST/AIDS laboratory. Viral load expressed in logs was measured at weeks 8 and 24.

Statistical analysis

The analysis was done through intention-to-treat. Groups were first compared for covariables obtained at baseline in order to verify any differences at time of inclusion which could have potentially interfered with outcomes. Results were analyzed by comparing means (Student's t test) and proportions (Pearson's Chi-square test) of outcome variables for both Control and Intervention Groups. During follow up, variations in mean outcomes at study baseline were compared against subsequent measurements using Student's paired t test for means, and McNemar's test for proportions. Kurskal-Wallis and Wilcoxon's non-parametric tests were applied when the distribution type of the study variables could not be ascertained. Linear regression was also calculated for proportion of adherence by groups at baseline, and at 30, 60 and 90 days' follow-up, using the coefficient of straight line angle and coefficient of determination (r^2). The level of statistical significance was set at a value of $p < 0.05$.

RESULTS

Of a total of 566 patients who had viral load exams performed within four months of study commencement, we identified 363 eligible (detectable viral load and in use of antiretroviral for more than 6 months) who underwent the recruitment process between 13th March and 28th May, 2008, Of these, 121 agreed to take part in the study, two were excluded (1 pregnancy and 1

presenting with active opportunistic disease) whereas 240 refused to participate. The main reason for refusal was problems attending the service more frequently due to work commitments or residing in the interior.

The entry process, group allocation and follow-up are depicted in the diagram constructed according to CONSORT guidelines.

FIGURE 1 – Flow Chart

No statistically significant difference between the Intervention Group (IG) and the Control Group (CG) was found for the variables gender, age, schooling, time with HIV, time in use of ARVs, adverse effects from medications, smoking, viral load, and common mental disorders, as shown in Table 1.

TABLE 1

Mean time in the study was similar for both groups (Intervention 159.1 days SD=67.0 vs. Control 165.1 days SD=61.3, $p=0.61$). Frequency of visits to the service for other activities was similar for both groups (Intervention 8.8 SD=5.4 vs. Control 8.3 SD=5.2, $p=0.67$). The mean interval between meetings was 21 days, as shown in Table 2.

TABLE 2

Forty four patients attended all four meetings, corresponding to 69% of the patients randomized into the Intervention Group. The overall retention rate was 83.4 % (79.6% in the IG, and 89.4% in the CG) at the end of the intervention. Retention was 80.9% (78.1% in IG, and 84.2% in CG) at the first follow up after the end of intervention, and 78.5% (75% in IG and 82.4% in the CG) at study end-point.

During the first two months of use of the electronic monitoring device, the percentage of adherence for doses taken ranged from 85.9% (first month) to 78.0% (second month) in the Intervention Group, and 82.3% (first month) to 77.5% (second month) in the Control Group, where these differences did not reach statistical significance. The values for the second month were taken as the base measure of adherence for the groups prior to commencing the Intervention.

Percentage adherence by group for doses taken from commencement of intervention, are presented in Table 3.

TABLE 3

No statistically significant differences were found between the adherence percentages in the Intervention Group and the Control Group for the five measurements obtained.

A slight increase in adherence percentages was detected in the Intervention Group after commencement of and during the intervention period (from 78.03 to 81.48 and to 79.21), but this was not statistically significant in any of the periods (value of $p=0.48$ and 0.09 , respectively). A fall in adherence to 76.99% observed at the first follow-up (90 days) compared to the end of the intervention did not reach statistical significance ($p=0.60$). However, the fall in adherence to 72.82 observed at the second follow up (120 days) was statistically significant ($p=0.02$). Regarding the Control Group, a slight increase in adherence percentages between the second and fourth months (from 77.45 to 80.13 and to 79.06) was observed, not reaching statistical significance in any of the periods (value of $p=0.27$ and 0.80 , respectively). In contrast to the results obtained for the Intervention Group, no falls in adherence percentages were found for controls at the first or second follow up periods, while fluctuations observed (90 and 120 days) were not statistically significant.

The adherence percentages for taking medication according to the prescribed time scheme are shown in Table 4.

TABLE 4

No statistically significant difference was found between the adherence percentages in the Intervention and Control Groups for the five measurements obtained.

A slight increase in adherence was detected in the Intervention Group after commencement of and during the intervention (from 55.93 to 56.63, and to 60.55), but this was not statistically significant in any of the periods (value of $p=0.77$ and 0.96 , respectively). The fall in adherence from 60.55 at the end of the intervention to 51.54 and to 47.06 at the first and second follow ups (90 and 120 days) was statistically significant with a value for $p=0.01$ and 0.005 , respectively. In the Control Group, the variation in adherence percentage between the second and fourth month (from 61.94 to 59.16 and to 59.26) did not reach statistical significance (values of $p=0.09$ and 0.48), and likewise at first and second follow ups (57.07 and 57.55) with values of $p=0.16$ and 0.08 , respectively.

Table 5 shows the proportion of patients with adherence of greater than or equal to 95% of doses taken over the period, by study month.

TABLE 5

The proportion of patients adherents (95% adherence or greater) ranged from 50.9% (first month) to 36.8% (second month) in the Intervention Group, and from 49% (first month) to 50.9% (second month) in the Control Group. The values for the second month were taken as the base measure of adherence for the groups prior to commencing the Intervention.

An increase in adherents (from 36.8% to 50% and 47.1%) was observed in the Intervention Group at the commencement of intervention which did not reach statistical significance in any of the periods (value of $p = 0.15$ and 0.73 , respectively). A fall in the proportion of adherents was seen at the end of the intervention from 47.1 to 50 and 35.4, at the first and second follow ups (90 and 120 days) but did not reach statistical significance (value of $p = 0.99$ and 0.09 , respectively). In the Control Group, the variation in adherence percentages between the second and fourth month (from 50.9 to 47.1 and to 44.0) did not reach statistical significance (values of $p = 0.77$ and 0.69), and likewise at first and second follow ups (45.8 and 44.7) with values of $p = 0.99$ for both.

Figure 2 shows the linear regression for the proportion of individuals with adherence of greater than or equal to 95% (95% Confidence Interval) at the commencement of the intervention and at 30, 60 and 90 days of follow up, by group (Intervention and Control).

With regard to the secondary outcome measurement, only 80 volunteers had viral load exams available at study end-point. We recalculated the initial viral load for these patients, yielded a result of 3.2573 Log in the Intervention Group and 3.2689 Log in the Control group. No statistically significant difference in final viral load values was found between the Intervention ($n=44$) and Control ($n=36$) Groups, 2.4390 ± 1.4611 Log vs. 2.3086 ± 1.3567 Log, respectively, $p=0.68$). Nevertheless, a slight decrease in viral load was observed between study baseline and endpoint in both groups (Intervention 3.2573 Log vs. 2.4390 Log, $p < 0.0001$; Control 3.2689 Log vs. 2.3086 Log, $p < 0.0001$).

The fall in viral load was greater in study participants compared to those who refused to take part in the study. The viral load at study end-point was 2.3803 Log in volunteers and 2.8536 Log in refusers, with a value of $p < 0.05$.

DISCUSSION

During the first pre-intervention visit, both groups presented relatively high adherence rates of 86% and 81.6% in the Intervention Group (IG) and Control Group (CG), respectively. These adherence levels may have been influenced by the Hawthorne effect.³⁵ We assume these levels are higher than adherence rates pre-entry to the study and may be ascribed to the use of the electronic device for the following reasons: these patients started on treatment around eight years earlier during the post-HAART era; under potent antiretroviral schemes, if initial adherence levels were indeed greater than 80% then viral loads should, according to recent studies, be undetectable; exceptions would be cases of viral resistance, lower potency therapeutic schemes, or those compromised by poor absorption of medications, conditions which are unlikely to apply to all patients. Adherence prior to the study (information not available) may have been lower given that the viral loads of these patients were detectable (study entry criteria). However, a fall in adherence rates was observed between the first and second month of use of the electronic device, congruent with the objective of the study to minimize device effects on adherence, prior to commencement of the intervention.

Adherence percentages according to doses taken and to time scheme prescribed, as well as the proportion of patients with adherence of greater than or equal to 95%, did not differ significantly between the Intervention and Controls Groups.

The evolution of proportion of patients with adherence greater than or equal to 95% during the intervention period and the first follow up period, showed increased adherence in the Intervention Group, and a tendency toward reduced adherence in the Control Group, although this did not reach statistical significance (Figure 2).

The decrease in adherence observed after the end of the intervention solely in the Intervention Group presented statistical significance, and lends weight to the hypothesis that this may have stemmed from the effects of the intervention. Akin to observations of other studies, the adherence levels did not persist after the intervention, tending to decline over time. This points to the need for focused periodical actions aimed at enhancing adherence, particularly among individuals who struggle to manage their treatment.^{36,37} To date, there is no evidence that low adherence can be remedied in a definitive manner.

Therefore, strategies to enhance adherence should be continued throughout the treatment period.³⁸

The increased care given to the patients during the study period, which led to increased visits to the service as well as differentiated attention provided to both groups, allied with measurements using electronic monitoring, may have contributed to increased adherence to the anti-retroviral therapy by all participants involved in this study. Other uncontrolled factors present in this study may have promoted a strong response in the Control Group, thereby minimizing any differences.³⁹

This is the second randomized controlled study to be conducted in Brazil aimed at assessing the effectiveness of an intervention in enhancing adherence to antiretroviral therapy in PLHIV. The first such study was held in the State of Bahia and used self-reports to measure adherence. Results also showed no effect of the intervention on adherence.³¹ The findings of these two Brazilian studies mirror those of the meta-review by van Dulmen et al. which analysed 38 systematic reviews and revealed that half of the interventions had no effect on adherence.⁴⁰

Upon commencing the intervention, the participants previously presented relatively high levels of adherence. The increases in adherence promoted by complex interventions, even the most effective of these interventions, proved to be limited.³⁸ Simoni et al., in a recent meta-analysis of randomized controlled trials which assessed the impact of stimulus interventions on adherence to antiretroviral therapy, noted a 1.5-fold likelihood of intervention participants attaining 95% adherence.²⁵

There is also the possibility that the adherence rates found may have been underestimated given that adherence measured using electronic monitoring devices have proved to be lower^{41,42} than those measured by other methods such as pill counts, self-reporting questionnaires and structured interviews applied by trained individuals.

Measurements of secondary outcomes also showed no effect when comparing viral load between intervention and control groups. However, the fall detected in both groups of 0.82 log in the Intervention Group and 0.96 log in the Control Group, between study baseline and end-point, reached statistical and possibility clinical significance, since falls of greater than 0.5 log correlate with lower risk of disease progression⁴³.

The decline in viral load observed may have stemmed from small increases in adherence among patients, in conjunction with the potency of the therapeutic scheme. Comparison of the evolution of viral load between the study participants and eligible individuals who refused to take part, showed decreases in both groups, albeit to a greater, statistically significant degree among participants of the clinical trial. This finding suggests that participation in the study may have promoted an adherence-enhancing effect which in turn led to the differences in viral load detected between the two groups (participants of the study x refusals).

In spite of the excellence of the service, it is likely that the opportunities for engagement in the adherence-enhancing activities available may not have been sufficient to affect the patients struggling with their treatment. Although the assistance provided through the intervention did not prove sufficient to impact adherence levels, most likely due to lack of statistical power, we continue to believe that this population requires individualized attention. This group constitutes individuals who present significant psychosocial problems, evidenced by a prevalence of greater than 75% of common mental disorders, in addition to having serious social problems, gleaned from the life histories of these patients during the intervention. Qualitative analyses of the study data are currently underway and shall be the topic of future publications. Investing in the development of in-depth, individualized approaches, as well as in monitoring to support this patient group with adherence issues toward more effective solutions to tackle treatment problems, remains an ongoing challenge for health services.

Lastly, it is important to emphasize that one of the contributions of this study was demonstrating the viability of running pragmatic trials in health services by exploiting the potential of human resources and materials available, without introducing radical changes in the routines of professionals and patients.

LIMITS AND STRENGTHS

This study has several potential limitations. First, it was not possible to recruit the number of volunteers initially envisaged for the two groups. The low percentage of patients in use of antiretroviral therapy for more than six months and presenting detectable viral loads in the service (363 in $\pm$ 4000 patients undergoing treatment) gave a ratio of 1.80 eligible subjects for every volunteer

to be recruited, for a predicted sample of 200 individuals for allocation into the two groups. This situation can be attributed to the qualities of excellence of the institution, whose quality of care is recognized and justified by its nomination as a reference unit in the State for PLHIV care. The attributes of the service in terms of the team's experience in conducting research, coupled with the abundant and broad healthcare resources available, were important factors in carrying out this study. However, the eligible subjects who agreed to take part in the study may have had specific psychosocial characteristics which differ to those of individuals with adherence problems seen in the public health network in general. This may limit the generalizing of these results and of the proposed intervention.

The high number of refusals among eligible subjects resulted in a smaller than recommended sample, consequently reducing the statistical power of the study and the ability to generalize the results. The possibility of selection bias was rejected after comparison of the variables gender, age, schooling and viral load of participants, as well as refusers, did not substantiate this notion.

Concerning intervention frequency, apart from similar mean and medians, the time intervals between visits varied substantially. In the context of psychosocial intervention in which shorter intervals between return visits are assumed to be more beneficial for patients, this broad variation may have influenced the results. Unfortunately, the small sample size precluded any subgroup analysis.

This was a partial analysis in which we chose to apply a single method of measurement. Other authors^{44,45} have suggested that the use of a combination of methods can provide greater accuracy and a clearer picture of the adherence phenomenon.

The present study has several strengths. We sought to overcome some of the drawbacks of previous studies pointed out by other authors by running this study in a setting other than that of clinical efficacy trials.^{25,38} Therefore, this study was performed in a service which attends PLHIV and employed routine physical and human resources. The staff of the service were trained to perform the interventions. Both adherence and clinical outcomes were measured. Adherence was measured for up to two months after the end of the intervention in order to observe effect retention.

CONCLUSIONS

The reduced levels of viral load detected in both groups may have benefited the study participants because lower levels are associated with reduced mortality and disease progression.

The intervention did not lead to increased adherence among study participants. The slight increase in adherence to antiretroviral therapy evident in the Intervention Group could not be statistically verified, most likely due to insufficient statistical power to detect differences between groups.

We recommend that similar but, multicentric studies involving other less complex specialized services be conducted that recruit a greater number of volunteers and assess the effectiveness of the technology in a range of different care settings which more closely reflects the prevailing reality in the collective healthcare network of the State of São Paulo.

Acknowledgements

We would like to acknowledge the patients that participated in the research and, the health providers of the STI/AIDS Training and Reference Center, especially Anália Amorim, Analice de Oliveira and Karina Wolffenbüttel who conducted the intervention.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Saraceni V, da Cruz MM, Lauria L de M, Durovni B. Trends and characteristics of AIDS mortality in the Rio de Janeiro city after the introduction of highly active antiretroviral therapy. Braz Infect Dis. 2005 Jun;9(3):209-215.
- ² Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT. Mortality in the Highly Active Antiretroviral Therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006 Sep;43(1):27-34.
- ³ Lian YL, Heng BS, Nissapatorn V, Lee C. AIDS-defining illnesses: a comparison between before and after commencement of highly active antiretroviral therapy (HAART). Curr HIV Res. 2007 Sep;5(5):484-489.
- ⁴ Losina E, Yazdanpanah Y, Deuffic-Burban S, Wang B, Wolf LL, Messou E. The independent effect of highly active antiretroviral therapy on severe opportunistic disease incidence and mortality in HIV-infected adults in Côte d'Ivoire. Antivir Ther. 2007;12(4):543-551.
- ⁵ Panos G, Samonis G, Alexiou VG, Kavarnou GA, Charatsis G, Falagas ME. Mortality and morbidity of HIV infected patients receiving HAART: a cohort study. Curr HIV Res. 2008 May;6(3):257-260.
- ⁶ Marins JRP, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES, Barbosa AA, et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. AIDS. 2003;17:1675-1682. doi:10.1097/00002030-200307250-00012.
- ⁷ de Melo LS, Lacerda HR, Campelo E, Moraes E, Ximenes RA. Survival of AIDS patients and characteristics of those who died over eight years of highly antiretroviral therapy, at a referral in northeast Brazil. Braz Infect Dis. 2008 Aug;12(4):269-277.
- ⁸ Jelsma J, Maclean E, Hughes J, Tinise X, Darder M. An investigation into the health-related quality of life of individuals living with HIV who are receiving HAART. AIDS Care. 2005 Jul;17(5):579-588.
- ⁹ Bucciardini R, Fragola V, Massella M, Polizzi C, Mirra M, Goodall R. Health-related quality of life outcomes in HIV-infected patients starting different combination regimens in a randomized multinational trial: the INITIO-QoL substudy. AIDS Res Hum Retroviruses. 2007 Oct;23(10):1215-1222.
- ¹⁰ Acurcio Fde A, Puig-Junoy J, Bonolo Pde F, Braga Ceccato MG, Guimarães MD. Cost-effectiveness of initial adherence to antiretroviral therapy among HIV infected patients in Belo Horizonte, Brazil. Rev Esp Salud Publica. 2006 Jan-Feb;80(1):41-54.
- ¹¹ Goldie SJ, Paltiel AD, Weinstein MC, Losina E, Seage GR 3rd, Kimmel AD. Projecting the cost-effectiveness of adherence interventions in persons with human immunodeficiency virus infection. Am J Med. 2003 Dec 1;115(8):632-634.
- ¹² Munakata J, Benner JS, Becker S, Dezii CM, Hazard EH, Tierce JC. Clinical and economic outcomes of non-adherence to highly active antiretroviral therapy in patient with human immunodeficiency virus. Med Care. 2006 Oct;44(10):893-899.
- ¹³ Lamiraud K, Moatti JP. Economics implication of nonadherence to highly active antiretroviral treatment in HIV patients. Expert Opin Pharmacother. 2006 Feb;7(2):135-143.
- ¹⁴ Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J. A meta analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. BMJ. 2006 Jul 1;333(7557):15. Doi: 10.1136/bmj.58875.675486.55.
- ¹⁵ Whahl LM, Nowak MA. Adherence and drug resistance: predictions for therapy outcome. Proc. R. Soc Lond. 2000;267:835-843.

- ¹⁶ Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, et al. Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. AIDS 2000;14:357-366.
- ¹⁷ Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. Ann Intern Med. 2000; 133:21-30.
- ¹⁸ Bangsberg DR. Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression. Clin Infect Dis. 2006 Oct 1;43(7):939-941. Epub 2006 Aug 23
- ¹⁹ Nemes MIB, Beaudoin J, Conway S, et al. Evaluation of WHO's contribution to "3 by 5". World Health Organization, 2006. Available from: <http://www.who.int/hiv/topics/me/3by5evaluationreport.pdf> (Last accessed November 20, 2006)
- ²⁰ Bennett S, Chanfreau C. Approaches to rationing antiretroviral treatment: ethical and equity implications. Bull World Health Organ 2005; 83:541-547.
- ²¹ Mills EJ, Nachega JB, Bangsberg DR, et al. Adherence to HAART: A Systematic Review of Developed and Developing Nation Patient-Reported Barriers and Facilitators. PLoS Med 2006;3:e438.
- ²² World Health Organization. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action in developing countries. 2003. Available from: http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/lttherapies/en/index.html (Last accessed December 2, 2006).
- ²³ Rueda S, Park-Wyllie LY, Bayoumi AM et al. Patient support and education for promoting adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV/AIDS. Coch Database Syst Rev. 2006; 3: CD001442. Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD001442/pdf/fs.html> (Last accessed November 20, 2006)
- ²⁴ Amico KR, Harman JJ, Johnson BT. Efficacy of antiretroviral therapy adherence interventions - A research synthesis of trials, 1996 to 2004. JAIDS. 2006; 41:285-297
- ²⁵ Simoni JM, Pearson CR, Pantalone DW, et al. Efficacy of Interventions in Improving Highly Active Antiretroviral Therapy Adherence and HIV-1 RNA Viral Load: A Meta-Analytic Review of Randomized Controlled Trials. JAIDS. 2006; 43 (Suppl 1): S23-35
- ²⁶ Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/Aids. Diretrizes para o fortalecimento das ações de adesão ao tratamento para pessoas que vivem com HIV e Aids. Brasil. 2008. Available from: <http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7B570B40AB-A209-4465-AA27-70E4AF08CDA1%7D/Diretrizes%20adesao%202007.pdf>. (Last accessed February 19, 2009)
- ²⁷ Nemes, MIB; Carvalho, HB; Souza, MFM. Aniretroviral therapy adherence in Brazil. AIDS. 2004;(18):S15-S20 .
- ²⁸ CaracioloJMM, Helena ETS, Basso CR, Souza RA, Silva MH, Adão VM, Raposo MT, Nemes MIB Atividades para melhoria da adesão à TARV em serviços de saúde do SUS no Estado de São Paulo. Saude Soc. 2009 Jun;18(supl.2):79-83.
- ²⁹ Garcia R, Ponde M, Lima M, et al. Lack of effect of motivation on the adherence of HIV-positive/AIDS patients to antiretroviral treatment. Braz J Infect Dis. 2005; 9:494-9.
- ³⁰ Gupta N, Silva AC, Passos LN. The role of integrated home-based care in patient adherence to antiretroviral therapy. Rev Soc Bras Med Trop. 2005; 38:241-5.
- ³¹ Sampaio-Sa M, Page-Shafer K, Bangsberg DR, Evans J, Dourado ML, Teixeira C. 100% adherence study: Educational Workshops vs. Video Sessions to Improve Adherence Among ART-Naïve Patients in Salvador, Brazil. AIDS Beha.2008;12(1):54-62.

- ³² Ayres JR, França Jr-I, Calazans GJ, Saletti Filho HC. O conceito de vulnerabilidade e as práticas de saúde: novas perspectivas e desafios. In: Czeresnia D, Freitas CM (Orgs.). *Promoção da saúde: conceitos, reflexões e tendências*. Rio de Janeiro : Fiocruz, 2003. p. 117-139.
- ³³ Paiva V. Beyond magic solutions: prevention of HIV and Aids as process of Psychosocial Emancipation. *Saude para Debate*. 2003;27:192-203.
- ³⁴ Paiva V. Analysing sexual experiences through "scenes": a framework for the evaluation of sexuality education. *Sex Education*. 2005; 5(4):345-358.
- ³⁵ Ruddy K, Mayer E, Partridge A, Patient Adherence and Persistence with oral Anticancer Treatment. *Cancer J Clin*. 2009;59:56-66.
- ³⁶ Wagner GJ, Kanouse DE, Golinelli D, Miller LG, Daar ES, Witt MD. Cognitive-behavioral intervention to enhance adherence to antiretroviral therapy: a randomized controlled Trial (CCTG 578). *AIDS*. 2006;20:1295-1302.
- ³⁷ Johnson MO, Charlebois E, Morin SF, Remien RH, Chesney MA. Effects of a behavioral intervention on antiretroviral medication adherence among people living with HIV: the healthy living project randomized controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Dec 15; 46(5): 574 -580
- ³⁸ Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Ver*. 2008 April 16;(2): CD000011.
- ³⁹ Wohl AR, Garland WH, Valencia R et al A randomized trial of directly administered antiretroviral therapy and adherence case management intervention. *Clin Infect Dis*. 2006; 42:1619-1627.
- ⁴⁰ Van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L, Ridder D, Heerdink R, Bensing J. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC Health Services Research*. 2007;7:55. Dóí: 10.1186/1472-6963-7-55.
- ⁴¹ Paterson DL, Potoski B, Capitano B. Measurement of adherence to antiretroviral medications. *J Acquir Immune Defic Syndr*.2002;31:S103-S106.
- ⁴² Vriesendorp R, Cohen A, Kristanto P, Vrijens B, Rakesh P, Anand B. Adherence to HAART therapy measured by electronic monitoring in newly diagnosed HIV patients in Botswana. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:1115-1121.
- ⁴³ Murray JS, Elashoff MR, Iacono-Connors LC, Cvetkovich TA, Struble KA. The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. *AIDS*.1999; May 7;13(7):797-804.
- ⁴⁴ Grymonpre RE, Didur CD, Montgomery PR, Sitar DS. Pill count, self-report and pharmacy claims data to measure medication adherence in the elderly. *Ann Pharmacother*. 1998;32:749-754.
- ⁴⁵ Liu H, Gollin CE, Miller LG, Hays RD, Beck CK, Sanandajl S. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Ann Intern Med*.2001;134(10):968-977.

Address reprint request to:

Cáritas Relva Basso, M.D

STI/AIDS Training and Reference Center of São Paulo State

Rua Santa Cruz, 81 – Vila Mariana

CEP: 4112-000

São Paulo – SP

Phone: 55 21 11 50879889

E-mail: cr_basso@terra.com.br

Table 1 – Socio-demographic and epidemiological characteristics of participants at study baseline.

Variable	Intervention (n=64)	Control (n=57)	p value
Sex, n (%)			
Male	40 (62.5)	36(63.2)	0.94
Age (years) mean $\pm$ SD*	42.8 $\pm$ 7.7	42.9 $\pm$ 8.6	0.97
Schooling. n (%)			
Primary	29(45.3)	20(35.1)	0.67
Secondary	22(34.4)	25(43.9)	
Higher	13(20.3)	12(21.1)	
Time with HIV (months) mean $\pm$ SD	134.7 $\pm$ 63.8	144.1 $\pm$ 57.7	0.39
Time in use of ARV (months)** mean $\pm$ SD	99.8 $\pm$ 50.0	105.4 $\pm$ 44.2	0.52
Adverse reactions. n (%)			
Yes	28 (43.8)	29 (50.9)	0.43
Viral Load (Log) mean $\pm$ SD	3.4601 $\pm$ 1.1967	3.3046 $\pm$ 1.0944	0.47
Smoking n (%)	32 (50.0)	21 (36.8)	0.15
Drugs Use n (%)			
Alcohol Consumption			
Less then once a month	47 (74.6)	38 (66.7)	0.34
Less than once a week	4 (6.4)	2 (3.5)	
Weekly or more	12 (19.0)	17 (29.8%)	
Cannabis			
Less then once a month	57 (91.9)	44 (78.6)	0.08
Less than once a week	0 (0.0)	2 (3.5)	
Weekly or more	5 (8.1)	10 (17.9)	
Cocaine			
Less then once a month	62 (98.4)	50 (87.7)	0.06
Less than once a week	0 (0.0)	1 (1.8)	
Weekly or more	1 (1.6)	6 (10.5)	
Common mental disorders n (%)	48 (75.0)	45 (79.0)	0.61

*SD – Standard Deviation

**ARV – Antiretroviral Therapy

Table 2 – Time interval between meetings during the intervention

Meetings	Interval (in days)	
	Mean (standard deviation)	Median (1 st and 3 rd Quartiles)
Between first and second (n=49)	21.4 (14.0)	17 (14 and 21)
Between second and third (n=46)	21.1 (14.2)	17 (14 and 28)
Between third and fourth (n=44)	21.4 (16.0)	15 (14 and 22)

Table 3 – Adherence percentages for doses taken, from commencement of intervention, by group.

Adherence Month	Intervention $x \pm SD^*$	Control $x \pm SD$	p value
Commencement of intervention (n=57/51)	78.03 $\pm$ 29.92	77.45 $\pm$ 31.52	0.92
After 30 days (n=52/51)	81.48 $\pm$ 34.38	80.13 $\pm$ 28.40	0.83
After 60 days (n=51/50)	79.21 $\pm$ 31.49	79.06 $\pm$ 29.64	0.98
After 90 days (n=50/48)	76.99 $\pm$ 37.70	79.38 $\pm$ 31.25	0.73
After 120 days (n=48/47)	74.82 $\pm$ 32.97	76.26 $\pm$ 34.54	0.83

*SD – Standard Deviation

Table 4 – Adherence percentages for doses taken at prescribed time, from commencement of intervention, by group.

Adherence Month	Intervention x ± SD*	Control x ± SD	p value
Commencement of Intervention (n=57/51)	55.93 ± 30.61	61.9 ± 35.9	0.52
After 30 days (n=52/51)	56.63 ± 33.87	59.16 ± 34.18	0.88
After 60 days (n=51/50)	60.55 ± 32.51	59.29 ± 33.51	0.34
After 90 days (n=50/48)	51.54 ± 36.75	57.07 ± 35.20	0.68
After 120 days (n=48/47)	47.06 ± 34.24	57.55 ± 36.03	0.15

*SD – Standard Deviation

Table 5 – Proportion of patients with adherence percentages greater than or equal to 95%

Adherence	Intervention % (CI 95%)*	Control % (CI 95%)	p value
Commencement of Intervention (n=57/51)	36.8 (24.4 – 50.7)	50.9 (36.6 – 65.2)	0.14
After 30 days (n=52/51)	50.0 (35.8 – 64.2)	47.1 (32.9 – 61.5)	0.77
After 60 days (n=51/50)	47.1 (32.9 – 61.5)	44.0 (30.0 – 58.7)	0.76
After 90 days (n=50/48)	50.0 (35.5 – 64.5)	45.8 (31.4 – 60.8)	0.68
After 120 days (n=48/47)	35.4 (22.2 – 50.5)	44.7 (30.2 – 59.9)	0.36

*CI – Confidence Interval

Figure 1 – Flow diagram of patients' progress throughout the study

Figure 2 – Linear regression of proportion of patient's adherence greater than 95% by group (Intervention and Control)