



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM MEDICINA E SAÚDE**



**CAMILLE CARVALHO PEIXOTO CRUZ**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DISPENSAÇÃO MENSAL DE  
MEDICAMENTOS PELA FARMÁCIA E ADEÇÃO AO  
TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL.**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Salvador  
2014**

**CAMILLE CARVALHO PEIXOTO CRUZ**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DISPENSAÇÃO MENSAL DE  
MEDICAMENTOS PELA FARMÁCIA E ADESÃO AO  
TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Medicina e Saúde.

Professor: Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> Roberto Badaró.

Salvador  
2014

## FICHA CATALOGRÁFICA

C957 Cruz, Camille Carvalho Peixoto.

Associação entre dispensação mensal de medicamentos pela farmácia e adesão ao tratamento antirretroviral / Camille Carvalho Peixoto Cruz. – Salvador, 2014.

52 f.

Orientador: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Roberto José da Silva Badaró

Dissertação (Mestrado- Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde) Faculdade de Medicina. Universidade Federal da Bahia.

1. Farmácia. 2. Medicamentos. 3. Antirretrovirais. I. Universidade Federal da Bahia. II. Título.

CDU 615.12

## **COMISSÃO EXAMINADORA**

### **Membros Titulares**

Rosa Garcia Lima, Doutora em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia, Brasil.

Pablo de Moura Santos, Doutor em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia, Brasil.

### **Suplente/Orientador**

Roberto José da Silva Badaró, Professor Titular da Universidade de San Diego, California, Livre Docente da Unifesp. São Paulo

Dedico essa dissertação a Minha avó Antônia,  
por ser a maior estimuladora dos meus sonhos e projetos  
quando eles não passavam  
de deslumbres de uma criança falante.

## **AGRADECIMENTOS**

- Ao Dr. Roberto Badaró,

Agradeço toda dedicação, encorajamento e paciência nesse árduo processo de construção do conhecimento. É para mim um exemplo de ser humano que acredita no seu saber e que o utiliza para curar, aliviar o sofrimento das pessoas e mudar o mundo que o cerca.

- Ao MSc. Sóstenes Mistro,

Agradeço as muitas horas e muitos dias que dedicou a me ensinar e corrigir os meus erros. É inenarrável o quanto sou grata por me lembrar, quase diariamente, de onde sou capaz de chegar se acreditar em Deus e em mim.

- Ao Dr. Maurício Cardeal,

Agradeço a dedicação e empenho nas análises estatísticas dos dados.

- Aos professores do PPGMS,

Agradeço a cada um dos professores a generosidade de dividir seus conhecimentos conosco.

- Aos colegas do curso do PPGMS,

Agradeço aos meus colegas Marcus Vinicius de Brito Santana, Jorge Eduardo Tavares e Leonardo Kister de Toledo que fizeram desses anos de mestrado mais do que um tempo de enriquecimento científico, os transformaram em enriquecimento pessoal e eterno.

- Aos meus amigos,

Agradeço em especial à Bartyra Leite e Alyson Brandão o suporte tão necessário e as palavras de estímulo sempre providenciais que me faziam retomar rapidamente ao entusiasmo inicial.

Agradeço às estudantes de farmácia Jéssica Nery, Bárbara Saldanha e Lígia Miranda a dedicação a este trabalho.

Agradeço à Zuinara Maia o apoio, pelas direções claras e objetivas. Essa tem alma de professora.

- Ao serviço de Assistência Farmacêutica,

Agradeço ao Dr Pablo Moura, que ao coordenar o serviço de assistência farmacêutica foi compreensivo e sempre pronto para contribuir com a execução desse estudo.

Agradeço a cada um dos meus colegas e os encorajo a sentirem-se vitoriosos juntamente comigo.

- Aos funcionários do PPGMS,

Agradeço a Fernanda, Geraldo e Osvaldo o trabalho comprometido e de excelência.

\*

À minha família

Agradeço por acreditarem em mim desde o principio. Agradeço ao meu pai e a minha mãe por me amarem tão intensamente e por me ensinarem que o impossível é só uma questão de opinião. Aos meus irmãos por nunca pensarem pouco a meu respeito. Perto deles acredito que posso ir muito além. Agradeço a todos os meus familiares. Sinto-me privilegiada por fazer parte de uma família que enxerga o sucesso de uma parte como sendo do todo.

\*

A Deus

Agradeço a Deus por me amar infinitamente e enviar Jesus para me reconciliar com Ele e me fazer Filha. Obrigada porque toda sabedoria habita em Ti e tudo foi criado por intermédio de Tuas mãos.

Tudo foi concedido por Ti.

“... Cristo, Em quem estão escondidos todos os tesouros da sabedoria e da *ciência.*”

Colossenses 2:2-3



## ÍNDICE DE TABELAS: E FIGURAS

### ÍNDICE DE TABELAS:

Tabela 1- Características dos artigos avaliados.....	27
Tabela 1 (Artigo original) - Characteristics of the HIV infected patients on ARV therapy.....	47

### ÍNDICE DE FIGURAS:

Figura 1- Number of times with undetectable VL versus days failure to pick the ARV drugs from the pharmacy .....	48
Figura 2- Median density of delayed measured by the rate of delayed.....	49

## SUMÁRIO

1 - RESUMO EM INGLÊS E PORTUGUÊS .....	11
2- INTRODUÇÃO .....	13
3- OBJETIVOS .....	14
PRINCIPAL: .....	14
SECUNDÁRIOS:.....	14
4- METODOLOGIA .....	15
DESENHO DE ESTUDO .....	15
HIPÓTESE .....	15
POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA.....	15
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	15
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	16
ASPECTOS ÉTICOS .....	16
COLETA DE DADOS .....	16
PROCESSAMENTO DOS DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	16
5- ARTIGO DE REVISÃO DE LITERATURA .....	17
INTRODUÇÃO .....	17
METODOLOGIA.....	19
RESULTADO .....	19
DISCUSSÃO .....	20
CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	26
APÊNDICE I .....	27
REFERÊNCIA .....	30
7- ARTIGO .....	34
8- CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES .....	50
9- PERSPECTIVAS DE ESTUDOS .....	50
10- ANEXOS .....	51

## 1 - RESUMO

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é uma doença que afeta pessoas em todos os continentes e das mais diversas classes econômicas e sociais. Existe um número crescente de pessoas em uso de terapia antirretroviral (TARV) ao redor do mundo. A adesão aos medicamentos antirretrovirais é um componente crítico tanto no tratamento quanto na prevenção da retransmissão, uma vez que há necessidade de altas taxas de adesão para a obtenção de supressão virológica. O uso dos registros de dispensação da farmácia é uma ferramenta simples e efetiva para mensurar a adesão ao tratamento. Objetivo: Determinar a associação entre a adesão aos antirretrovirais (ARV'S) mensurada através do registro de dispensação da farmácia e a resposta virológica e imunológica em indivíduos vivendo com HIV atendidos na farmácia ambulatorial de um hospital universitário. Resultados: A taxa de adesão média observada no grupo estudado foi de 84%. Foi identificada correlação linear positiva entre a taxa de adesão avaliada *versus* presença de carga viral indetectável e aumento da contagem de células CD4 ( $r = 0,407$  e  $r = 0,237$ , respectivamente). Taxas elevadas de adesão apresentaram uma correlação positiva com maior tempo de tratamento ( $r = 0,201$ ). Conclusão: A mensuração da adesão através dos registros de dispensação da farmácia se mostrou como uma ferramenta simples e útil na detecção precoce dos pacientes que necessitam de um melhor trabalho direcionado à trilogia da adesão, antes da modificação do regime de medicamentos, independentemente da causa da falha do tratamento.

## ABSTRACT

HIV infection that affects people in different social and economic classes at all continents. The number of people under antiretroviral therapy around the world has been increased. Adherence to antiretroviral therapy is a critical component of both treatment and retransmission prevention, since there is need for high rates of adherence to achieve virologic suppression. The use of pharmacy dispensing records has been shown as a simple and effective tool to measurement of treatment adherence. Objective: To determine the association between adherence to antiretroviral, measured by the pharmacy dispensing records, and virological and immunological response in individuals living with HIV followed at a outpatient pharmacy in a brazilian university hospital. Results: The mean of adherence rate observed in the study group was 84%. We have identified a positive linear correlation between rate of adherence assessed versus presence of undetectable viral load and increased CD4 cells count ( $r = 0.407$  and  $r = 0.237$ , respectively). High adherence rates showed a positive correlation with lengthies treatment ( $r = 0.201$ ). Conclusion: The adherence measurement using pharmacy dispensing records proved to be a simple and useful tool in early detection of patients who need efforts focused on the adherence trilogy, before modification of drug regimen, regardless the cause of treatment failure.

## 2- INTRODUÇÃO

A infecção pelo HIV é uma doença que afeta pessoas em todos os continentes e das mais diversas classes econômicas e sociais. O combate à infecção ganhou como grande aliado na década de 80 os medicamentos antirretrovirais. Inicialmente o tratamento consistia no uso da zidovudina em altas doses e múltiplas vezes ao dia. A consequência era uma grande frequência de efeitos tóxicos e descontinuação do tratamento, bem como o surgimento de resistência do Vírus ao medicamento.

O tratamento para o controle do HIV evoluiu, como consequência surgiu na década de 90 a terapia altamente efetiva (HAART), que consiste na combinação de múltiplos medicamentos com mecanismos de ações diferentes. A HAART trouxe novas perspectivas ao indivíduo vivendo com HIV e promoveu redução na mortalidade e morbidade relacionadas com a infecção.

Existe um número crescente de pessoas em uso de terapia antirretroviral ao redor do mundo. Essas pessoas utilizarão os esquemas de terapia antirretroviral por toda sua vida. A adesão aos medicamentos antirretrovirais tem se tornado um componente crítico no desfecho quanto ao tratamento e à prevenção, pois altas taxas de adesão são necessárias para alcançar a supressão virológica,

Adesão é normalmente descrita como a capacidade de um indivíduo de tomar corretamente os medicamentos prescritos pelo médico. Adesão ao tratamento é uma condição difícil de ser obtida, uma vez que envolve muitos aspectos da vida do indivíduo, dos seus familiares, do serviço de saúde, da equipe de saúde que o assiste, entre outros fatores. Os tratamentos crônicos têm como característica a perda da continuidade da adesão com o passar do tempo.

Existem diversos métodos para mensurar a adesão à terapia. No entanto, não há um método preconizado como padrão ouro. Esses podem ser classificados como diretos e indiretos. Os métodos diretos envolvem mensuração do nível de fármaco ou metabolito no sangue. Os métodos indiretos envolvem questionário de autorelato, contagem de comprimidos, monitorização eletrônica de medicamentos, diário do paciente e registro de dispensação de medicamentos da farmácia.

A mensuração da adesão através dos registros de dispensação da farmácia tem sido utilizada em diversos serviços, e avaliadas em muitos estudos por ser um método simples, acessível, confiável e barato quando comparado com os outros métodos. O uso de mais de uma estratégia para mensurar a adesão é uma conduta recomendada.

A mensuração da adesão através dos registros de farmácia é realizada através de fórmulas matemáticas que envolvem o intervalo entre as dispensações dos medicamentos. Os cálculos matemáticos utilizados para mensuração da adesão podem variar de acordo com estudo, e essa variação pode comprometer a análise dos resultados dos estudos quando estes são comparados.

Uma rotina de monitorização da adesão ao tratamento que seja custo-efetiva é necessária para identificar os pacientes que apresentam risco de desfecho pobre e que se beneficiariam com estratégias para auxiliar na adesão.

Os dados fornecidos pela mensuração da adesão através do registro da farmácia são uteis para avaliar aqueles pacientes com propensão do desenvolvimento de falha terapêutica com consequente progressão da doença por ausência de resposta virológica e imunológica. Além disso, é um método de simples aplicação, baixo custo e pode ser facilmente incorporada na rotina de um serviço de referência em atendimento de pacientes vivendo com HIV.

### **3- OBJETIVOS**

#### **PRINCIPAL:**

Mensurar a adesão aos antirretrovirais através do registro de dispensação da farmácia e relacionar com Carga Viral e Célula CD4.

#### **SECUNDÁRIOS:**

- Correlacionar os dados de registro de dispensação dos ARV's com a medida da carga viral;
- Correlacionar os dados de dispensação dos ARV's com a contagem de Células CD4;

- Calcular a taxa de adesão a TARV através dos dados dos intervalos entre as dispensações dos medicamentos.

#### **4- METODOLOGIA**

##### **DESENHO DE ESTUDO**

Coorte retrospectiva para avaliação da adesão à TARV em pacientes acompanhados no serviço ambulatorial do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Salvador, Bahia, Brasil.

##### **HIPÓTESE**

Foi estudada a hipótese de que a mensuração da adesão realizada através da mensuração dos registros de dispensação da farmácia caracterizaria um bom preditor de resposta imunológica e virológica.

##### **POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA**

Pacientes atendidos na farmácia ambulatorial do Ambulatório Magalhães Neto situado no Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos. A farmácia ambulatorial caracteriza-se como um importante centro de referência para pacientes com HIV na cidade de Salvador, região metropolitana e outras cidades do interior da Bahia.

##### **CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

- Infecção pelo HIV documentada através do registro de contagem de Carga Viral e Células CD4;
- Registro na farmácia de início de uso de ARV no período de 1998 até 2010.

## **CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

- Pacientes que não possuam dados de registro de dispensação na farmácia (pelo menos 2 registros) durante o período do estudo;
- Pacientes que não possuam dados de registro de carga viral e contagem de CD4 (pelo menos 2 registros) durante o período do estudo.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Esse estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal da Bahia, Brasil (CAAE) nº 106/2011. Foram garantidos o sigilo e a confidencialidade dos dados obtidos.

## **COLETA DE DADOS**

A coleta de dados referente aos dados coletados laboratoriais foi realizada através do sistema informatizado do Hospital onde ficam registrados todos os resultados de exames. A coleta de dados referente aos dados demográficos e a dispensação dos antirretrovirais foi realizada através dos registros dos pacientes que ficam arquivados na farmácia ambulatorial.

## **PROCESSAMENTO DOS DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Os dados foram tabulados e analisados no pacote estatístico SPSS® 20.0. Foram realizadas análises de frequência simples e relativa para descrição geral dos dados e as medidas de associação entre as variáveis foram obtidas através do coeficiente de correlação linear de Spearman. A fim de explorar a distribuição da amostra, foi realizada uma estimativa da função de densidade através do método Kernel, realizada no pacote estatístico R 2.11.1.



## 5- ARTIGO DE REVISÃO DE LITERATURA

### **Mensuração da Adesão através dos registros de dispensação da farmácia.**

Camille Carvalho Peixoto Cruz<sup>1</sup> MPH, Sóstenes Mistro<sup>2</sup>, MPH, e Roberto Badaro<sup>1</sup> MD; PhD

- 1- Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Brasil.
- 2- Instituto Multidisciplinar de Saúde, Universidade Federal da Bahia, Brasil.

**Palavra chaves: ADESÃO , REGISTRO, FARMÁCIA.**

### **INTRODUÇÃO**

Nos últimos anos muito tem sido estudado sobre o controle da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e é cada vez mais claro que a introdução da terapia antirretroviral de alta potência (HAART) modificou o curso natural da doença e propiciou a redução da mortalidade e morbidade relacionadas ao HIV.

No entanto o acesso aos medicamentos não deve ser o principal foco quando o desfecho a ser observado é supressão viral e a melhora da imunidade celular. O foco principal deve ser a adesão ao tratamento prescrito.

A adesão ao tratamento é crítica para o sucesso do tratamento do HIV e tem sido monitorada desde o tempo de Hipócrates, quando os efeitos de várias porções tinham registros com anotações descrevendo se o paciente tinha ou não utilizado (GROSSBERG; GROSS, 2007). .

A adesão à terapia medicamentosa pode ser definida como a extensão que os pacientes utilizam seus medicamentos da maneira orientada pelo seu provedor de cuidado (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005).

As taxas de adesão são tipicamente altas entre pacientes com condições agudas quando comparados com aqueles com condições crônicas. A adesão de pacientes em condições crônicas é decepcionantemente baixa e cai mais dramaticamente depois de seis meses desde o início da terapia (LACKEVICIUS; MANDANI, 2002).

Alguns estudos consideram a taxa de adesão de 80% como sendo aceitável, embora outros considerem taxas maiores que 95% obrigatória para garantir uma adesão adequada, particularmente entre os pacientes apresentando condições graves como infecção pelo HIV (BISSON et al, 2008).

A adesão ao tratamento é uma característica crítica não apenas para o sucesso do tratamento do HIV como para diversas outras doenças. No entanto, vários estudos descrevem que o acontecimento de falha na adesão do regime prescrito resulta em baixos níveis séricos de fármaco que podem rapidamente tornar a combinação de medicamentos não efetiva devido à rápida e irreversível seleção da variação genética com diminuição da susceptibilidade aos medicamentos (HAUBRICH et al, 1999).

Estudos têm mostrado que aqueles pacientes com pobre adesão à terapia (definida como aproximadamente 70% de adesão nos registros de dispensação da farmácia) apresentam cinco vezes mais chance de ter progressão da doença (KITAHATA et al, 2004).

O impacto da pobre adesão é intensificado pelo fato de que variantes que apresentam resistência a uma droga frequentemente fazem resistência cruzada com outras drogas da mesma classe (TISDALE et al, 1995)

A capacidade dos pacientes para acompanhar os planos de tratamento da melhor forma possível é frequentemente comprometida por mais do que uma barreira, geralmente relacionados a diferentes aspectos do problema (SABATE, 2003).

As recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados preconizado pelo Ministério da saúde do Brasil refere que a decisão do médico em relação ao esquema antirretroviral inicial deve considerar alguns fatores, sendo que o primeiro deles a ser descrito é o potencial de adesão ao regime prescrito (BRASIL, 2008). Essa orientação do Ministério da saúde é respaldada por resultados de diversos estudos que mostram a relação direta entre adesão à terapia e progressão desfavorável da doença (TOWNSEND et al, 2007).

O objetivo dessa revisão foi analisar o papel da mensuração da adesão através dos registros de dispensação da farmácia, os diferentes cálculos de adesão através desse método, verificar a correlação entre as taxas de adesão e a supressão virológica e melhora da imunidade celular (aumento de células T CD4).

## **METODOLOGIA**

Essa revisão considerou os estudos que mensuraram a adesão através dos registros de dispensação da farmácia. Os estudos com outros tipos de mensuração de adesão foram usadas apenas para comparação das taxas de adesão.

As seguintes palavras chaves foram utilizadas “*adherence*”, “*refill*” “*pharmacy*”, “*load viral*”, “*HIV*”, “*antiretroviral*”. A ordem de utilização das palavras chaves foi adaptada á base de dados utilizada.

A busca foi realizada sem limite de data, nas bases de dados Medline e Scopus, bem como a pesquisa em sítios de busca como Google. As referências de todos os artigos resgatados também foram revisadas.

## **RESULTADO**

Foram selecionados 22 artigos, dentre estes 9 foram excluídos por não se relacionarem diretamente com dispensação de medicamentos e a adesão terapia antirretroviral. Os artigos selecionados foram descritos em uma tabela (Apêndice 1).

## DISCUSSÃO

Existem métodos diretos (Terapia diretamente observada e mensuração de nível sérico) e indiretos (Questionário de autorrelato de adesão, contagem de comprimidos, registro de dispensação da farmácia, e monitores eletrônicos de medicamentos). Os métodos para mensurar a adesão são efetivos, e frequentemente apresentam boa acurácia. No entanto, é recomendado utilizar mais que um método para garantir a detecção de falha com mais segurança (HUGEN et al, 2002).

Os registros de dispensação da farmácia têm sido usados para avaliar a adesão para uma variedade de terapias medicamentosas. A maior vantagem dos registros de dispensação da farmácia é a natureza objetiva dos dados. Ao contrário do autorrelato da adesão, não depende da memória dos pacientes. Existem maneiras diferentes de calcular a adesão através dos registros de dispensação da farmácia.

Um estudo observacional realizado em 2004 na Pensilvânia-EUA comparou as taxas de adesão mensuradas através do autorrelato e o registro de dispensação da farmácia. A fórmula para calcular a adesão utilizada nesse estudo foi:  $\text{Adesão} = \frac{\text{pílulas dispensadas}}{\text{pílulas prescritas por dia} / \text{dias entre a dispensação}} \times 100 \%$ .

Os achados do referido estudo mostraram que a mensuração de adesão através dos registros de dispensação da farmácia apresentou uma associação mais significativa quanto à supressão virológica do que o autorrelato. Em indivíduos com valores de carga viral (CV)  $\geq 49.000$  c/ml a cada 10% de aumento na adesão mensurada através dos registros de farmácia houve redução de 0,27 log c/ml na carga viral (95% IC 0,11-0,42). Com relação à mensuração da adesão através do autorrelato não foi observada uma mudança estatisticamente significativa nos valores de carga viral em qualquer subgrupo.

Nesse estudo o autorrelato é menos sensível para pobre adesão do que registros de dispensação da farmácia. Uma limitação desse estudo foi inclusão de indivíduos em uso do esquema antirretroviral iniciados em tempos diferentes (GROSSBERG; ZHANG; GROSS, 2004).

O mesmo grupo de pesquisadores publicaram em 2005 um estudo que conduziu uma coorte retrospectiva com 110 indivíduos vivendo com HIV em

uso do esquema antirretroviral  $\geq 3$  meses. O principal defecho observado foi mensuração da adesão através dos registros de dispensação da farmácia durante 3 meses de tratamento imediatamente antes do início do estudo. A adesão através do registro de dispensação da farmácia foi calculada pela fórmula: Adesão = (Nº de comprimidos dispensados/nº comprimidos prescritos/dias entre as dispensações) X 100.

A média de adesão através do registro de dispensação na farmácia foi de 80% (Intervalo interquartil, 69 – 99%), enquanto o grupo de pacientes que obtinham medicamentos através do programa de organização dos comprimidos realizada pelo farmacêutico apresentou 99% de adesão [Intervalo interquartil, 97 – 100%), $p=0,003$ ].

A maior limitação do estudo é o fato de mensurar os fatores confundidores que explicam os achados. Os pacientes não foram aleatoriamente alocados nos grupos (GROSS; ZHANG; GROSSBERG, 2005).

Um estudo publicado em 2007 que utilizou os registros de dispensação da farmácia como instrumento para mensuração da adesão mostrou que ITRNN apresenta altas taxas de supressão virológica mesmo com modestos níveis de adesão. Suportando que os ITRNN são melhores – quanto a lapsos de adesão – do que os IP (NACHEGA et al, 2007).

Um estudo observacional retrospectivo realizado no Brasil comparou as frequências de adesão em dois hospitais no Rio de Janeiro. Eles utilizaram os registros de dispensação como instrumento para mensurar a adesão. O objetivo desse estudo foi apenas conhecer a frequência de adesão dos indivíduos, portanto não houve correlação com a carga viral ou contagem de células CD4.

Esse estudo identificou que 333 indivíduos (78,9%) tiveram atraso na sua retirada de medicamentos por 1 ou mais dias. A média do número de dias que os pacientes atrasaram a retirada dos medicamentos foi 24 dias. Em um dos hospitais o atraso na retirada dos medicamentos foi associada ao uso de 2 Inibidores de protease(IP) + 2 Inibidores de transcriptase reversa nucleosídeo (ITRNN). O uso de 2 IP + 3 outros medicamentos ARV está associada com alta prevalência de reações adversas ao medicamento (RAM). RAM tem sido associada como o fator que mais contribui para não adesão. A contagem de

CD4 menor que 200 cel/mm<sup>3</sup> mostrou estar associada a não adesão (SEGUY et al, 2007).

Um estudo retrospectivo publicado em 2007 nos Estados Unidos, tinha o objetivo de determinar a associação entre taxas de adesão mensurada através dos registros de dispensação na farmácia, e a resposta de CD4 e carga viral em pacientes com HIV. Foram avaliados 58 indivíduos. A fórmula para o cálculo de adesão através do registro de dispensação da farmácia foi: Adesão= nº de dias para qual o medicamento foi dispensado/ intervalo entre as dispensações (em dias) X 100. A média geral de adesão encontrada foi de 84%. A correlação entre carga viral e taxas de adesão sobre o precedente de 6 meses não foi significativa (R=0,10). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre o número de comprimidos (> 6 ou <6) e as taxas de adesão. Dentre as limitações do estudo está o próprio método de mensuração da adesão (registro de dispensação da farmácia). Esse método assume que os medicamentos dispensados foram realmente usados pelos pacientes, o que na realidade não pode ser garantido. Outro potencial viés foi a amostra pequena (58 pacientes), e a curta duração do estudo (6 meses) (TOWSEND et al, 2007).

Em 2008 foi publicada uma coorte prospectiva que incluiu 1,982 indivíduos vivendo com HIV na África, em uso de ARV da classe dos inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeo. O objetivo desse trabalho foi determinar a acurácia da mensuração de adesão realizada através do registro de dispensação da farmácia para prever e detectar falha virológica e comparar a acurácia entre monitorização da adesão e monitorização da mudança da contagem de CD4.

O principal desfecho mensurado foi falha virológica, definida como carga viral > 1,000 cópias/ml no início da avaliação ou 6 a 12 meses após iniciar a TARV e após uma prévia mensuração indetectável de carga viral (<400 cópias/ml). O cálculo matemático utilizado para mensurar adesão foi: Adesão= Número de meses nos quais os ARV's foram dispensados durante o tempo do estudo/ Número de meses entre o início e fim do estudo que o paciente deveria ter recebido os ARV's X 100.

O trabalho referido demonstrou que adesão ao tratamento menor que 90% está associada à falha virológica. Níveis de adesão, estimado pela frequência

de dispensação realizada pela farmácia pode ser tão preciso quanto CD4 para prever falha virológica entre pacientes recebendo TARV. A monitorização sistemática da dispensação da farmácia deve ser considerada como uma alternativa à contagem de CD4 para identificar os pacientes com alta probabilidade de falha virológica.

Detecção precoce de lapsos na adesão pode levar a intervenções quanto a adesão e evitar que ocorra troca da primeira linha de ARV's no primeiro ano. Enquanto a contagem de CD4 só identifica a falha virológica depois que ela ocorreu.

O estudo concluiu que principalmente nos países onde não há contagem de CD4 e carga viral, deve-se adotar a mensuração de adesão realizada através do registro de dispensação da farmácia para identificar os pacientes que necessitam de intervenções de adesão (BISSON et al, 2008).

Outro estudo retrospectivo realizado em 2008 na Califórnia avaliou 151 indivíduos em uso de TARV e realizou a mensuração da adesão através dos registros de dispensação da farmácia. O objetivo do referido estudo foi determinar o grau de adesão ao efavirenz necessário para manter a carga viral indetectável (CV < 400 cópias/ml).

A fórmula matemática utilizada para detectar a adesão foi: Adesão= (Quantidade de comprimidos dispensados/ comprimidos prescritos por dia/ dias entre as dispensações) X 100.

Foram realizadas 484 observações ao longo do tempo. A supressão viral foi mantida em mais de 80% das observações para taxas de adesão abaixo de 85-90%. Pacientes com adesão entre 75-80% apresentaram carga viral indetectável em 89% das observações. As taxas de supressão viral começaram a cair quando a adesão foi menor que 75%.

Do total de 403 observações com carga viral indetectável, 79% exibiam uma taxa de adesão de mais de 85%. O estudo referido conclui que os pacientes que perdiam uma dose de efavirenz por semana mantinham carga viral indetectável (SABERI et al, 2008).

Em 2010, foi publicado um estudo observacional que avaliou 201 pacientes que recebiam seus medicamentos em 132 farmácias diferentes. O objetivo desse estudo foi investigar o valor adicional de incluir as sobras no cálculo da adesão através do registro de dispensação da farmácia. A adesão foi calculada

através da fórmula: Adesão= medicamentos dispensados/ medicamentos prescritos por dia/ número de dias entre as dispensações.

A adesão foi calculada para cada medicamento do esquema. Os resultados desse estudo foram que 55% da amostra foram compostas por homens, média de idade de 43 anos, tempo médio de diagnóstico foi de 6,4 anos. A média de adesão foi 89% quando o cálculo excluiu as sobras de medicamentos e de 100% quando consideradas as sobras. Dentre as causas das sobras de medicamentos, 78% dos pacientes apresentavam sobras devido à troca do esquema antes de iniciar a terapia atual. O estudo referido não mostrou diferença estatisticamente significativa na predição de falha virológica entre os dois tipos de cálculos (com ou sem sobras). A principal limitação desse estudo foi a realização do registro da carga viral uma única vez, o qual impossibilitou a avaliação da diferença entre Blips e falha virológica (BOER et al, 2010).

Em 2011, foi publicado um estudo do tipo corte transversal retrospectivo, que avaliou 116 pacientes. Esse estudo associou dois métodos de mensuração de adesão, a contagem de comprimidos e os registros de dispensação na farmácia. O objetivo do estudo foi determinar se a combinação do registro de dispensação na farmácia e a contagem de comprimidos poderiam prever resposta imunológica e virológica através do aumento de CD4 e supressão da carga viral.

A adesão média foi de 95,9% quando mensurada através do registro de dispensação da farmácia e 96,4% para contagem de pílulas, logo a média de adesão geral foi de 96,2%. O cálculo de adesão realizado através do registro de farmácia não foi descrito no artigo. O ponto de corte da adesão foi 95%. Foram avaliados 116 pacientes, dentre eles 59,5% eram mulheres, o que o diferencia da população dos demais estudos onde a maioria são homens. Dentre os 116 pacientes, 85 (73,3%) apresentavam nível de adesão maior que 95%. Dentre os 85 pacientes, 74 (87,1%) alcançaram contagem de CD4 de pelo menos 200 cel/mm<sup>3</sup> e 75 (88,2%) alcançaram supressão viral (CV menor que 400 cópias/ml) dentro de seis meses de uso de ARV's. Isso indica uma associação positiva entre adesão, aumento na contagem de células CD4 e redução da carga viral.

Um melhor nível de educação não foi preditor de melhor adesão. Os indivíduos com atividade laboral apresentaram adesão ao tratamento superior



quando comparado ao grupo sem atividade laboral, mas a diferença não foi estatisticamente significativa ( $p= 0,099$ ). Houve relação entre frequência de encontros sobre adesão e o nível de adesão ( $p=0,001$ ). A principal causa de perda da dose foi o esquecimento (19%). As limitações desse estudo permeiam as limitações dos próprios métodos de mensuração da adesão. Quando a contagem de pílulas é usada assume-se que todos os comprimidos que não estão nos frascos foram utilizados pelo paciente, o que nem sempre é verdade. O uso do registro de dispensação da farmácia assume que o paciente utilizou todos os medicamentos dispensados naquele intervalo de tempo predeterminado, o que pode não ocorrer (NDUBUKA; EHLERS, 2011).

Um estudo observacional retrospectivo que tinha o objetivo de avaliar o desfecho virológico com o esquema antirretroviral composto por IP e inibidor de integrase (II). A mensuração da adesão foi avaliada através do registro de dispensação da farmácia. A fórmula utilizada para o cálculo da adesão não foi descrita. Foram avaliados 40 pacientes, porém os dados de registro da farmácia só foram avaliados para 34 pacientes. Os indivíduos que mantinham supressão virológica tinham uma média de adesão de 98,5% (IQR 91,1% - 100%), enquanto aqueles que apresentaram falha virológica tinham um nível de adesão 82% ( IQR 66,7% - 85,6%  $P < 0,01$ ). No referido estudo a média de tempo de tratamento dos indivíduos foi de 11 anos. A adesão à terapia foi principal preditor de resposta virológica (GADNER et al., 2011).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A habilidade para monitorar com acurácia as taxas de adesão à terapia antirretroviral e estabelecer maneiras de solucioná-lo é um problema de extrema importância.

Os registros de farmácia têm sido utilizados como um instrumento para mensurar a adesão à terapia antirretroviral. Os estudos apresentam dados importantes quanto à capacidade de diagnosticar as taxas de adesão e a relação direta com a resposta virológica e imunológica.

Algumas das vantagens desse método para mensuração da adesão é o baixo custo e a facilidade para coletar os dados, principalmente quando os registros da farmácia são informatizados. No Brasil, há uma vantagem quanto à coleta de dados de registro de dispensação na farmácia, pois cada paciente possui apenas um centro de referência onde recebe seus medicamentos gratuitamente.

Além disso, a coleta de dados não depende do autorrelato do paciente, que algumas vezes pode ser constrangedor e inconveniente, diminuindo assim, o viés de memória.

Os estudos apresentam diferentes fórmulas matemáticas para realizar o cálculo da adesão, e essa ausência de uniformidade pode provocar diferenças quanto ao resultado do valor da adesão o que compromete a comparação entre os estudos e, conseqüentemente, a interpretação dos dados.

Outro aspecto limitante no método é a inferência de que todos os medicamentos dispensados foram utilizados pelos pacientes, o que nem sempre ocorre na realidade.

A mensuração da adesão através dos registros de dispensação da farmácia tem se mostrado um instrumento útil e de fácil acesso na prática clínica para monitorização da terapia antirretroviral e predição de resposta virológica.

Esse método quando utilizado para realizar a mensuração da adesão auxilia na redução dos custos relacionados à terapia medicamentosa, principalmente aqueles relacionados a alterações subseqüentes dos esquemas antirretrovirais.

## APÊNDICE I

TABELA 1- Características dos estudos avaliados.

Pesquisador (Ano)	Desenho de Estudo	País	Fórmula para cálculo da adesão	Tamanho da amostra	Achados Principais
Hogg e cols (2002)	Prospectivo	Canadá	Adesão= número de meses medicamento dispensado/ número de meses do seguimento.	847	1-Dentre os 847 participantes com ao menos 1 ano de seguimento, 683 (80,6%) apresentaram adesão a TARV de $\geq 75\%$ , no primeiro ano. 2- Na análise univariada, aqueles que apresentaram adesão de $< 75\%$ no período de 12 meses apresentaram 4,83 vezes mais probabilidade de morrer que aqueles que apresentaram adesão a TARV $\geq 75\%$ .
Grossberg e cols (2004)	Coorte	EUA	Adesão = pílulas dispensadas/ pílulas prescritas por dia / dias entre a dispensação x 100 %.	110	1--A mensuração de adesão através dos registros de farmácia apresentou uma associação mais poderosa quanto à supressão virológica do que o auto relato. 2- Auto relato é menos sensível para pobre adesão do que registros de dispensação da farmácia.
Gross e cols (2005)	Coorte retrospectiva	EUA	Adesão = (Nº de comprimidos dispensados/nº comprimidos prescritos/ dias entre as dispensações) X 100.	110	1- A média de adesão através do registro de dispensação da farmácia foi de 80% (Intervalo interquartil , 69 – 99%), enquanto o grupo de pacientes que obtinham medicamentos através do programa de organização dos comprimidos realizada pelo farmacêutico apresentou 99% de adesão [Intervalo interquartil , 97 – 100%], $p=0,003$ ].
Nachega e cols (2007)	Coorte	África	Adesão= Número de meses em uso de HAART/ Numero total de meses completos em uso de HAART desde o início até a morte ou final do estudo X 100.	2821	1- Mais de 60% dos indivíduos no estudo com taxas de adesão 80% a 89% alcançaram supressão viral de 100%.

Seguy e cols (2007)	Coorte Retrospectiva	Brasil	Atraso na dispensação dos medicamentos (mais de um mês na sequência)	835	<p>1- Em um dos hospitais (NIPRH), Sessenta e nove pacientes (26%) tiveram atrasos na dispensação dos medicamentos, pelo menos 1 mês em 2001, enquanto no outro (IPEC) o atraso aconteceu com 140 (33%) pacientes (<math>p=0,052</math>).</p> <p>2- Atraso na dispensação dos antirretrovirais apresentou associação significativa com Médiana de células T CD4 200mm<sup>3</sup> versus 500mm<sup>3</sup> (ORA= 3,8, 95% IC)</p>
Townsend e cols (2007)	Retrospectivo	EUA	Adesão= n° de dias para qual o medicamento foi dispensado/ intervalo entre as dispensações (em dias) X 100	58	<p>1- A correlação entre carga viral e taxas de adesão sobre o precedente de 6 meses não foi significativa (<math>R=0,10</math>).</p> <p>2- Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre o número de comprimidos (&gt; 6 ou &lt;6) e as taxas de adesão.</p>
Bisson e cols (2008)	Coorte prospectiva	África	Adesão= Número de meses nos quais os ARV's foram dispensados durante o tempo do estudo/ Número de meses entre o início e fim do estudo que o paciente deveria ter recebido os ARV's X 100.	1982	<p>1- A adesão ao tratamento menor que 90% está associada à falha virológica.</p> <p>2- Níveis de adesão, estimado pela frequência de dispensação realizada pela farmácia pode ser tão preciso quanto CD4 para prever falha virológica entre pacientes recebendo TARV.</p>
Saberi e cols (2008)	Retrospectivo	EUA	Adesão= (Quantidade de comprimidos dispensados/ comprimidos prescritos por dia/ dias entre as dispensações) X 100.	151	<p>1- A supressão viral foi mantida em mais de 80% das observações para taxas de adesão abaixo de 85-90%.</p> <p>2- Pacientes com adesão entre 75-80% apresentaram carga viral indetectável em 89% das observações.</p>
Goldman e cols (2008)	Coorte prospectiva	África	Adesão= 100% - [(dias de atraso quanto a dispensação na farmácia- 3)/ dias em uso da TARV	913	<p>1- A carga viral detectável foi observada em 118 (22%) dos indivíduos que apresentam adesão ótima, 89 (29%) indivíduos que apresentaram adesão intermediária, e 31 (41%) dos indivíduos que apresentam adesão pobre (<math>p=0,0002</math>).</p>

Chi e cols (2009)	Coorte	África	Adesão= 100% - [(dias de atraso para ir a farmácia- 3)/ Total de dias na terapia].	27.115	1- Os indivíduos com < 80% de adesão apresentam um risco significativamente alto de morrer quando comparado com aqueles de outras categorias de adesão (log rank p=0.0001). 2- Atenuada resposta imunológica nos meses 18, 24, 30 e 36 quando comparados com aqueles que tem níveis de adesão maior.
Boer e cols (2010)	Coorte Prospectiva	Holanda	Adesão= medicamentos dispensados/ medicamentos prescritos por dia/ numero de dias entre as dispensações.	201	1- A média de adesão foi 89% quando o cálculo exclui as sobras de medicamentos e de 100% quando consideradas as sobras. 2- Não mostrou diferença estatisticamente significativa na predição de falha virológica entre os dois tipos de cálculos (com ou sem sobras)
Ndubuka e cols (2011)	Corte transversal retrospectivo	África	Não foi Descrito no artigo.	116	1- A adesão média foi 95,9% quando mensurada através do registro de dispensação da farmácia e 96,4% para contagem de pílulas. 2- Dentre os 116 pacientes, 85 (73,3%) apresentavam nível de adesão maior que 95%. Dentre os 85 pacientes, 75 (87,1%) alcançaram contagem de CD4 de pelo menos 200 cel/mm <sup>3</sup> e 75 (88,2%) alcançaram supressão viral ( C menor que 400 copias/ml) dentro de seis meses de uso de ARV's
Gadner e cols (2011)	Coorte retrospectivo	EUA	Não foi Descrito no artigo.	34	1- Os indivíduos que mantinham supressão virológica tinham uma média de adesão de 98,5% ( IQR 91,1% - 100%)

## REFERÊNCIA

- 1- BISSON, G.P.; GROSS, R.; BELLAMY, S. et al. Pharmacy refill adherence compared with CD4 count changes for monitoring HIV-infected adults on Antiretroviral therapy. *Plos medicine*. Vol5 (5).2008.
- 2- BOER, M. et al. Using Different Calculations of Pharmacy Refill Adherence to Predict Virological Failure Among HIV-Infected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 55: 635–640. 2010.
- 3- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para Terapia Antiretroviral em Adultos Infectados pelo HIV: 2008/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. 7a Ed.
- 4- CHESNEY, M. et al. Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: AACTG adherence instruments. *AIDS CARE*. 12(3): 255-66.2000.
- 5- CHI, B. H. CANTRELL, R.A. et al. Adherence to first-line antiretroviral therapy affects non-virologic outcomes among patients on treatment for more than 12 months in Lusaka, Zambia. *International Journal of Epidemiology*. 38:746–756. 2009.
- 6- COLOMBRINI, M. R. C.; LOPES, M.H.B.M.; FIGUEIREDO, R.M. Adesão à terapia antirretroviral para HIV/AIDS. *Ver. Esc. Enferm. USP*. 2006; 40(4):576-81.
- 7- GARDNER, E.M; MELENDEZ, A.G.; ASTIZ, M.; BRAY, K. Adherence and Preexisting Major Protease Inhibitor Resistance Mutations are Associated with Virologic Failure of a Dual-Class Antiretroviral Regimen with Inhibitors of HIV-1 Viral Protease and Integrase. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*. 11(1) 34-39. 2011.
- 8- GALVÃO, J. Access to antiretroviral drugs in Brazil. *The Lancet*. 2002.
- 9- GARCIA, R. SCHOOLEY, R.T., BADARO, R. An adherence trilogy is essential for long-Term HAART success. *The Brazilian Journal of Infectious Disease*. 7(5): 307-314. 2003.
- 10- GOLDMAN J.D., CANTRELL R.A. et al. Simple adherence assessments to predict virologic failure among HIV-infected adults with discordant immunologic and clinical responses to antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. Aug;24 (8):1031-5. 2008.
- 11- GROSS, R.; ZHANG, Y.; GROSSBERG, R. Medication refill logistics and refill adherence in HIV. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 14: 789–793. 2005.

- 12-GROSSBERG, R.; GROSS, R. Use of pharmacy refill Data as a Measure of Antiretroviral Adherence. *Current HIV/AIDS reports.* (4) 187-191.2007.
- 13- HAUDRICH, R.H.; LITTLE, S.J.; et al. The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. *AIDS.* (13)1099-1107. 1999.
- 14-HENDERSON, K.C.;HINDMAN, J.;JOHNSON, S.C.; VALUCK, R.J.; KISER, J.J. Assessing the Effectiveness of Pharmacy-Based Adherence Interventions on Antiretroviral Adherence in Persons with HIV. *AIDS PATIENT CARE and STDs* Volume 25, Number 4, 2011.
- 15-HOGG RS, HEATH K, BANGSBERG D, YIP B, PRESS N, O'SHAUGHNESSY MV, et al. Intermittent use of triple-combination therapy is predictive of mortality at baseline and after 1 year of follow-up. *AIDS.* 2002;16:1051-8.
- 16- HUGEN, P.W.H. et al. Assessment of adherence to HIV Protease Inhibitors: Comparasion and combination of various methods, including MEMS (Eletronic monitoring), patient and nurse report, and therapeutic drug monitoring. *JAIDS.* 30: 324-334. 2002.
- 17-ICKOVICS J.R, MEISLER A.W. Adherence in AIDS clinical trials: a framework for clinical research and clinical care. *J Clin Epidemiol* 1997;50:385-91.
- 18- LACKEVICIUS, C.A.; MANDANI, M.; TU, J.V. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA.* 288:462-7. 2002.
- 19-LOHSE, N. et al Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med.* 2007.
- 20- NACHEGA, J.B.; et al. Adherence to Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor–Based HIV Therapy and Virologic Outcomes. *Ann Intern Med.*146:564-573. 2007.
- 21- NDUBUKA, N.O.; EHLERS, V. J. Adult patients' adherence to anti-retroviral treatment: A survey correlating pharmacy refill records and pill counts with immunological and virological indices. *International Journal of Nursing Studies.* 48;1323–1329. 2011.
- 22-OSTERBEG, L.; BLASCHKE, T. Adherence to Medication. *The New England Journal of Medicine.* 353; 5. 2005.

- 23-PATERSON, D.L. et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Annals of internal medicine.* (133):23-30. 2000.
- 24- R. GROSS ; Y. ZHANG; R. GROSSBERG. Medication refill logistics and refill adherence in HIV. *Pharmacoepidemiology and drug safety.*14: 789–793. 2005
- 25-ROSSI, S.M.G., MALUF, E.C.P.; CARVALHO, D.S.; RIBEIRO, C.E.L.; BATTAGLIN, C.R.P. Impacto da terapia antiretroviral conforme diferentes consensos de tratamento da AIDS no Brasil. *VER. Panam. Salud Publica.* 32(2). 2012.
- 26- SABERI, P.; et al. Pharmacy-refill measure of adherence to efavirenz can predict maintenance of HIV viral suppression. *AIDS Care.* Vol. 20, No. 6, 741-745. 2008.
- 27-SABATE, E. Adherence to long-term therapy: evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2003.
- 28- SEGUY, N.; Diaz, T. et al. Evaluation of the consistency of refills for antiretroviral medications in two hospitals in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS Care,* 19(5): 617-625. 2007.
- 29- SHUTER J, SARLO J.A.; KANMAZ T.J.; RODE R.A.; ZINGMAN B. S. HIV-infected patients receiving lopinavir/ritonavir-based antiretroviral therapy achieve high rates of virologic suppression despite adherence rates less than 95%. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45:4–8.
- 30-SICILIANO S.; Luigina et al. Beneficios del tratamiento antiretroviral de alta eficacia en pacientes pediátricos con infección por VIH. *Arch Venez Puer Ped.* vol.74, n.3, pp. 105-111. 2011.
- 31-STONE, V. Strategies for optimizing adherence to highly active antiretroviral therapy: Lessons from research and clinical practice. *Clinical Infectious diseases.* (33): 865-72. 2001.
- 32-TISDALE M, MYERS RE, MASCHERA B, et al. Cross-resistance analysis of human immunodeficiency virus type 1 variants individually selected for resistance to five different protease inhibitors. *Antimicrob Agent Chemo ther.* 39:1704–1710. 2011.
- 33-TOWNSEND, M.U.; JACKSON, G.U.; SMITH, R.; WILSON, K. H. Association Between Pharmacy Medication Refill-Based Adherence Rates and CD4 Count and Viral-Load Responses: A Retrospective Analysis in Treatment-Experienced Adults with HIV. *Clinical Therapeutics.* (29):4. 2007.



34-VITTINGHOFF, E. et al. Combination antiretroviral therapy and recent declines in AIDS incidence and mortality. *Journal infections Diseases*. 179: 717-720.1999.

## 7- ARTIGO

### **Effectiveness of the Pharmacy Refill Record in Monitoring Adherence to Antiretroviral Therapy**

Camille Carvalho Peixoto Cruz<sup>1</sup> MPH, Sóstenes Mistro<sup>2</sup>, MPH, Carlos Mauricio Cardeal Mendes<sup>4</sup>, MD; PhD , Robert T. Schooley<sup>3</sup> and Roberto Badaro<sup>1</sup> MD; PhD

1- University Hospital Professor Edgard Santos, Federal University of Bahia, Brazil

2- Multidisciplinary Institute of Health, Federal University of Bahia, Brazil

3- Institute of Health Science, Federal University of Bahia, Brazil

4- Department of Medicine, University of California, San Diego, CA, USA

#### **Running Head Title: PHARMACY RECORD FOR ARV DRUG THERAPY**

Correspondence authors: Roberto Badaro,MD;PhD

Address: Hospital Prof. Edgard Santos

Rua Augusto Viana, s/n, Canela, CEP 40110-060, Salvador, Bahia, Brazil

Office Phone: (55 71) 3238-8043 / FAX: (55 71) 3283-8041

e-mail : [badaro@ufba.br](mailto:badaro@ufba.br) rbadaro884@gmail.com

Camille Carvalho Peixoto Cruz, MPH

Address: Hospital Prof. Edgard Santos

Rua Augusto Viana, s/n, Canela, CEP 40110-060, Salvador, Bahia, Brazil

Office Phone: (55 71) 3238-8086 / FAX: (55 71) 3283-8087

e-mail: [camillecpc@gmail.com](mailto:camillecpc@gmail.com)

Ethical approvals: This project was approved by the Hospital Institutional Ethic Research Committee under the number: 106/2011

Financial support: This project was supported by the Professor Edgard Santos University Hospital of the Federal University of Bahia, Brazil fund for the monitoring of hospital pharmacy activities

## ABSTRACT

Background: Ideal adherence to antiretroviral (ARV) therapy remains a big challenge in HIV therapeutics for many patients. Pharmacy records were examined for adherence rates using several methods. Method: We correlated the rate of adherence using pharmacy records as measured by the number of days during which refills were missed with HIV Viral load measurements. A frequency analysis and an examination of the association between the number of days missed to refill the drug from the pharmacy and plasma HIV RNA detectability was done using the linear Spearman's rank correlation coefficient. Results: A total of 170 HIV positive individuals were studied. The median of percentage adherence was 84%. There was a positive correlation between the adherence rate with undetectable VL and with increasing CD4 cell counts  $r=0.407$  and  $r=0.237$  in the spearman correlation, respectively. Increasing adherence correlated with increasing longevity in the cohort. ( $r=0.208$ .) The relationship between the adherence rate and failure to pick up ARVs using the pharmacy record was explored with delay cut off points of 15 and 100 days. The highest frequency of patients with undetectable VL concentrated below 20 days. The Kernel plot graphic analysis demonstrated that the majority of patients (80%) with undetectable VL concentrate in the range of 0 to 5 days delayed. Conclusion: We concluded that monitoring the failure to pick up ARV from the pharmacy could be an important and simple tool to identify patients requiring assessment of the adherence trilogy before modification of drug regimen, independently of the cause of treatment failure.

## INTRODUCTION

After 30 years of the HIV epidemic monitoring and maintaining adherence to antiretroviral (ARV) therapy remains a major challenge <sup>1</sup>. Adherence to ARV therapy has been assessed by a number of approaches ranging from patient self-reports to electronic devices. These include the Medication Event Monitoring System [MEMS]<sup>®</sup>, pharmacy records, pill counts, drug assays determination of surrogate markers or a combination of these measures <sup>2</sup>. Directly observed antiretroviral therapy (DOT) has been used for confined populations and in small communities where it is possible to observe the patient take each dose of medication <sup>3,4</sup>. Among these methods, the monitoring of pharmacy records is one of the simplest <sup>5</sup>.

On a global basis the majority of HIV patients are from developing countries in which government or international HIV drug treatment programs provide ARV treatment <sup>6-8</sup>. Most of these programs do not support sophisticated monitoring treatment adherence interventions <sup>9</sup>. Furthermore, the patient or a relative and /or a close friend are responsible for picking up drug refills on a monthly basis in many treatment centers. Thus, by looking pharmacy records and its correlation with HIV viral load (VL) detectability drug, adherence can be precisely evaluated <sup>10,11</sup>. Having a good record of the ARV drug retrieval and consistent maintenance of an undetectable viral load indicates a good adherence to ARV drug treatment. Most criticism to the monitoring of pharmacy records as a method of assessing adherence is related to the possibility that a patient can have accurately refilled his medications every month but not

necessarily be taking them<sup>12</sup>. Thus, a good pharmacy record may not indicate adherence to ARV drug treatment<sup>13,14</sup>.

On the other hand, a patient can have high VL with a well documented pharmacy adherence record and the reason for failure is not the adherence to the ARV treatment but rather development of HIV drug resistance<sup>15</sup>. Data are available documenting that missing the precise schedule of retrieving the medication does not necessarily predicts non-adherence<sup>11</sup>.

Pharmacy records have been examined for adherence rates by mathematical formulas that use refill intervals or counting of the number of dispensed pills over the period of the treatment<sup>16,17</sup>. Overall, drug failure is predicted when the rate of adherence falls between 80 to 90%<sup>10,13</sup>. But none precisely document the number of days missed and its correlation with viral load detectability. In this cohort study we documented the rate of adherence using the pharmacy record and correlated the number of days of missing refills with HIV plasma RNA measurements.

## **METHODS**

### *Study design*

This was a historical cohort study to evaluate the adherence to ARV treatment of patients followed at the AIDS clinical care ambulatory service of the University Hospital Professor Edgard Santos, Salvador, Bahia, Brazil.

### *Patient Selection*

A non-probabilistic selected sample of patients from the total number of patients registered into the pharmacy log responsible for delivery the ARV drug to all patients was obtained.

### *Adherence measurement methods*

The electronic pharmacy database that recorded whether prescriptions were picked up during the period of study was accessed and the adherence percentage was calculated using the following formula:

Adherence Percentage (AP):

$AP = \text{Number of months a patient picked up all prescribed ARV} / \text{number of months in the interval} \times 100.$

The rate of failing to pick up at least one antiretroviral prescription was calculated based on the formula below:

Failed Pick-up Rate: (FPR):

$FPR = \text{Number of delayed days to pick up the medication in the interval} / \text{Number of days in the interval} \times 100.$

### *Data collection*

During the period of 2007 to 2010 we selected a sample of HIV positive individuals under ARV treatment to collect the following information: Demographic data, CD4 cell counts, plasma HIV RNA measurements, dates when patients retrieved ARV drugs and who was responsible to pick up medications from the drug pharmacy.

### *Inclusion criteria*

Patients were included if they met the following characteristics: a) Documented HIV infection with HIV-1 RNA measurements and CD4 cells counts that were available in the Hospital record system b) registration at the

pharmacy to initiate the ARV treatment in the period of 1998-2010 c) age equal or greater than 18 years old.

#### *Exclusion criteria*

Patients were excluded for the following reasons: a) Lack of at least two documented measurements of the CD4 cell counts and viral load during the study period, b) if there was only one documented medication refill.

#### *Statistical analysis:*

Frequency analysis and association between the variables number of days missed to refill the drug from the pharmacy and detectability was done using the measure of the linear dependence between two variables  $X$  and  $Y$  in the Spearman's rank correlation coefficient. Kernel density estimation was used to smooth the data for the construction of the graphic made from this finite data sample<sup>18</sup>.

## **RESULTS**

A total of 170 HIV positive individuals fulfilled the selection criteria of the study. Table 1 shows the demographic data of the study population. The median percentage adherence for the patient cohort was 84%. There was a significant correlation between adherence rate with undetectable viral load and with increasing CD4 cell counts  $r = 0.407$  and  $r = 0.237$  in the spearman correlation, respectively. Also there was a significant correlation with the length of treatment and high rate of adherence  $r=0.208$  that persisted over the duration of time the patient was in the cohort.

The magnitude of adherence as measured by failure to pick up medications from the pharmacy was explored with cut off points of 15 and 100 days delayed. As shown in the upper left panel in figure 1 the Spearman correlation ( $r$ ) between the number of times patients had undetectable plasma RNA levels and the duration of the maximum pharmacy pick up delay was -0.38 when the analysis examined delay intervals of up to 400 days. In the upper right panel of the figure, the Spearman correlation was -0.34 when delays of up to 100 days were analyzed.

The highest frequencies of patients with undetectable VL were concentrated in those who had no delays greater than 20 days. The lower left panel demonstrates that the majority of patients (80%) with undetectable VL are those in whom pharmacy refill delays did not exceed 5 days.

A better demonstration of this correlation between days of delay to pick up the medication and viral load detectability is shown in the figure 2. The rate of delay was calculated using the ratio of number of delayed days / total number of days of patient participation in the cohort x 100. This Kernel plot graphic demonstrates that the density of patients with undetectable VL was concentrated in patients with delays of between 0 to 5 days.



## DISCUSSION

This cohort study of adherence to ARV treatment based on pharmacy records demonstrated that 80% of HIV infected patients with undetectable viral load do not delay picking up ARV drugs from the pharmacy for more than five days. On the other hand those that missed more than 20 days were correlated with detectable plasma HIV-1 RNA levels in follow up visits.

An important point addressed by this study was the value of calculation in adherence and its correlation with time –to-prescription –refill of the ARV from the pharmacy. Most published papers about adherence rates based on pharmacy records or self-report have analyzed the percentage of times refills are obtained from the pharmacy rather than the number of days of delay in retrieving medication. Those refilling medications at a rate higher than 85 % are more likely to experience viral suppression than those who report refill rates of less than 85% <sup>10,19-21</sup>.

Even though we have not compared refills rates with self-report,our results agreed with those of Grossberg et al <sup>19</sup> that showed refill rates above 85% are good predictors of adherence and perform better than self-report measure. In an observational cohort study among 1,982 of 4,984 Pharmacy refill of Antiretroviral drugs adherence assessments were as accurate as CD4 counts for detecting current virologic failure <sup>13</sup>.

As we have demonstrate here monitoring days of delay to refill drug from the pharmacy could potential predict virologic failure before it occurs. On the other hand, our study showed a significant correlation with the length of treatment and a high rate of adherence. This was different from what was reported by Gardner et al <sup>22</sup> in which a retrospective review demonstrated that

in patients on initial ARV regimens, adherence decreased over time and declined most rapidly in patients with the shortest regimens (4 to <16 months, -43% per year), followed by patients with intermediate regimen duration (16 to <28 months, -19% per year), and then patients with longer regimens ( $\geq$ 28 months, -5% per year).

Despite of the limitations of retrospective studies the authors did not explore risk factors associated with a loss of adherence over time. Another Brazilian study<sup>23</sup> agreed with the Gardner<sup>10</sup> report and also demonstrated that subsequent drug regimens for those that experiencing drug failure are associated with a loss of adherence over time and are clearly associated with the most common reported barriers to adherence to ARV treatment. In contrast, those with consistent undetectable plasma HIV RNA levels tend to have long durations of successful therapy.

It is unquestionable that monitoring viral load is essential for the early detection of ARV treatment failure. For those who are beginning their ARV treatment if viral load does not fall or become undetectable during the first three months after the initiation of therapy three possibilities should be considered: 1). failure of adherence, 2). acquisition of a drug resistant virus at the time of initial infection or 3). the selection of an inappropriate drug regimen. Inadequate adherence and preexisting major resistance mutations are associated with virologic failure<sup>10</sup>. ARV failure has also been reported despite high level of adherence due to a lack of durability of the drug regimen used by the patients<sup>12,24</sup>.

One limitation of our study is related to the type of adherence measurement we adopted. It is clear that pharmacy refill records cannot

assume that all dispensed drug is taken by the patient. Conversely, in locations in which drugs are available to individual patients from a single source, one can logically assume that if drugs are not picked up, they are not taken. Thus, missed pharmacy pick-ups may be a strong predictor of adherence failure. Once pharmacy refill data raise concerns about adherence to ARV treatment it is necessary to evaluate any number of factors that may be interfering with the patient's ability to refill their medication. These include lack of family support, living at a distance from the pharmacy, episode of illicit drug abuse, fear of disclosure or denial of HIV status, stigma, depression, forgetfulness, suspicions about ARV treatment, perceived unpleasant side-effects from ARV medications, decreased quality of life, overlap with work schedule and family responsibilities, apathy or high stress<sup>25</sup>.

In summary we have demonstrated that the magnitude of adherence as measured by the number of days patients are delayed in picking up ARV from the pharmacy could be an important and simple tool for the early detection of patients requiring adherence assessment interventions. In these patients an early assessment of the adherence trilogy could restore adherence before a modification of the drug regimen is required, independently of the cause of treatment failure.

## REFERENCES

1. Simoni JM, Chen WT, Huh D, et al. A preliminary randomized controlled trial of a nurse-delivered medication adherence intervention among HIV-positive outpatients initiating antiretroviral therapy in Beijing, China. *AIDS and behavior*. Jul 2011;15(5):919-929.
2. Enriquez M, McKinsey DS. Strategies to improve HIV treatment adherence in developed countries: clinical management at the individual level. *Hiv/Aids*. 2011;3:45-51.
3. Harwell JI, Flanigan TP, Mitty JA, et al. Directly observed antiretroviral therapy to reduce genital tract and plasma HIV-1 RNA in women with poor adherence. *Aids*. Sep 5 2003;17(13):1990-1993.
4. Macalino GE, Hogan JW, Mitty JA, et al. A randomized clinical trial of community-based directly observed therapy as an adherence intervention for HAART among substance users. *Aids*. Jul 11 2007;21(11):1473-1477.
5. McMahon JH, Jordan MR, Kelley K, et al. Pharmacy adherence measures to assess adherence to antiretroviral therapy: review of the literature and implications for treatment monitoring. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. Feb 15 2011;52(4):493-506.
6. Walensky RP, Ciaranello AL, Park JE, Freedberg KA. Cost-effectiveness of laboratory monitoring in sub-Saharan Africa: a review of the current literature. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. Jul 1 2010;51(1):85-92.
7. Venkatesh KK, Srikrishnan AK, Mayer KH, et al. Predictors of nonadherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected South Indians in clinical care: implications for developing adherence interventions in resource-limited settings. *AIDS patient care and STDs*. Dec 2010;24(12):795-803.
8. Mills EJ, Nachega JB, Buchan I, et al. Adherence to antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa and North America: a meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. Aug 9 2006;296(6):679-690.
9. Gutierrez EB, Sartori AM, Schmidt AL, et al. Measuring adherence to antiretroviral treatment: the role of pharmacy records of drug withdrawals. *AIDS and behavior*. Aug 2012;16(6):1482-1490.
10. Gardner EM, Melendez AG, Astiz M, Bray K. Adherence and preexisting major protease inhibitor resistance mutations are associated with

- virologic failure of a dual-class antiretroviral regimen with inhibitors of HIV-1 viral protease and integrase. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*. Jan-Feb 2012;11(1):34-39.
11. Saberi P, Caswell N, Amodio-Groton M, Alpert P. Pharmacy-refill measure of adherence to efavirenz can predict maintenance of HIV viral suppression. *AIDS care*. Jul 2008;20(6):741-745.
  12. Bisson GP, Rowh A, Weinstein R, Gaolathe T, Frank I, Gross R. Antiretroviral failure despite high levels of adherence: discordant adherence-response relationship in Botswana. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. Sep 1 2008;49(1):107-110.
  13. Bisson GP, Gross R, Bellamy S, et al. Pharmacy refill adherence compared with CD4 count changes for monitoring HIV-infected adults on antiretroviral therapy. *PLoS medicine*. May 20 2008;5(5):e109.
  14. Townsend ML, Jackson GL, Smith R, Wilson KH. Association between pharmacy medication refill-based adherence rates and cd4 count and viral-load responses: A retrospective analysis in treatment-experienced adults with HIV. *Clinical therapeutics*. Apr 2007;29(4):711-716.
  15. Little SJ, Holte S, Routy JP, et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *The New England journal of medicine*. Aug 8 2002;347(6):385-394.
  16. de Boer IM, Prins JM, Sprangers MA, Nieuwkerk PT. Using different calculations of pharmacy refill adherence to predict virological failure among HIV-infected patients. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. Dec 15 2010;55(5):635-640.
  17. Grimes DE, Andrade RA, Niemeyer CR, Grimes RM. Measurement issues in using pharmacy records to calculate adherence to antiretroviral drugs. *HIV clinical trials*. Mar-Apr 2013;14(2):68-74.
  18. Jones SJSaMC. Reliable Data-Based Bandwidth Selection Method for Kernel Density Estimation. *Journal of the Royal Statistical Society. Serie B (Methodological)*. 1991 1991;53(3):683-690.
  19. Grossberg R, Zhang Y, Gross R. A time-to-prescription-refill measure of antiretroviral adherence predicted changes in viral load in HIV. *Journal of clinical epidemiology*. Oct 2004;57(10):1107-1110.
  20. Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy assessed by pharmacy claims predicts survival in HIV-infected South African adults. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. Sep 2006;43(1):78-84.

21. Ndubuka NO, Ehlers VJ. Adult patients' adherence to anti-retroviral treatment: a survey correlating pharmacy refill records and pill counts with immunological and virological indices. *International journal of nursing studies*. Nov 2011;48(11):1323-1329.
22. Gardner EM, Burman WJ, Maravi ME, Davidson AJ. Durability of adherence to antiretroviral therapy on initial and subsequent regimens. *AIDS patient care and STDs*. Sep 2006;20(9):628-636.
23. Garcia R, Badaro R, Netto EM, et al. Cross-sectional study to evaluate factors associated with adherence to antiretroviral therapy by Brazilian HIV-infected patients. *AIDS research and human retroviruses*. Dec 2006;22(12):1248-1252.
24. King MS, Brun SC, Kempf DJ. Relationship between adherence and the development of resistance in antiretroviral-naive, HIV-1-infected patients receiving lopinavir/ritonavir or nelfinavir. *The Journal of infectious diseases*. Jun 15 2005;191(12):2046-2052.
25. Enriquez M, McKinsey D. Readiness for HIV treatment. *The American journal of nursing*. Oct 2004;104(10):81-84.

**Table 1. Characteristics of the HIV infected patients on ARV therapy**

	Male	Female	Total
<b>Number</b>	121	49	170
<b>Age - Mean (SD)</b>	40.4 (10.92)	39.6 (8.07)	
<b>Municipality origin*</b>			
Principal city	94 (87.0%)	38 (80.9%)	132
Country	14 (13.0%)	9 (19.1%)	23
<b>Education up**</b>			
9 yrs	31 (25.6%)	10 (20.4%)	41
10-12 yrs	36 (29.8%)	14 (28.6%)	50
> 12 yrs	16 (13.2%)	4 (8.2%)	20
<b>Entry CD4 cell***</b>			
≥ 200	49 (41.5%)	11 (22.4%)	60
< 200	69 (58.5%)	38 (77.6%)	107
<b>Baseline VL****</b>			
Undetectable	68 (56.2%)	26 (56.1%)	94
Detectable	52 (43.0%)	23 (46.9%)	75
<b>Treat. Time (yrs) - Mean (SD)</b>	8.78 (3.35)	7.41 (3.47)	
<b>Total No. CD4 cell counts monitored - Mean (SD)</b>	5.44 (2.46)	4.47 (2.12)	
<b>Total number of VL done - Mean (SD)</b>	5.17 (2.42)	4.22 (1.95)	

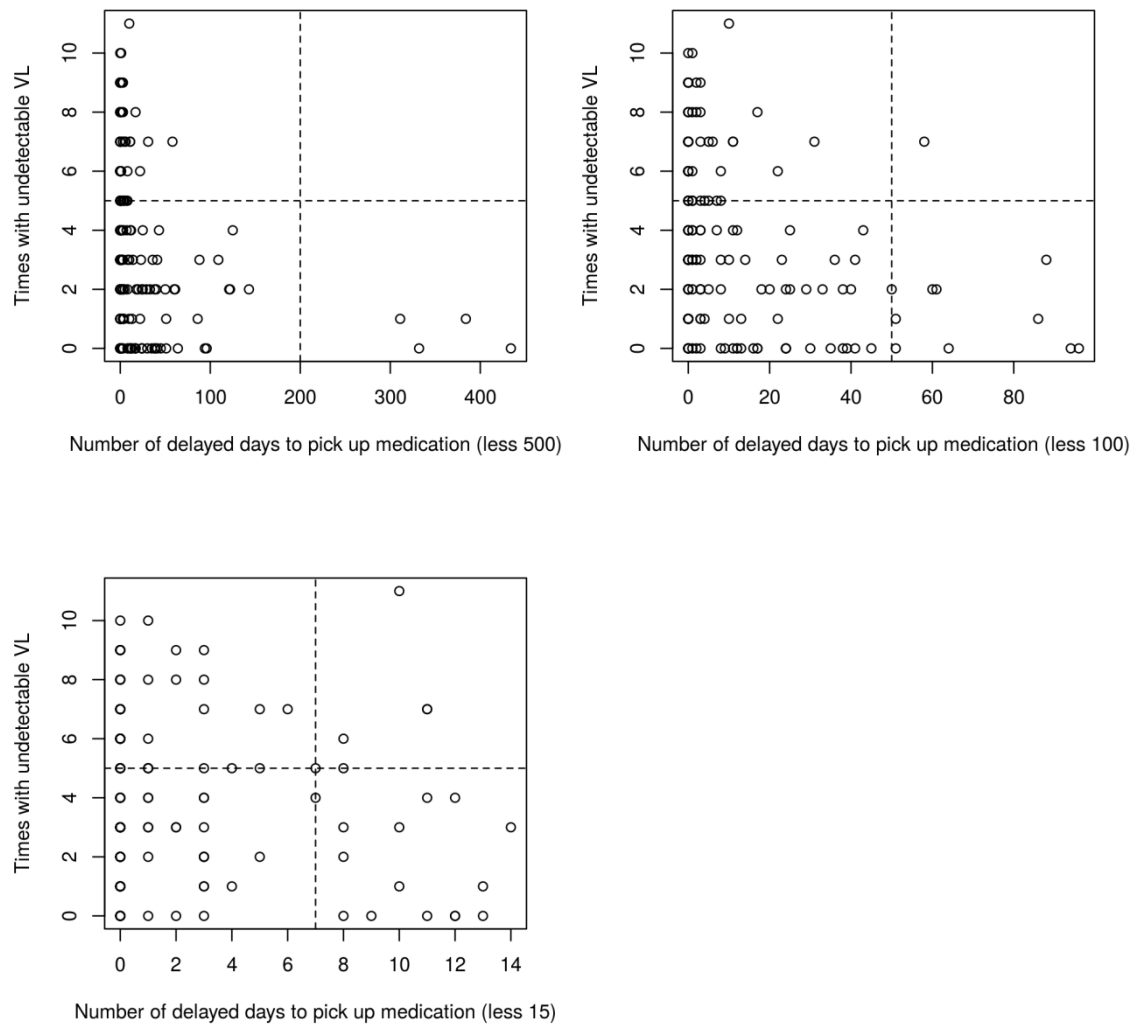
\* 13 male and 2 female had no report about **municipality origin** in the medical records

\*\* 38 male and 21 female had no report about **education up** in the medical records

\*\*\* 3 male had no report about **entry CD4 cell** in the medical records

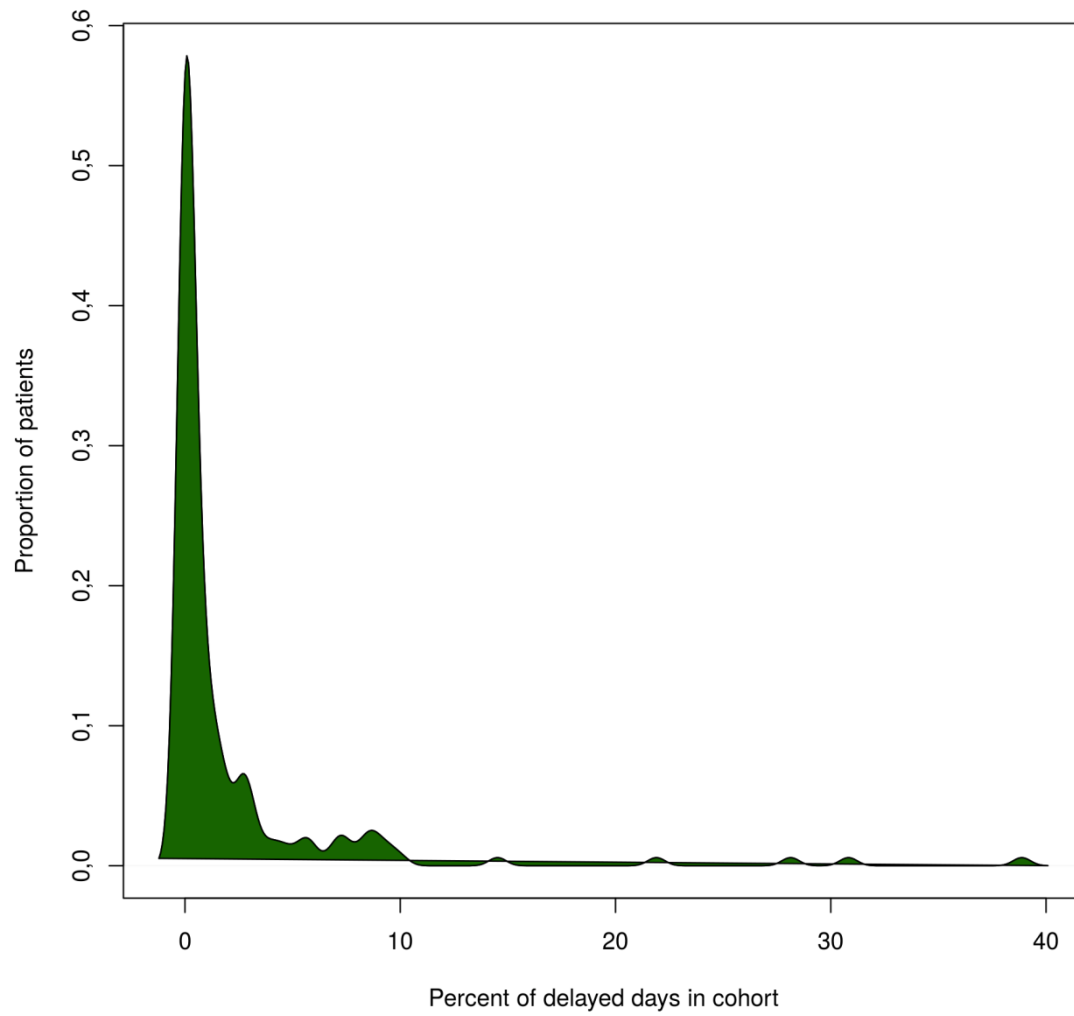
\*\*\*\* 1 male had no report about **baseline VL** in the medical records

**Figure 1. Number of times with undetectable VL versus days of failure to pick the ARV drugs from the pharmacy**





**Figure 2. Median density of delayed measured by the rate of delayed.**



## **8- CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES**

Os resultados dessa pesquisa demonstram que a adesão à terapia antirretroviral mensurada a partir do registro de dispensação da farmácia é um método simples, de baixo custo, que demanda pouco tempo da equipe de assistência e pode ser facilmente incorporado a rotina. Além disso, mostrou-se capaz de identificar os pacientes com propensão de desenvolvimento de falha terapêutica com consequente progressão da doença.

Na incorporação desse tipo de mensuração da adesão à rotina dos serviços de referência para pessoas vivendo com HIV, podem-se identificar precocemente os indivíduos com risco de desenvolver falha terapêutica.

É recomendada a implantação de um serviço de atenção farmacêutica para o acompanhamento sistemático e contínuo dos pacientes que vivem com HIV a fim de potencializar os resultados benéficos esperados da farmacoterapia e reduzir o risco dos efeitos indesejáveis relacionados à terapia medicamentosa. Bem como atuar na redução do abandono da terapia antirretroviral.

O investimento em antirretrovirais no Brasil é milionário e distribuído por todo o território nacional, são necessárias ações que garantam que todo esse investimento em medicamentos realmente seja revestido em benefício através do uso contínuo e adequado da terapia antirretrovirais pelos pacientes.

## **9- PERSPECTIVAS DE ESTUDOS**

A fim de obter inferências estatísticas dos dados relacionados à adesão será necessária a realização de um estudo observacional (coorte prospectiva) com amostra probabilística.

Nesta coorte, os dados clínicos tais como descrição de infecções oportunistas, causas e frequências de hospitalizações serão utilizados para correlacionar a adesão e a evolução do HIV através de análise multivariada.

## 10-ANEXOS

### Anexo A – Parecer do Comitê de Ética

#### Parecer Consubstanciado de Projeto

Título do Projeto: CORRELAÇÃO ENTRE A REGULARIDADE DO SEGUIMENTO E EVOLUÇÃO DO CD4 E CARGA VIRAL DE PACIENTES HIV POSITIVOS.		
Pesquisador Responsável : Roberto José da Silva Badaró		
Data da Versão 25/10/2011	Cadastro 106	Data do Parecer 07/11/2011
Grupo e Área Temática III - Projeto fora das áreas temáticas especiais		
<p><b>Objetivos do Projeto</b>  <b>OBJETIVO GERAL</b>          Determinar a correlação entre a regularidade na retirada dos medicamentos antirretrovirais e na monitorização clínico-laboratorial, com a evolução da doença em pacientes com SIDA atendidos no ambulatório de HIV de um hospital universitário</p> <p><b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>          - Identificar a frequência com que os pacientes retiram seus medicamentos na farmácia ambulatorial.          - Medir os intervalos entre as consultas médicas e avaliação da CV e CD4.          - Calcular a razão na qual os medicamentos são retirados na farmácia pelo próprio paciente e por terceiros.</p>		
<p><b>Sumário do Projeto</b>          Não apresenta</p> <p>Obs.: Trata-se de um projeto caracterizado como uma coorte histórica a partir de dados secundários, e objetiva avaliar a correlação entre: a evolução da SIDA em pacientes HIV positivos atendidos no ambulatório de Infectologia do Hospital Universitário Professor Edgar Santos, a regularidade da retirada dos medicamentos antirretrovirais, e a monitorização clínico-laboratorial.</p>		

Aspectos relevantes para avaliação	Situação
Título	Adequado
Relação dos Pesquisadores	Adequada
Local de Origem na Instituição	Adequado
Projeto elaborado por patrocinador	Não
Local de Realização	Própria instituição
Outras instituições envolvidas	Não
Condições para realização	Adequadas
Introdução	Adequada
Objetivos	Adequados
Método	
Tipo de projeto	Pesquisa em Seres Humanos
Delineamento	Adequado
Tamanho de amostra	Total 380 Na Instituição 380
Cálculo do tamanho da amostra	Adequado
Participantes pertencentes a grupos especiais	Não
Seleção equitativa dos indivíduos participantes	Adequada
Crítérios de inclusão e exclusão	Adequados
Relação risco- benefício	Não se aplica
Uso de placebo	Não se aplica
Período de suspensão de uso de drogas (wash out)	Não se aplica
Monitoramento da segurança e dados	Adequado
Armazenamento de material biológico	Não se aplica
Instrumentos de coleta de dados	Adequados
Avaliação dos dados	Adequada - quantitativa
Privacidade e confidencialidade	Adequada

Termo de Consentimento	Outro tipo (bases e prontuários)
Adequação às Normas e Diretrizes	Sim
Cronograma	Adequado
Data de início prevista	10/2011
Data de término prevista	06/2013
Orçamento	Adequado
Solicita recursos à instituição	Não
Fonte de financiamento externa	Não
Referências Bibliográficas	Adequadas

Recomendação

Aprovar

Comentários Gerais sobre o Projeto

O projeto de pesquisa cumpriu todos os requisitos da Resolução CNS 196/96.

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em 07 / 05 / 2012 e ao término do estudo.

Projeto Aprovado.

  
Maurício Gonzaga Chaves  
Médico Cremeb 2320 UFS-UFPEL