

Cidália Abreu Pinto Lisboa

*Adesão à terapêutica em
utentes infectados pelo VIH*



Novembro de 2009

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre, apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

Mestrado em Análises Clínicas

Trabalho realizado sob a orientação de:

Professora Doutora Maria de São José Garcia Alexandre Nascimento da Fonseca, Professora do Serviço de Microbiologia da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

Dra. Maria Helena Sarmento, Médica do Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar do Alto Ave.

As imagens utilizadas
foram retiradas de:
www.aidsmap.com
www.hguimaraes.min-saude.pt

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA DISSERTAÇÃO APENAS
PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO MEDIANTE APRECIÇÃO ESCRITA DO
INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.

Agradecimentos

A todos os utentes do Centro Hospitalar do Alto Ave, EPE, que deram o seu consentimento, permitindo a realização deste estudo e aos profissionais que deram o seu contributo e autorização para o mesmo.

A todos aqueles que me apoiaram, família, amigos e colegas, especialmente aos meus pais e marido, pelo amor e tempo dedicado aos nossos pequenitos.

Aos meus filhos, Miguel, Beatriz e Luís, pelos momentos que não desfrutamos juntos.

Às minhas orientadoras, cujo absoluta dedicação à sua arte serve de inspiração a inúmeros seguidores, que têm o privilégio de absorver a imensa energia que emanam. Tão distintas nas suas actividades, tão semelhantes na arte de inspirar. Agradeço profundamente a disponibilidade, a amabilidade, a sabedoria partilhada, o tempo dedicado a ensinar, a corrigir, a construir e a desenvolver a semente do conhecimento. É indescritível a imensa gratidão pelas palavras de encorajamento, repletas de significado, a ternura e o afecto com que abraçaram este projecto.

A todos o devo e dedico.

Resumo.....	VI
Abstract.....	VIII
Índice da figuras.....	IX
Índice de tabelas.....	XI
Lista de abreviaturas.....	XII
I. INTRODUÇÃO.....	1
TERAPÊUTICA ANTI-RETROVÍRICA.....	3
Inibidores da Transcriptase Reversa e Inibidores da Protease.....	3
Inibidores da Fusão e Inibidores da Entrada.....	4
<i>Antiretroviral Drug Chart</i>	8
RESISTÊNCIA DO VIH À TERAPÊUTICA.....	9
CUMPRIMENTO E ADESÃO AO TRATAMENTO.....	15
PROMOVER A ADESÃO À TERAPÊUTICA.....	18
QUANDO DEVE O UTENTE INICIAR A TERAPÊUTICA.....	24
AVALIAÇÃO DA ADESÃO À TERAPÊUTICA.....	27
II. OBJECTIVOS E PLANO DE ESTUDO.....	31
III. MATERIAL E MÉTODOS.....	34
IV. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	37
V. CONCLUSÕES.....	52
Bibliografia.....	54

Resumo

Objectivos: Abordar as consequências da falta de adesão à terapêutica anti-retrovírica, nomeadamente na falência virológica, imunológica e terapêutica, assim como o aumento de custos relacionado. Determinar se os aderentes obtêm resultados analíticos mais favoráveis, no que respeita aos valores de linfócitos T CD4 e cargas virais.

Métodos: Estudo retrospectivo em adultos infectados com VIH seguidos na consulta de Doenças Infecciosas e Serviço de Ambulatório do Centro Hospitalar do Alto Ave. Avaliação da eficácia da TARV em 20 utentes, divididos em dois grupos de 10, segundo a adesão à terapêutica. Análise das determinações de cargas virais e contagens de linfócitos T CD4 efectuadas através da consulta dos processos clínicos dos utentes. A adesão à terapêutica foi avaliada indirectamente, pelo registo informático da aquisição da medicação no ambulatório dos Serviços Farmacêuticos.

Resultados: Da população estudada, 16 pertenciam ao sexo masculino (80%) e 4 ao sexo feminino (20%), (média de idades 46 anos), sendo 9 casados (45%), 8 solteiros (40%) e 3 divorciados (15%). Dezassete eram heterossexuais (85%), 2 homossexuais (10%) e 1 bissexual (5%). Quanto à forma de contágio, 15 utentes adquiriram o vírus através de um contacto sexual de risco (75%) e 5 aquando da administração de drogas injectáveis (25%). Verificou-se um aumento temporal no diagnóstico do VIH, no seio da amostra utilizada, com 25% dos utentes diagnosticados entre 1995 e 1998, 35% entre 1999 e 2002 e 45% entre 2003 e 2005. À data da notificação ao CVEDT, os utentes aderentes encontravam-se em fases mais avançadas e de maior progressão para SIDA comparativamente aos utentes não aderentes, que se encontravam em fases mais precoces. Também a contagem linfocitária inicial corrobora a informação obtida através do estadiamento, ou seja, os utentes aderentes foram os que apresentaram valores mais baixos de linfócitos T CD4. Verificou-se ainda que os utentes aderentes alteraram com menos frequência o regime terapêutico instituído, em consequência da menor ocorrência de falência terapêutica. Dos 10 utentes aderentes, oito mantiveram a terapêutica inicial, durante o decurso deste estudo, e dois alteraram uma vez a terapêutica. Dos 10 utentes não aderentes, 2 mantiveram a terapêutica, 6 alteraram-na uma vez, tendo em 2 utentes sido aplicadas 3 e 4 terapêuticas distintas.

Os utentes aderentes atingiram a supressão virológica máxima e aumentaram o número de linfócitos T CD4.

Os custos associados à terapêutica foram superiores no grupo dos não aderentes (média = 859,6€), quando comparados com o grupo aderente (média = 710,38 €).

Conclusões: Estes resultados evidenciam que a adesão à terapêutica TAR promove a manutenção do primeiro tratamento instituído, obviando o aparecimento de resistências aos fármacos e diminuindo os custos relacionados com a terapêutica

Palavras-chave: Infecção por VIH, adesão à terapêutica, carga viral, linfócitos T CD4.

Abstract

Objectives: Approach to the consequences of the lack of adherence to the antiretroviral therapy, namely in the virologic, immunological and therapeutic failure. Determine if the adherents obtain more favorable analytical results, in what concerns to T CD4 lymphocytes and viral load.

Methods: Retrospective study in adults infected with HIV, followed-up in the Centro Hospitalar do Alto Ave, EPE (Department of Infectious Diseases and Pharmacy). Evaluate the antiretroviral therapy efficacy in 20 patients, divided in two groups of 10, according to the adherence to the antiretroviral therapy. Analysis of the viral load and T CD4 lymphocytes determinations, executed through the patients clinical data prospect. The adherence to the antiretroviral therapy was evaluated indirectly, through the medication's acquisition in the Hospital's Pharmacy.

Results: Sixteen patients were male (80%) and 4 female (20%), (median age 46), nine of them were married (45%), 8 single (40%) and 3 divorced (15%). Seventeen were heterosexual (85%), 2 homosexual (10%) and 1 bisexual (5%). The HIV transmission was sexual in 15 patients (75%) and parenteral in the other 5 (25%). The HIV diagnosis increased in our population, being 25% diagnosed between 1995 and 1998, 35% between 1999 and 2002, and 45% between 2003 and 2005. At time of CVEDT's notification, the adherents were in more advanced AIDS progression, comparatively to the non-adherents. The baseline T CD4 cell count reinforces this information (adherent patients had the lowest nadir T CD4 cell counts). Furthermore, adherents altered the prescript therapeutic regimen less frequently than non-adherents. Among the adherents, 8 maintained the initial therapeutic, along the study, and 2 altered it. Among the non-adherents, 2 maintained the therapeutic, 6 altered once, and 2 experienced 3 or 4 distinct therapeutics, as a consequence of therapeutic failure.

The therapeutic associated costs where higher in the non-adherent group (mean value = 859,6€), when compared to the adherent group (mean value = 710,38 €).

Conclusions: This study's results evidence that the antiretroviral therapy adherence promotes the first therapeutic prescription's maintenance, preventing the therapeutic resistance and decreasing the therapeutic related costs.

Key-words: HIV infection, therapeutic adherence, viral load, T CD4 lymphocytes.

Índice de figuras

- Fig. 1** - Factores da diversidade/resistência do VIH.
- Fig. 2** - Supressão da replicação viral consoante a actividade antiviral.
- Fig. 3** - Descrição dos possíveis determinantes de resistência aos anti-retrovíricos.
- Fig. 4** - Resistência fenotípica e genotípica do VIH ao tratamento farmacológico.
- Fig. 5** - Características do cumprimento e adesão à terapêutica.
- Fig. 6** - Factores que afectam a carga viral ao longo da infecção VIH/SIDA.
- Fig. 7** - Medidas preventivas da infecção por VIH/SIDA.
- Fig. 8** - Factores a considerar na selecção de um regime de tratamento.
- Fig. 9** - Tipos de falência terapêutica.
- Fig. 10** - Confirmação de falência terapêutica.
- Fig. 11** - Conselhos a transmitir aos utentes para manterem a adesão.
- Fig. 12** - Possíveis efeitos adversos da terapêutica HAART.
- Fig. 13** - Métodos de avaliação da adesão à terapêutica (directos e indirectos).
- Fig. 14** - Distribuição dos utentes por sexo.
- Fig. 15** - Distribuição dos utentes por faixa etária.
- Fig. 16** - Distribuição dos utentes por estado civil.
- Fig. 17** - Distribuição dos utentes por nacionalidade.
- Fig. 18** - Distribuição dos utentes por orientação sexual.
- Fig. 19** - Distribuição dos utentes relativamente à forma de contágio.
- Fig. 20** - Distribuição dos utentes por ano de diagnóstico.
- Fig. 21** - Classificação dos utentes à data de notificação ao CVEDT.

Fig. 22 - Distribuição dos utentes aderentes e não aderentes, consoante existe manutenção do tratamento instituído inicialmente ou não.

Fig. 23 - Distribuição dos utentes segundo a contagem linfocitária inicial.

Fig. 24 - Distribuição dos utentes aderentes e não aderentes conforme o tipo de terapêutica prescrita.

Fig. 25 - Distribuição dos utentes aderentes e não aderentes conforme o número de terapêuticas diferentes efectuadas (uma, duas, três ou quatro).

Fig. 26 - Contagem de linfócitos T CD4 e CV dos vários utentes aderentes (utentes A1 a A5).

Fig. 27 - Contagem de linfócitos T CD4 e CV dos vários utentes aderentes (utentes A6 a A10).

Fig. 28 - Contagem de linfócitos T CD4 e CV dos vários utentes não aderentes (utentes NA1 a NA5).

Fig. 29 - Contagem de linfócitos T CD4 e CV dos vários utentes não aderentes (utentes NA6 a NA10).

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Distribuição por classes terapêuticas dos fármacos aprovados pela EMEA para tratamento da infecção por VIH/SIDA.

Tabela 2 - Regimes terapêuticos recomendados para primeiro tratamento e regimes alternativos.

Tabela 3 - Características do anti-retrovírico ideal.

Tabela 4 - Factores associados à falta de adesão à terapêutica.

Tabela 5 - Consequências da falta de adesão à terapêutica.

Tabela 6 - Indicadores do sucesso terapêutico.

Tabela 7 - Medidas para incentivar a adesão.

Tabela 8 - Indicações para iniciar a terapêutica anti-retrovírica.

Tabela 9 - Classificação dos utentes segundo o CVEDT.

Tabela 10 - Categorias clínicas segundo os sinais e sintomas apresentados.

Tabela 11 - Vantagens e desvantagens do início precoce da TARV.

Tabela 12 - Características dos utentes no início do estudo: dados demográficos, contagem de células T CD4, carga viral.

Lista de abreviaturas

ARV	Anti-retrovíricos
BHIVA	<i>Brithish Human Immunodeficiency Virus Association</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control</i>
CV	Carga Viral
CVEDT	Centro de Vigilância e Estudo de Doenças Transmissíveis
DHHS	<i>Department of Human Health Services</i>
DST	Doenças Sexualmente Transmissíveis
HAART	<i>Highly Active Anti-Retroviral Therapy</i>
INFARMED	Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SNC	Sistema Nervoso Central
TARV	Terapêutica anti-retrovírica
VHB	Vírus da Hepatite B
VHC	Vírus da Hepatite C
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
ITRNN	Inibidores da Transcriptase Reversa Não Nucleósidos
ITRN	Inibidores da Transcriptase Reversa Não Nucleósidos
IP	Inibidores da Protease

I.

INTRODUÇÃO

I. INTRODUÇÃO

O Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) é o agente etiológico do Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) (Vahlne, 2009). É conhecida a persistência e irreversibilidade da infecção por este retrovírus, caracterizada por replicação viral contínua e considerável destruição das células infectadas (Kilby & Eron, 2003).

Desde as primeiras referências à SIDA, no início da década de 80, foram atingidos avanços significativos no tratamento da infecção por VIH (Johnston & Fauci, 2008). A sua identificação em 1983 deu início a uma persistente procura de terapêuticas eficazes, direccionadas a 3 enzimas cruciais para a sua replicação: transcriptase reversa, protease e integrase, investigando-se posteriormente também inibidores que evitassem a entrada e a fusão viral (Lopes *et al*, 2007).

As associações entre fármacos permitiram elaborar regimes terapêuticos referidos como terapêutica anti-retroviral altamente activa (*highly active antiretroviral therapy* – HAART), melhorando significativamente as taxas de sobrevivência dos infectados com VIH (Mansinho *et al*, 2005; Goldie *et al*, 2006).

A cronicidade desta doença, a melhoria na esperança de vida e o prolongamento do período assintomático, promovidos pela terapêutica anti-retrovírica (Hammer, 2005), tornaram imperativo o apoio dos profissionais de saúde envolvidos, colocando desafios como resistências, efeitos adversos, toxicidade e interações metabólicas complexas, assim como uma farmacocinética subóptima (Guardiola e Soriano, 2007).

O anúncio da seropositividade é dificilmente aceite pelas pessoas devido à carga social e emocional. Uma vez que os sintomas não são evidentes na fase precoce da infecção pelo VIH, a relutância na execução do teste resulta no desconhecimento da infecção. A doença, apesar de assintomática, pode ser transmitida, acarretando uma responsabilidade ao próprio e a rejeição por parte dos outros (Wilson, 2008; André, M.R., 2005).

As relações do infectado com o mundo que o rodeia sofrem alterações, tanto socialmente, como na estrutura psicológica, pois a morte social precede a morte física, traduzida pelo isolamento do indivíduo, que passa a ser visto como uma ameaça, discriminado no emprego e na comunidade (André, M.R., 2005).

A qualidade e quantidade de informação, associada ao aumento do nível de escolaridade, possibilitaram um melhor conhecimento e consciencialização da problemática associada à infecção pelo VIH.

A adesão à terapêutica é fundamental no controlo da infecção por VIH, pois a eficácia da terapêutica anti-retrovírica exige um rigoroso cumprimento do protocolo terapêutico, dependendo o sucesso desta do investimento pessoal do utente. A não adesão tem reflexos a nível pessoal e repercute-se na transmissão de vírus resistentes, implicando um desperdício do investimento feito na terapêutica, em termos económicos e científicos. Os custos da terapêutica são elevadíssimos, não podendo ser suportados pela generalidade dos utentes infectados, sem o apoio do estado (Vasconcelos *et al*, 2007).

Compreender os factores que interferem na adesão do indivíduo à terapêutica e envolver os profissionais é essencial para empreender intervenções de promoção da adesão.

É importante identificar os factores que constituem barreiras à adesão assim como as razões que levam o utente a não tomar a medicação, numa perspectiva compreensiva, relacional e dinâmica entre profissionais de saúde e utentes (André, M.R.,2005). Promover a adesão é importante para o utente individualmente, mas também para controlar a epidemia no nosso país e no mundo (www.roche.pt/sida).



TERAPÊUTICA ANTI-RETROVÍRICA

Desde a introdução do primeiro anti-retrovírico, a zidovudina, em 1985, as mudanças no tratamento da infecção VIH/SIDA têm sido vertiginosas.

Actualmente existem em Portugal diversos fármacos aprovados pelo INFARMED para o tratamento da infecção VIH-SIDA em adultos e adolescentes, encontrando-se inseridos em 5 classes de ARV, nomeadamente Inibidores da Transcriptase Reversa (Não Nucleósidos e Nucleósidos ou Nucleótidos), Inibidores da Protease, Inibidores da Fusão, Inibidores do CCR5 e Inibidores da Integrase, tal como descrito na tabela 1.

Inibidores da Transcriptase Reversa

A transcriptase reversa do VIH é uma enzima essencial, responsável pela produção de Ácido Desoxirribonucleico (ADN) a partir do Ácido Ribonucleico (ARN) viral. Esta enzima é inibida pelos NITR e pelos NNITR.

Os NIRT são análogos nucleósidos ou nucleótidos que funcionam de forma semelhante aos nucleótidos naturais endógenos (as unidades básicas necessárias para a síntese de ADN ou ARN). Estes análogos são incorporados na cadeia de ADN ou ARN, terminando o processo de transcrição reversa, pois a sua estrutura impede que sejam adicionados mais nucleótidos ao NITR. A sua incorporação resulta na inibição da replicação viral, não conseguindo o VIH produzir proteínas virais. Os NNITR também inibem a transcriptase reversa, ligando-se a esta de forma não competitiva, para induzir uma alteração conformacional no local activo da enzima. Desta alteração resulta a diminuição da afinidade de ligação dos nucleótidos ao local activo da enzima e consequentemente, a inibição da transcrição reversa (Aidsmap,2009).

Inibidores da Protease

Após a infecção da célula pelo vírus e a incorporação do seu ADN no ADN do hospedeiro através da **integrase**, a célula hospedeira produz longas cadeias de poliproteínas virais que têm que ser clivadas pela **protease** do VIH, uma aspartil protease codificada pelo ADN viral. A clivagem das proteínas virais pelo IP evita a infecção de mais células ao bloquear o processamento em partículas virais activas. Ao contrário dos inibidores da fusão, dos NITR e dos NNITR, os IP actuam numa fase tardia do ciclo de replicação do VIH (Aidsmap, 2009).

Inibidores da Fusão

Têm sido exploradas novas estratégias de tratamento de indivíduos infectados com VIH, resistentes ou intolerantes aos ITR ou aos IP, incluindo a inibição da entrada do VIH nas células hospedeiras. A primeira etapa da entrada é a ligação do vírus à célula hospedeira através da interacção entre a proteína gp120 do invólucro viral e o CD4 da membrana da célula hospedeira.

A glicoproteína 120 (gp120) do invólucro viral do VIH liga-se ao co-receptor das quimiocinas CCR5 ou CXCR4, o que permite que a glicoproteína 41 (gp41) do invólucro viral se funda com a membrana da célula hospedeira. A infortivida, o único inibidor da fusão actualmente disponível, tem como alvo a proteína gp41 (Aidsmap, 2009).

Inibidores da entrada

Estes inibidores actuam na etapa inicial do ciclo de vida viral. O maraviroc é um inibidor do CCR5 recentemente aprovado, que, contrariamente aos ITR, IP e inibidores da fusão, que têm como alvo proteínas do VIH, tem como alvo uma proteína humana. Ao inibir o co-receptor CCR5 humano na célula hospedeira, o maraviroc evita que a gp120 viral se ligue à superfície da célula. Este fármaco é eficaz somente contra vírus que possuam tropismo R5 (só entram na célula através do co-receptor CCR5). As estirpes virais que têm um mecanismo de entrada na célula do hospedeiro através do CXCR4 (vírus com tropismo X4) ou com mecanismo de entrada CXCR4/CCR5 combinado são menos susceptíveis aos inibidores do CCR5 (Aidsmap, 2009; Fatkenheuer *et al*,2008).

A primeira etapa da **Era da terapêutica combinada** iniciou-se com dois inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleósidos, introduzindo-se em 1996 os inibidores da protease e, em finais de 1997 os inibidores da transcriptase não análogos dos nucleósidos (*Hammer*,2005)

A descoberta de novos anti-retrovíricos e a possibilidade de diferentes combinações tornaram o tratamento anti-retroviral complexo, obrigando os especialistas em doenças infecciosas, nomeadamente em VIH/SIDA a estarem familiarizados com as propriedades farmacológicas, a toxicidade e a possibilidade de interacções entre os diferentes anti-retrovíricos (ARV), assim como com outros fármacos (Bhaskaran *et al*, 2008). Só desta forma se pode escolher a melhor combinação para cada paciente, especialmente naqueles polimedicados e/ou afectados por infecções oportunistas ou co-infectados com HBV ou HCV (Mathers, 2008).

As resistências, com conseqüente perda de eficácia dos ARV dificultam um tratamento já por si complicado (Clavel *et al*,2004), devendo as decisões terapêuticas basear-se em evidências científicas, na análise individualizada de cada paciente e também nas suas necessidades (Mansinho *et al*,2005)

Nos últimos anos, assistimos a uma considerável diminuição do número de hospitalizações e mortalidade causada pela infecção VIH/SIDA. Este facto deve-se à introdução de novos e mais potentes anti-retrovíricos, (Bhaskaran *et al*, 2008; Stone *et al*, 2004; Kitahata *et al*, 2009) especialmente os inibidores da protease viral (Lundgren *et al*,2006).

Tabela 1 - Distribuição por classes terapêuticas dos fármacos aprovados pela EMEA para tratamento da infecção VIH/SIDA.

Inibidores da Transcriptase Reversa não-Nucleósidos (ITRNN)	Inibidores da Fusão
Efavirenze	Enfurtivida
Nevirapina	Inibidores do CCR5
Delavirdina	Maraviroc
Etravirina	Inibidores da Integrase
	Raltegravir
Inibidores da Transcriptase Reversa Nucleósidos (ITRN)	Inibidores da Protease
Abacavir	Amprenavir
Abacavir + Lamivudina	Atazanavir
Abacavir + Lamivudina + Zidovudina	Darunavir
Didanosina	Fosamprenavir
Emtricitabina	Indinavir
Emtricitabina + Tenofovir	Lopinavir/Ritonavir
Estavudina	Nelfinavir
Lamivudina	Ritonavir
Lamivudina + Zidovudina	Saquinavir
Tenofovir (ITRNt)	Tipranavir
Zidovudina	
Zalcitabina	

As *guidelines* do *Department of Health and Human Services* recomendam a combinação de três ou mais fármacos, podendo o tratamento efectuar-se usando várias combinações, sendo que o termo HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*) se utiliza para designar a terapia tripla (com dois análogos nucleósidos e um análogo não nucleósido ou um inibidor da protease), quádrupla ou englobando até mais classes de ARV (Mansinho *et al*,2005;Severe *et al*, 2004). Na tabela 2 encontram-se descritos os regimes terapêuticos recomendados para primeiro tratamento e regimes alternativos e na tabela 3 as características que deve possuir um ARV.

Tabela 2 - Regimes terapêuticos recomendados para primeiro tratamento e regime alternativo.

Regimes recomendados para primeiro tratamento:	Regimes alternativos:
Lopinavir/ritonavir + (lamivudina ou emtricitabina)+ (zidovudina ou estavudina)	Lopinavir/ritonavir + (lamivudina ou emtricitabina)+ (abacavir ou estavudina ou tenofovir ou didanosina)
Efavirenze + (lamivudina ou emtricitabina) + (zidovudina ou tenofovir ou estavudina)	Efavirenze + (lamivudina ou emtricitabina) + (didanosina ou abacavir ou estavudina)

Adaptado de *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents*, Department of Health and Human Services,2005

O objectivo da terapêutica anti-retroviral é a supressão máxima da replicação vírica, durante o maior período de tempo possível (Guardiola e Soriano, 2007). A carga viral, isto é, o número de cópias de genoma viral por mililitro, é um determinante no prognóstico da infecção, no que se refere à progressão da doença, morbidade e mortalidade. Os marcadores biológicos que caracterizam o processo são a carga viral e a contagem linfocitária T CD4 (Fatkenheuer *et al*, 2008). Os estudos sobre estes marcadores conferem à carga viral a denominação de marcador prognóstico ou melhor indicador da evolução da infecção, constituindo um dos principais critérios para avaliar a efectividade da terapêutica, sugerindo que níveis terapêuticos óptimos devem reduzir a replicação viral para níveis indetectáveis pelos métodos utilizados actualmente (Guardiola e Soriano, 2007). Uma terapêutica eficaz deve induzir também a recuperação imunitária (avaliada pelo aumento do número de linfócitos T CD4) (Severe *et al*,2005; Gulick *et al*, 2004)).

Tabela 3 - Características do anti-retrovírico ideal

- Suficientemente potente para bloquear a replicação vírica
- Impor uma elevada barreira genética à resistência (ou seja, requer acumulação de múltiplas mutações antes que a resistência viral se torne clinicamente evidente)
- Bem tolerado em utilização a longo prazo (necessário para a adesão ao tratamento pelo paciente)
- Apresentar reduzidas interacções medicamentosas (importante para os pacientes com regimes terapêuticos com múltiplos fármacos, facto comum nos doentes infectados com VIH).

Adaptado de Condra *et al*, 2001

A combinação de anti-retrovíricos de mais que uma classe, actuando em etapas diversas do ciclo biológico do VIH, tem provado ser a melhor estratégia para suprimir o vírus do organismo e de controlar qualquer dano para o sistema imunitário (Antunes *et al*, 2005).

Quando há a expectativa de boa adesão à TAR, os regimes que incluem um NNITR são muitas vezes os escolhidos, dada a conveniência (poucas tomas), a elevada capacidade de supressão virológica e o menor risco de interacções medicamentosas, comparando com os regimes que incluam IP potenciados. (Guardiola e Soriano, 2007).

A HAART, cuja função é controlar ao máximo a replicação viral e abrandar desta forma a progressão da infecção, (Little *et al*, 2002), permite obter melhores resultados com umas combinações terapêuticas que outras (Antunes *et al*, 2005).

Como resultado da terapêutica anti-retrovírica, os níveis de CV caem para níveis indetectáveis na maioria dos pacientes e o número de linfócitos T CD4+ aumenta consideravelmente. Observa-se assim uma melhoria significativa na saúde das pessoas infectadas pelo VIH. (Clavel *et al*, 2004; Severe *et al*, 2005)

Generic name	Trade name	Formulation	Standard adult dose	Pills/day	Major side-effects	Food restrictions
Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)						
3TC, lamivudine	<i>EpiVir</i>	150* and 300mg tablets	150mg twice a day or 300mg once a day	2 1	Common: Nausea, vomiting, diarrhoea, headache, abdominal pain, insomnia, rash, tiredness	Take with or without food
Abacavir	<i>Ziagen</i>	300mg tablet	300mg twice a day or 600mg once a day	2	Common: Rash, nausea, vomiting, diarrhoea, fever, headache, loss of appetite, tiredness Rare: Hypersensitivity reaction	Take with or without food
AZT, zidovudine	<i>Retrovir</i>	100 and 250mg* capsules	250mg twice a day	2	Common: Nausea, vomiting, fatigue, headache, dizziness, weakness, muscle pain Rare: Blood disorders, lipodystrophy	Take with or without food
d4T, stavudine	<i>Zerit</i>	15, 20, 30 and 40mg* capsules	People over 60kg: 40mg twice a day People under 60kg: 30mg twice a day	2	Common: Lipodystrophy, peripheral neuropathy, nausea, diarrhoea, abdominal pain, dizziness, tiredness, rash Rare: Pancreatitis	Take with or without food
ddI, didanosine	<i>Videx</i>	25, 50, 100, 150 and 200mg* tablets	People over 60kg: 400mg once a day or 200mg twice a day People under 60kg: 250mg once a day or 125mg twice a day	2 or 4 (chewed or dissolved in water)	Common: Peripheral neuropathy, nausea, vomiting, diarrhoea, rash Rare: Pancreatitis	Take at least two hours after eating or drinking anything before eating
ddI, didanosine (extended release)	<i>VidexEC</i>	125, 200, 250 and 400mg* capsules	People over 60kg: 400mg once a day or 200mg twice a day People under 60kg: 250mg once a day or 125mg twice a day	1 or 2	Common: Peripheral neuropathy, nausea, vomiting, diarrhoea, rash Rare: Pancreatitis	Take at least two hours after and two hours before eating or drinking anything except water
FTC, emtricitabine	<i>Emtriva</i>	200mg capsule	200mg once a day	1	Common: Nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain, headache, dizziness, weakness, rash	Take with or without food
Nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)						
Tenofovir	<i>Viread</i>	300mg tablet	300mg once a day	1	Common: Nausea, vomiting, diarrhoea, dizziness, low blood phosphate levels Rare: Kidney problems	Take with or without food
NRTI / NRTI fixed dose combinations						
3TC / AZT	<i>Combivir</i>	Tablet comprising 150mg 3TC and 300mg AZT	One tablet twice a day	2	See 3TC and AZT	Take with or without food
3TC / abacavir / AZT	<i>Trizivir</i>	Tablet comprising 150mg 3TC, 300mg abacavir and 300mg AZT	One tablet twice a day	2	See 3TC, abacavir and AZT	Take with or without food
3TC / abacavir	<i>Kivexa (EU)</i>	Tablet comprising 300mg 3TC and 600mg abacavir	One tablet once a day	1	See 3TC and abacavir	Take with or without food
FTC / tenofovir	<i>Truvada</i>	Tablet comprising 200mg FTC and 300mg tenofovir	One tablet once a day	1	See FTC and tenofovir	Take with or without food
NRTI / NRTI / NNRTI fixed dose combinations						
FTC / tenofovir / efavirenz	<i>Atripla</i>	Tablet comprising 600mg efavirenz, 200mg FTC and 300mg tenofovir	One tablet once a day	1	See FTC, tenofovir and efavirenz	Take without food
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)						
Efavirenz	<i>Sustiva (EU)</i>	600mg tablet* and 200mg capsule	600mg once a day	1	Common: Rash, dizziness, sleep disturbance, abnormal dreams, impaired concentration, nausea, headache, tiredness Rare: Depression, psychosis	Take with or without food
Etravirine	<i>Intencele</i>	100mg tablet	200mg twice daily	4	Common: Rash, diarrhoea and nausea	Take with food
Nevirapine	<i>Viramune</i>	200mg tablet	200mg once a day for two weeks then 400mg once a day or 200mg twice a day	2	Common: Liver toxicity, allergic reaction, rash, nausea, headache Rare: Stevens Johnson syndrome	Take with or without food
Protease inhibitors						
Atazanavir	<i>Reyataz</i>	100, 150*, 200 and 300mg capsule	300mg with 100mg ritonavir once a day	2 §	Common: Nausea, diarrhoea, rash, abdominal pain, headache, hyperbilirubinaemia	Take with food
Darunavir	<i>Prezista</i>	200mg tablet	600mg with 100mg ritonavir twice a day	6	Common: Diarrhoea, nausea, headache	Take with food
Fosamprenavir	<i>Telzir</i>	700mg tablet	700mg with 100mg ritonavir twice a day	4 §	Common: Lipodystrophy, nausea, vomiting, diarrhoea, rash, abdominal pain, headache, dizziness, tiredness, tingling around the mouth	Take with or without food
Indinavir	<i>Crixivan</i>	200, 333 and 400mg* capsules	800mg three times a day	6	Common: Kidney stones, abdominal pain, liver abnormalities, lipodystrophy, muscle pain, nausea, vomiting, diarrhoea, rash, headache, dry skin and mouth, tiredness	Take one hour before or two hours after food or take with a light, low-fat snack
Lopinavir / ritonavir	<i>Kaletra Aluvia (prescored-limited settings)</i>	Tablet comprising 200mg lopinavir and 50mg ritonavir	Two tablets twice a day	4	Common: Lipodystrophy, raised liver enzymes, nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain, rash, tiredness, weakness, headache	Take with or without food
Nelfinavir	<i>Viracept</i>	250mg tablet	1250mg twice a day or 750mg three times a day	10 9	Common: Lipodystrophy, nausea, vomiting, diarrhoea	Take with food
Ritonavir	<i>Norvir</i>	100mg capsule	Full dose: 600mg twice a day To 'boost' other PIs: 100 – 200mg once or twice a day	12 1 – 4	Common: Lipodystrophy, nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain, muscle pain, headache, weakness, numbness around the mouth	Take with food to avoid nausea
Saquinavir	<i>Invirase</i>	200mg capsule and 500mg tablet*	1000mg with 100mg ritonavir twice a day	6 §	Common: Lipodystrophy, nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain, muscle pain, headache, rash, fever, tiredness, dizziness	Take within two hours of food
Tipranavir	<i>Aptivus</i>	250mg capsule	500mg with 200mg ritonavir twice a day	8 §	Common: Lipodystrophy, nausea, diarrhoea, abdominal pain	Take with food
Fusion inhibitor						
T-20, enfuvirtide	<i>Fuzeon</i>	Powder reconstituted in water	Injection of 90mg under the skin twice a day		Common: Injection site reaction, respiratory tract infections	No food restrictions
CCR5 inhibitor						
Maraviroc	<i>Celsentri</i>	150*, 300mg tablets	300mg twice a day, 150mg twice a day with all ritonavir-boosted PIs except fosamprenavir and tipranavir or 600mg twice a day with efavirenz	2 – 4	Common: Headache, dizziness, nausea, weakness, flatulence	Take with or without food
Integrase inhibitor						
Raltegravir	<i>Isentress</i>	400mg tablet	400mg twice a day	2	Common: Headache, diarrhoea, nausea	Take with or without food

*Formulation(s) shown. § Includes ritonavir capsules(s).

The editors have taken all reasonable care in the production of this publication. Neither NAM, nor the editors, can be held responsible for any inaccuracies or mis-statements of fact beyond their control. Inclusion of information on any treatment or therapy does not represent an endorsement of that treatment or therapy by NAM or the editors. The information should always be used in conjunction with professional medical advice.

This drug chart is produced by an organisation called NAM. NAM provides people working in the global fight against HIV & AIDS with up to date and impartial information. Please visit us at our website where you can read the latest HIV news and sign up for free email updates.

NAM, Lincoln House, 1 Brixton Road, London, SW9 6DE. Email info@nam.org.uk Web www.aidsmap.com

RESISTÊNCIA DO VIH À TERAPÊUTICA

A taxa de **replicação** do VIH no indivíduo não tratado é extremamente elevada, com produção de cerca de 10 biliões de novos viriões por dia (Mansinho *et al*, 2005). Os erros de replicação do genoma originam o aparecimento de 10 a 100 mil cópias das possíveis variantes por dia, incluindo variantes naturalmente resistentes aos anti-retrovíricos (Condra *et al*, 2001). A base molecular deste fenómeno reside na natureza da **transcriptase reversa**, que determina erros na replicação do genoma, sem que existam mecanismos de confirmação de leitura e correcção. A habilidade do VIH para gerar números extremamente elevados de diferentes variantes víricas confere-lhe a vantagem de se adaptar continuamente a condições ambientais diversas, incluindo pressões selectivas exteriores (Havlin *et al*, 2001).

A **resistência** do VIH pode ser definida como qualquer alteração vírica que facilite a replicação na presença de um inibidor, comparativamente a uma estirpe selvagem. A emergência de variantes resistentes aos anti-retrovíricos depende do grau e do tipo de pressão selectiva aplicada a uma população vírica (Fig. 1).

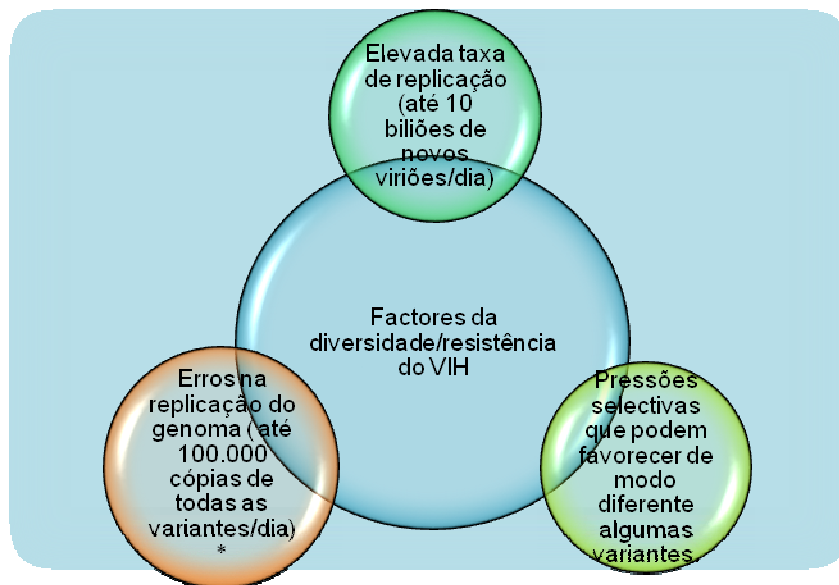


Fig. 1 - Factores da diversidade/resistência do VIH

* As mutações espontâneas são geradas pela actividade da transcriptase reversa, enzima envolvida na replicação de todo o genoma viral durante o ciclo de replicação viral. Contudo, ocorrem erros porque essa enzima não apresenta a função de correcção, ao contrário das enzimas de replicação do ácido desoxiribonucleico (ADN), que são, por isso, muito menos susceptíveis à ocorrência de erros. As estimativas actuais sugerem que, em média, é introduzida uma mutação em cada novo virião que é produzido.

Se os anti-retrovíricos suprimirem a replicação vírica de forma moderada, serão seleccionadas variantes resistentes aos fármacos seleccionados (Clavel *et al*, 2004). No entanto, em presença de uma terapêutica altamente supressiva conseguir-se-á uma supressão importante da replicação vírica, com menor possibilidade de emergência de variantes resistentes (Condra *et al*, 2001). A emergência das resistências relaciona-se ainda com a barreira genética, isto é, com a facilidade com que o vírus desenvolve resistência aos vários fármacos. Se a resistência completa a um fármaco implicar o aparecimento de uma única mutação num gene alvo, a probabilidade dessa mutação já estar presente ou se desenvolver durante o tratamento é elevada. A necessidade de múltiplas mutações para a ocorrência de resistência impõe uma elevada barreira genética e dificulta a sua emergência (Guardiola e Soriano, 2007). Em presença de uma terapêutica altamente supressiva com maximização da barreira genética será teoricamente possível prevenir a emergência de resistências.

Assim, a aquisição de resistências aos anti-retrovíricos implica a existência de pressões selectivas em presença de replicação vírica, como acontece com terapêuticas anti-retrovíricas parcialmente supressivas, com possibilidade de escape das variantes resistentes (Clavel *et al*, 2004) (Fig. 2).

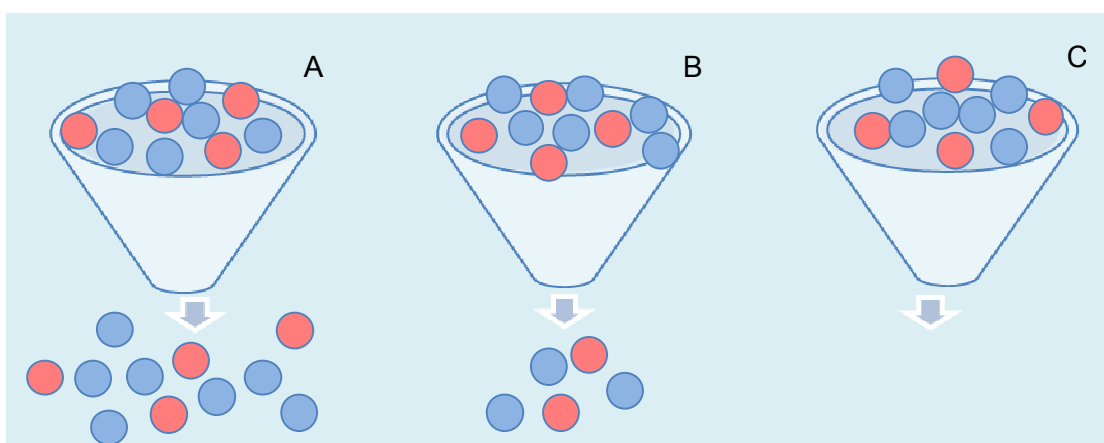


Fig. 2 - Supressão da replicação viral consoante a actividade antiviral.

Para **níveis reduzidos** de actividade antiviral (A), existe escassa pressão selectiva que favoreça as variantes resistentes pré-existentes mais do que as variantes do tipo selvagem. À medida que os viriões do tipo selvagem se continuam a replicar, eles mantêm o domínio da população, minimizando a probabilidade de emergência de resistências.

Para **níveis intermédios** de actividade antiviral (B), a probabilidade de emergência de resistência é elevada, porque a pressão selectiva é suficientemente elevada para filtrar os fenótipos susceptíveis relativamente aos fenótipos resistentes pré-existentes. Para além disso, essas variantes resistentes proliferam, uma vez que a actividade antiviral é insuficiente para suprimir completamente a replicação viral. Num curto período de tempo, as variantes resistentes crescem a ponto de dominarem a população VIH.

Na presença de uma actividade antiviral **extremamente elevada** (C), toda a replicação viral é suprimida. Teoricamente, todos os viriões expostos a uma terapêutica antiviral máxima seriam incapazes de se replicar, as variantes resistentes pré-existentes não poderiam emergir e consequentemente, a resistência não se desenvolveria. (adaptado de Condra *et al*, 2001)

O VIH apresenta uma taxa de replicação extremamente rápida. A população viral parece ser rapidamente moldada para as pressões selectivas através da emergência de múltiplas subpopulações, sendo cada subpopulação sobrevivente pelo menos mais resistente à pressão selectiva (Gupta *et al*, 2002).

A selecção de subpopulações dominantes depende do modo como cada uma delas pode competir com outras subpopulações para os recursos existentes, da rapidez da sua reprodução e da consequente geração de uma descendência potencialmente mais adaptada (Condra *et al*, 2001).

São então produzidas diariamente entre 10.000 a 100.000 cópias de várias mutações possíveis por substituição de nucleótidos. Este nível extraordinariamente elevado de diversidade ocorre como resultado directo do próprio processo de replicação viral, sem qualquer influência da terapêutica farmacológica.

Assim, uma pressão selectiva não cria nem induz mutações. Essa pressão pode favorecer diferenciadamente algumas variantes em relação a outras, ao seleccionar aquelas que estão geneticamente equipadas para sobreviver na presença de pressão. Numa pessoa infectada pelo VIH e não tratada, o elevado nível de replicação viral gera continuamente as variantes virais fisicamente possíveis. Muitas dessas variantes podem não ser viáveis ou capazes de se replicar como resultado das mutações que transportam. Outras mutações podem ser viáveis mas menos capazes de competir com outros viriões para os recursos necessários a uma replicação contínua. Na presença de uma pressão selectiva que não iniba completamente a replicação viral, como o sistema imune ou a maioria das terapêuticas farmacológicas, as variantes sobreviventes replicam-se rapidamente dando origem a diversas subpopulações geneticamente relacionadas, todas elas com algum grau de resistência à pressão selectiva (Condra *et al*, 2001).

Dependendo da intensidade da pressão exercida, a terapêutica anti-retroviral pode promover ou ajudar a prevenir o desenvolvimento de resistência. Numa população de VIH, a probabilidade de serem seleccionadas variantes resistentes pré-existentes é função da força da pressão selectiva exercida pela terapêutica anti-retroviral, além de outros factores, tal como exemplificado na fig.3.

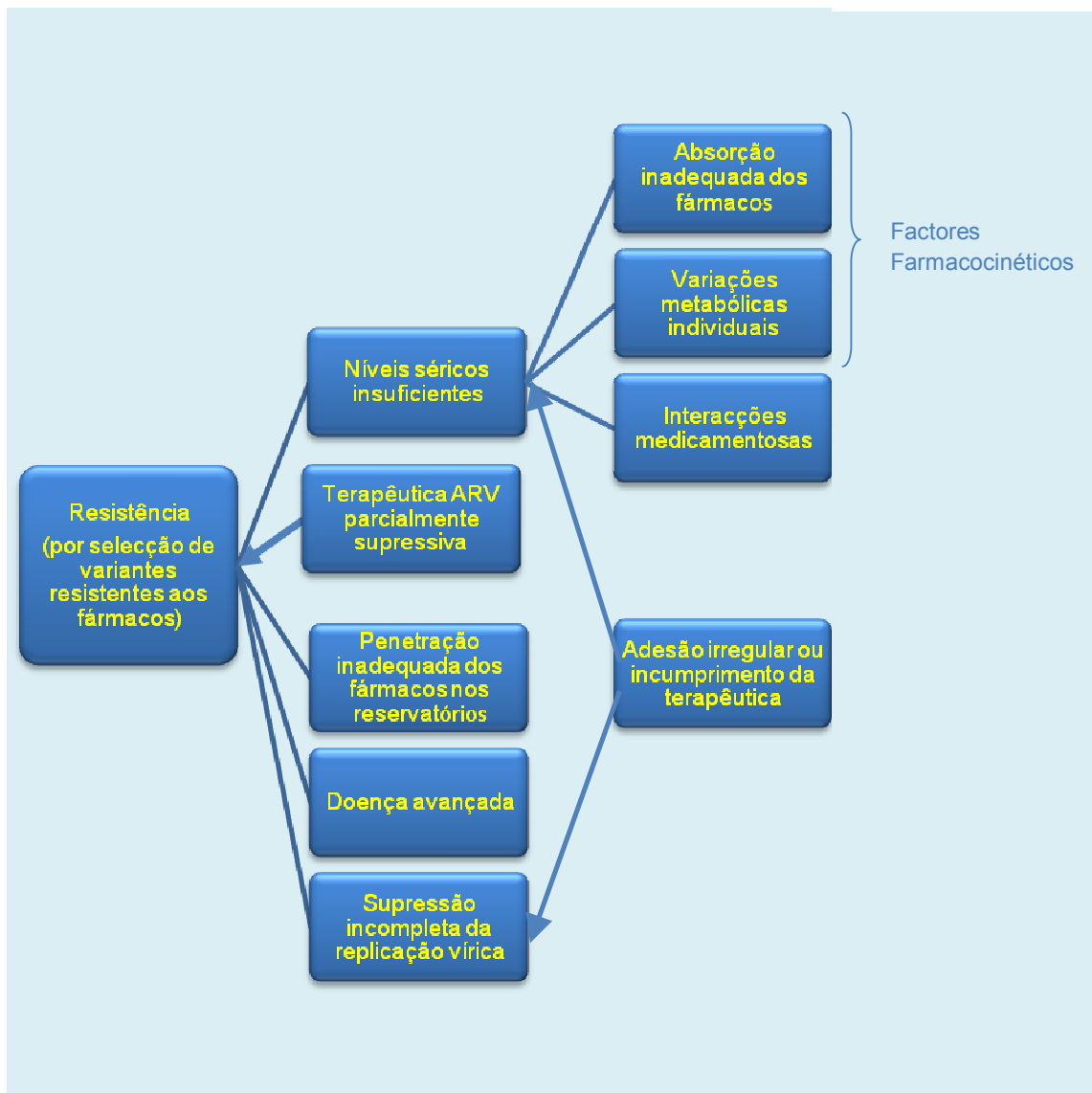


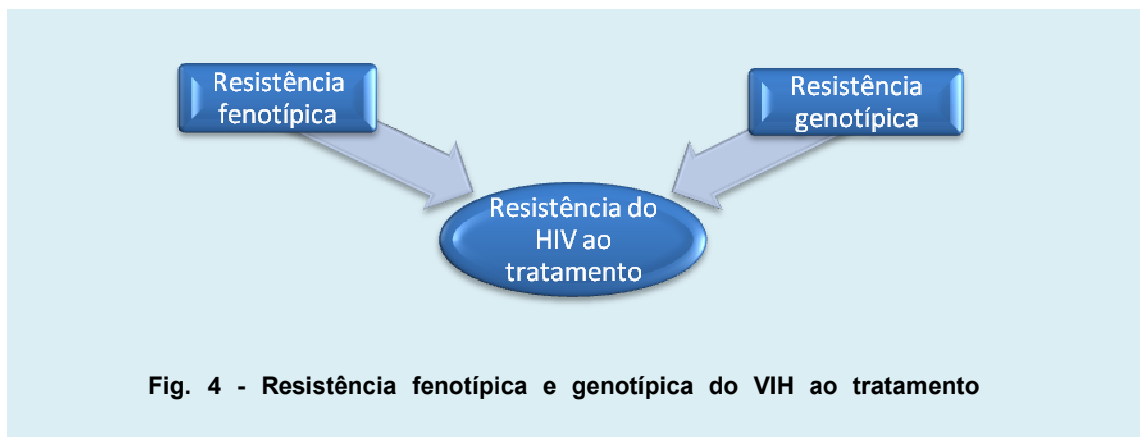
Fig.3 – Descrição dos possíveis determinantes de resistência aos anti-retrovíricos.

Níveis séricos insuficientes dos fármacos constituem um factor determinante de resistências, podendo ter origem em factores farmacocinéticos, como absorção inadequada dos fármacos ou variações metabólicas individuais, assim como em determinadas interações medicamentosas, e ainda, na adesão irregular e no incumprimento do esquema terapêutico por parte do utente.

A penetração e acção de muitos anti-retrovíricos não são muitas vezes adequadas em determinados reservatórios celulares ou tecidulares, como o SNC ou o sistema linfático, favorecendo o aparecimento de padrões de resistência diferenciados e compartimentalizados.

A replicação contínua de variantes virais parcialmente resistentes na presença de doses subóptimas de um fármaco determina a emergência de uma população completamente resistente ao fármaco. As extremas dificuldades na concepção da terapêutica antivírica são uma consequência directa da diversidade genética do VIH, que é gerada ao longo de ciclos repetidos de replicação. A evolução dos vírus resistentes é um resultado directo da replicação viral contínua na presença do fármaco (Gupta *et al*, 2002).

A resistência do VIH ao tratamento com fármacos pode ser detectada e medida de duas formas complementares: **resistência fenotípica** e **resistência genotípica** (Fig. 4).



A coincidência destas resistências demonstra claramente que a população viral está a responder à presença do fármaco pela selecção de vírus mutantes que irão mediar a resistência aos fármacos (Vasconcelos *et al*, 2007).

A estratégia para impedir o aparecimento de resistências passa pelo início de uma terapêutica altamente supressiva o mais precocemente possível, ou seja, numa altura em que a diversidade genética é mais limitada. Este objectivo é atingido através da combinação de agentes com efeito sinérgico ou aditivo e com acção em diferentes reservatórios celulares e tecidulares. Devem utilizar-se preferencialmente fármacos cuja resistência implique um grande número de mutações e com vias de resistência independentes ou mesmo antagonistas. Ao escolher um esquema anti-retrovirico,

deverão sempre ser consideradas as terapêuticas anteriores, excluindo-se, sempre que possível, fármacos já utilizados ou aqueles cuja resistência cruzada seja conhecida.

Devem ainda ser ponderadas as opções terapêuticas que no futuro possam vir a ser necessárias em caso de falência do regime actual (Guardiola e Soriano,2007). Com a utilização de testes de resistência genotípica ou fenotípica, os clínicos dispõem de informação que os ajudará a orientar a escolha dos agentes mais adequados em cada caso. Porém, se a carga viral for indetectável, pelos métodos de detecção actuais, não é possível a realização destes testes.

A emergência de resistência cruzada entre inibidores da protease é comum devido à grande sobreposição dos padrões de resistência seleccionados pelos diferentes IP e à possibilidade de um potenciar o desenvolvimento de variantes resistentes aos outros, se utilizados sequencialmente.

CUMPRIMENTO E ADESÃO AO TRATAMENTO

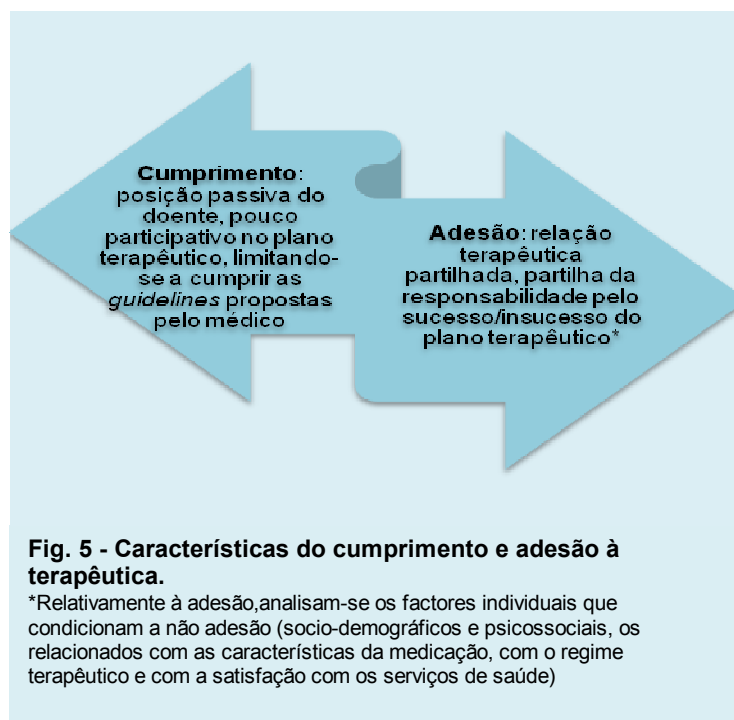
As preocupações relacionadas com o incumprimento da terapêutica desenvolveram-se desde a década de 50. Com a utilização dos antibióticos e a comprovação científica de que este grupo farmacológico necessitava de tomas sistemáticas, sem falhas durante um período determinado, cabia ao médico garantir que o doente seguia as suas indicações terapêuticas. A semelhança com a actual terapêutica anti-retrovírica prende-se com o facto de ambas se dirigirem a microrganismos (agora não uma bactéria mas um vírus, contudo com semelhante capacidade de desenvolver resistências), sendo este um tratamento para ser realizado *ad eternum* (até à data) (Guardiola e Soriano, 2007).

Na década de 70 reforça-se a importância da adesão, devido à necessidade de controlar as doenças infecciosas, prevenir resistências aos agentes causadores das mesmas, tornando assim as terapêuticas eficazes. Com o surgimento da farmacocinética, foi possível avaliar a eficácia dos medicamentos.

O cumprimento da terapêutica (*compliance*) refere-se à medida em que o comportamento do doente coincide com a indicação médica, baseando-se esta numa relação de actividade do médico/ passividade do doente, na qual os pacientes são obedientes e seguem escrupulosamente as instruções e prescrições do médico, associada a uma atitude passiva do doente, sendo este o exclusivo culpado

pelo insucesso terapêutico (Osterberg *et al*, 2005).

A adesão implica uma atitude mais activa e um envolvimento colaborativo voluntário do paciente numa co-participação que produz o resultado preventivo ou terapêutico desejado, implicando uma escolha mútua no planeamento e implementação do regime terapêutico. A adesão engloba as características do indivíduo, da terapêutica, as



inerentes às interações utente-profissional de saúde, entre outras (Osterberg *et al*, 2005) (Fig. 5).

Os profissionais de saúde devem desenvolver compreensão empática e comunicação, respeitar as opiniões e capacidade de decisão dos doentes, assim como as suas atitudes, crenças, dúvidas e preocupações.

As doentes não aderem como forma de expressar as suas dificuldades em lidar com a doença, reagir à forma como foram ou são tratados pelos profissionais de saúde ou lutar contra o sistema, uma vez que as doenças crónicas desequilibram o indivíduo, não só fisicamente, mas também psicologicamente, alterando a relação que tem consigo e com o meio envolvente (André, M.R., 2005).

A problemática da não adesão é preocupante, pela elevada prevalência, pela envolvimento nos sistemas de saúde e económico, pelas repercussões a nível psicossocial e relacional, pelo que devemos minorar as suas consequências negativas e procurar estratégias que facilitem a sua redução (Antunes et al, 2007).

Uma parte bastante significativa das pessoas, a quem é prescrito um regime terapêutico, não o cumpre, independentemente do grupo etário, classe social, etnia, contexto sociocultural ou experiência de vida, tornando-se este problema mais evidente quando a doença é crónica, como é o caso da infecção pelo VIH (André, M.R., 2005).

Existem quatro categorias de factores associados à falta de adesão à terapêutica (Tabela 4) (Blackstock et al, 2005)

Tabela 4 - Factores associados à falta de adesão à terapêutica

<p>Características do doente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Condições físicas (deterioração do estado de saúde devido a ineficácia do tratamento e evolução da doença ou efeitos adversos dos fármacos). • Características psicológicas- problemas psiquiátricos, ansiedade, depressão, sentimento de culpa ou comportamentos aditivos. • Desconhecimento sobre os tratamentos, incapacidade de compreensão e interpretação da doença e tratamentos. • Contexto familiar, social, profissional, sociocultural –a incompreensão e falta de envolvimento da família e amigos, a inadaptação dos horários das consultas e tratamentos à rotina laboral. • Nível sócio-económico- difícil acesso a cuidados de saúde.
<p>Características da doença e terapêutica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mudança de estilo de vida, complexidade e duração do tratamento, com elevado número de medicamentos e tomas, visibilidade dos sintomas (dislipidemia, anorexia), <u>frequentes</u> efeitos adversos. • Declínio da adesão ao longo do tempo
<p>Relação com os profissionais de saúde</p> <ul style="list-style-type: none"> • Características da relação terapêutica: fraca qualidade da relação, desconfiança • Insatisfação e desinteresse do doente e da equipa de saúde, (uma relação empática com a equipa implica uma maior adesão)
<p>Características do sistema de saúde</p> <ul style="list-style-type: none"> • Necessidade de implementação de medidas e recursos para promover a adesão à terapêutica (meios e recursos humanos : multidisciplinaridade, formação adequada, avaliação contínua de resultados)

Tabela 5 - Consequências da falta de adesão à terapêutica

<p>As consequências que advêm da falta de adesão à terapêutica reflectem-se:</p>
<p>No aumento do custo-efectividade dos cuidados de saúde (aumento de recorrência aos serviços de urgência, hospitalizações e re-internamentos)</p>
<p>Na deterioração do estado individual de saúde com possíveis implicações na saúde pública (aumento da morbilidade e mortalidade e aumento das resistências aos fármacos)</p>
<p>Nas decisões clínicas</p>
<p>Nos resultados da pesquisa clínica</p>

A não adesão à terapêutica não tem apenas consequências para o utente, mas pode resultar também em graves consequências para a saúde pública, como o desenvolvimento de estirpes resistentes aos fármacos e consequente aumento da patogenicidade dos agentes infecciosos (Clavel *et al*, 2004) (Tabela 5). Torna-se então imperioso um comprometimento do utente no sucesso terapêutico (Tabela 6).

PROMOVER A ADESÃO À TERAPÊUTICA

A adesão refere-se à forma como o utente cumpre o regime instituído, abrangendo a disponibilidade para iniciar o tratamento e para tomar a medicação exactamente como foi prescrita (Osterberg *et al*, 2005).

Trata-se do factor mais importante para alcançar e manter o sucesso da terapêutica, pois afecta a forma como a medicação diminui a carga viral (Fig.6). A falha de uma dose cria a oportunidade ao VIH de se replicar mais rapidamente, sendo que, para prevenir a progressão para SIDA e as complicações a ela associadas é essencial manter a replicação viral o mais baixa possível (aidsinfo.nih.gov)

Tabela 6: Indicadores do sucesso terapêutico
Diminuição da CV e manutenção da mesma em níveis indetectáveis
Contagem de CD4 estáveis ou mesmo crescentes
Melhoria do estado geral de saúde
Bons resultados dos exames e análises efectuados



Fig 6 - Factores que afectam os níveis de carga viral ao longo da infecção VIH/SIDA.

A carga viral deve ser avaliada entre duas a oito semanas após o início do tratamento e a cada três/quatro meses para avaliar o sucesso terapêutico 36. Se a CV se mantiver detectável entre quatro a seis meses após o início da terapêutica, a adesão à terapêutica deve ser avaliada (dose certa no tempo certo).

O número de linfócitos CD4 deve ser avaliado a cada quatro ou seis meses.

A adesão à terapêutica evita a aquisição de resistências. Falhando doses, podem desenvolver-se estirpes de VIH resistentes aos fármacos usados no tratamento ou outros, do mesmo grupo, com mutações semelhantes e conducentes ao mesmo tipo de resistência, o que conduzirá futuramente a limitações, caso haja necessidade de alterar a terapêutica (Antunes et al,2008). As estirpes resistentes podem ser transmitidas pelo utente a outras pessoas, como consequência de comportamentos de risco (Mansinho et al, 2005; Stevens et al,2008; Van Damme et al, 2008)) (Fig. 7).

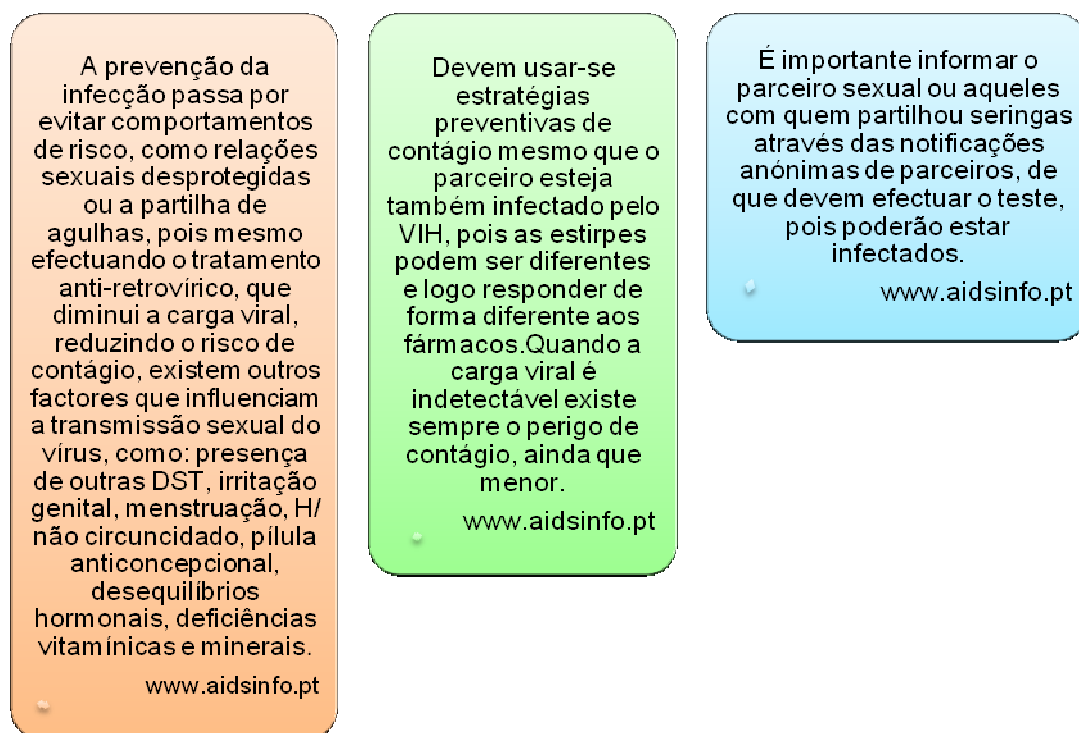


Fig. 7: Medidas preventivas da infecção por VIH/SIDA
(Millet et al, 2008; O'Farrell et al, 2007; Tobian et al, 2009; Stevens et al, 2008; Mathers et al, 2008; Coaten et al, 2008; Wilson et al,2008;)

Apesar de existirem muitos fármacos diferentes e diversos regimes terapêuticos, os estudos mostram que o primeiro regime instituído é aquele com maior probabilidade de sucesso a longo prazo, logo a correcta adesão aumenta as probabilidades de sucesso (Lopes *et al*, 2007).

Se há falência no tratamento e esta se deve à falta de adesão, o médico e o utente devem discutir as causas da mesma e encontrar formas de melhorar a adesão à terapêutica instituída (Tabela 7). A solução pode incluir mudanças que conduzam à diminuição do número de comprimidos ou tomas ou mesmo a um melhor acompanhamento do utente (Fig. 8) (Guardiola e Soriano, 2007).

Tabela 7: Medidas para incentivar a adesão

Conversa com o médico sobre o regime terapêutico, de modo a envolver e responsabilizar o utente pelo seu regime terapêutico

Lista do plano de tratamento, incluindo cada medicamento a tomar, como e quando tomá-lo, se juntamente a alimentos ou em jejum

Perceber a importância da adesão.

Ser honesto acerca de questões pessoais que podem comprometer a adesão. Esta pode ser mais difícil de alcançar em utentes com problemas domésticos, abuso de drogas, alcoolismo, doenças mentais ou outras.

Praticar o regime terapêutico utilizando vitaminas, gomas ou pastilhas de menta, ajuda a determinar quais as tomas que serão problemáticas

Desenvolver um plano individual que funcione*.

*As pessoas que adaptam o plano terapêutico de acordo com as suas rotinas diárias aderem melhor ao tratamento que aquelas que não o fazem (associar tarefas às horas definidas para as tomas). (adaptado de aidsinfo.nih.gov)

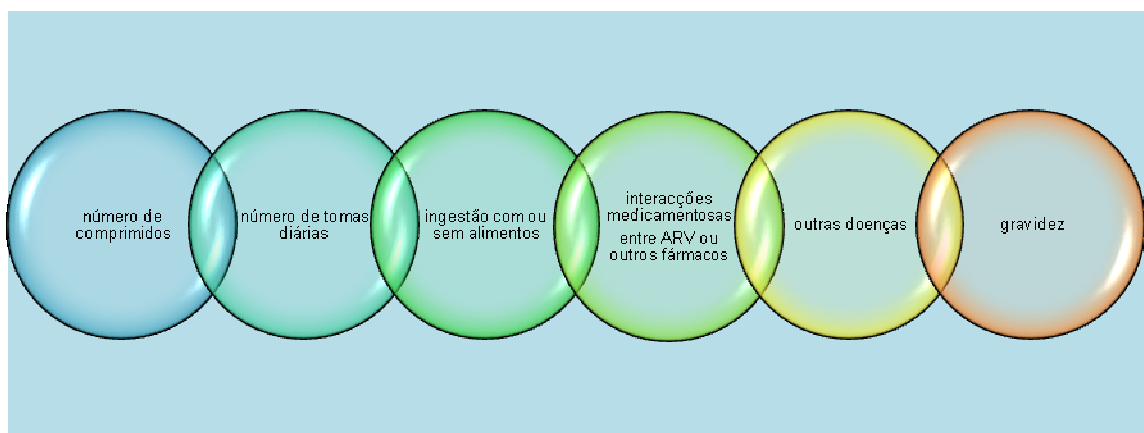
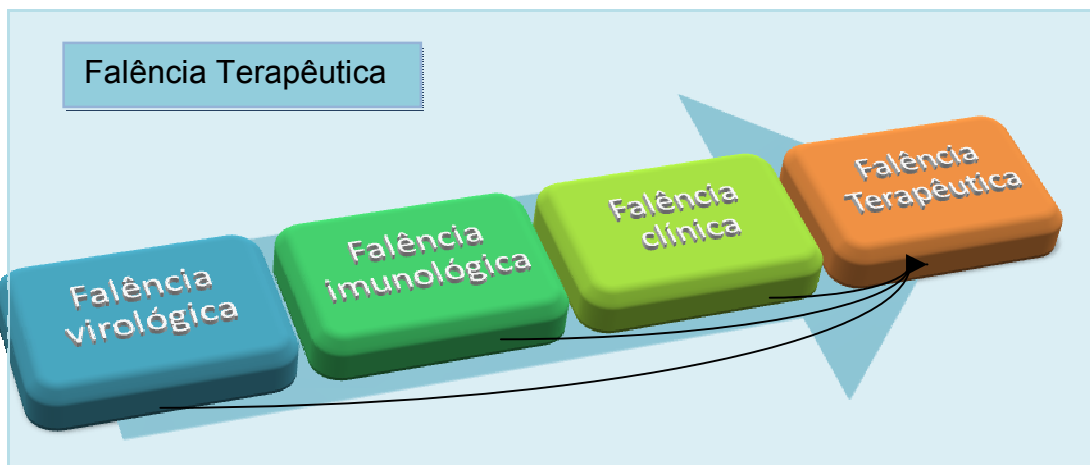


Fig. 8 - Factores a considerar na selecção de um regime de tratamento.



Falência virológica: Ocorre quando a CV continua detectável após 48 semanas após o início da terapêutica ou se se torna indetectável e posteriormente novamente detectável. (Um regime efectivo deve manter a CV permanentemente indetectável) (aidsinfo.nih.gov)

Falência imunológica: Ocorre quando a contagem de linfócitos CD4 diminuiu além da *baseline* (contagem inicial, efectuada antes do início da terapêutica e usada como ponto de referência para monitorizar a infecção por VIH) ou não aumenta além da *baseline* durante o 1º ano de terapêutica. Um regime efectivo/eficaz deve aumentar o número de linfócitos CD4 ou, pelo menos, impedir que diminua. (Johnson, R.P.,2008; aidsinfo.nih.gov))

Falência clínica: Ocorre quando apesar de ter efectuado pelo menos 3 meses de terapêutica, sofre um declínio no estado de saúde ou uma infecção relacionada com o VIH (aidsinfo.nih.gov).

Fig. 9 - Tipos de falência terapêutica

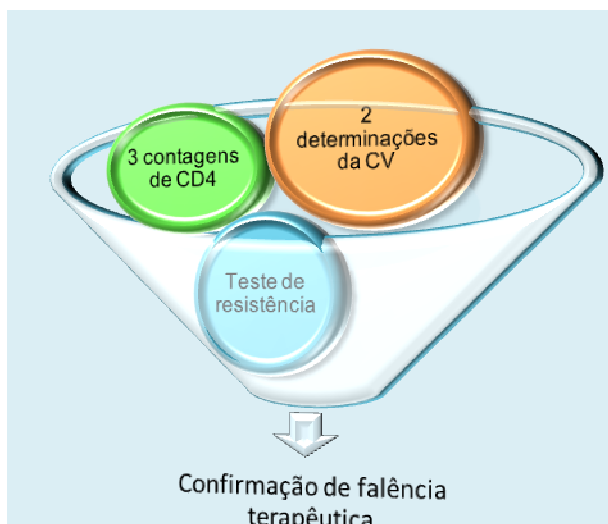


Fig. 10 - Confirmação de falência terapêutica

A confirmação de falência terapêutica ocorre com pelo menos duas determinações da CV e 3 contagens de CD4, assim como com a realização de um teste de resistência, que não pode ser efectuado se a CV for indetectável.

A falência virológica é o tipo mais frequente de falência terapêutica. Quando ocorre (Fig. 10), deve transitar-se para um regime terapêutico mais eficaz, caso contrário, ocorrerá a progressão para falência imunológica num espaço de 3 anos, podendo ser seguida de falência clínica (Vasconcelos *et al*, 2007 (Fig. 9).

Antes de alterar a terapêutica devem considerar-se quais as terapêuticas prévias e as não utilizadas até à data, a “potência” dos novos fármacos e possíveis efeitos secundários. Deverá ainda avaliar-se a adesão ao novo regime, visto que, se a causa da falência for a falta de adesão e esta se mantiver, implicará nova falência, além de novas resistências que poderão ser transmitidas a outras pessoas, sem experiência sequer dos tratamentos em questão, e nas quais se irá repercutir a falência (Vasconcelos *et al*, 2007). É crucial que haja um compromisso absoluto por parte do utente, assim como uma forte relação com os profissionais de saúde para garantir o sucesso da terapêutica (Guardiola e Soriano, 2007). O utente deve estar motivado em manter a sua qualidade de vida e sentir o apoio dos que o rodeiam (equipa de saúde e familiares) (Fig. 11)

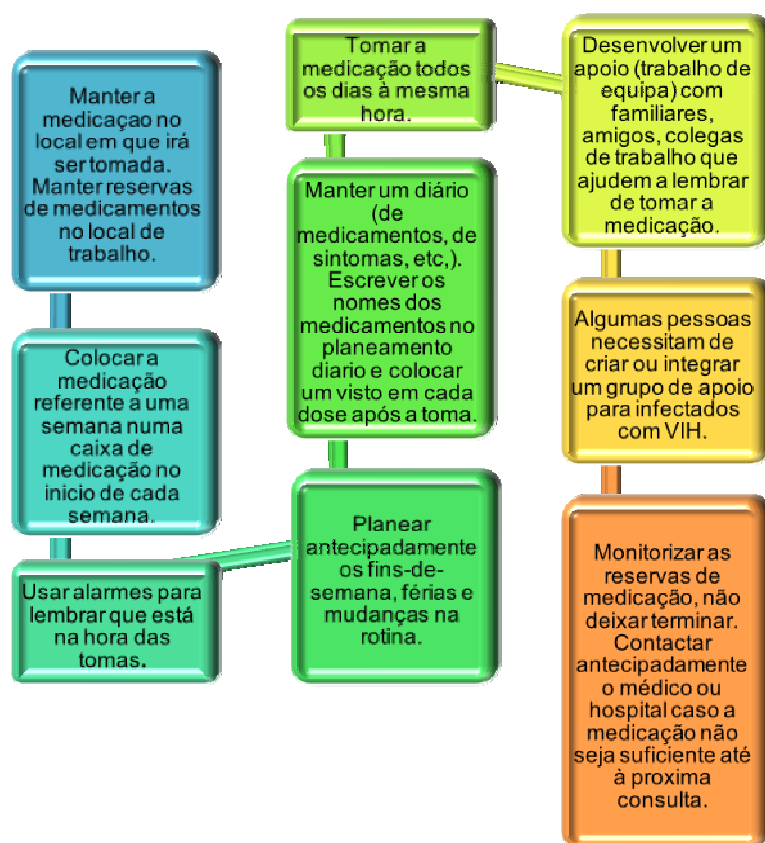


Fig.11 - Conselhos a transmitir aos utentes para manterem a adesão (aidsinfo.nih.gov)

É importante comunicar ao médico qualquer problema que surja com o plano de tratamento. O plano instituído deve ser considerado um trabalho de equipa, no qual o utente se encontra integrado e sente que tem o apoio dos vários profissionais envolvidos (médico especialista em doenças infecciosas, psicólogo/psiquiatra, farmacêutico, nutricionista, assistente social, etc.) Efeitos adversos pronunciados podem implicar ajustes de dose ou alterações na terapêutica, sendo que, o mais importante, é manter a adesão/compliance à mesma. Falhas nas tomas podem significar que o plano de tratamento é demasiado complicado para o utente em causa. Nestes casos, o médico deverá ser sempre informado para poder considerar outras opções e ajudar o utente a obter o máximo benefício da terapêutica.

Do novo regime devem constar três ou mais medicamentos, sendo estes escolhidos com base no historial terapêutico do utente, nos resultados dos testes de resistência e efeitos adversos dos fármacos em questão (Fatkenheuer)(Fig. 12). Se o historial do utente é vasto, este pode experimentar um novo medicamento em fase de investigação, através da participação em ensaios clínicos.



Fig. 12 - Possíveis efeitos adversos da terapêutica HAART

Os efeitos secundários referidos podem obrigar à transição para uma nova terapêutica. Mesmo efeitos secundários *minor* como febre, náuseas e fadiga, podem conduzir a problemas mais sérios, pelo que qualquer efeito secundário deve ser sempre comunicado ao médico. (Stevens *et al*, 2008)

A adesão à terapêutica é essencial para a sua eficácia. Esta deverá ser otimizada através da educação do utente, utilizando fármacos que sejam bem tolerados, regimes terapêuticos o menos complexos possível e individualizando a terapêutica, tendo em conta as particularidades de cada utente.

QUANDO DEVE O UTENTE INICIAR A TERAPÊUTICA?

A TARV está recomendada antes de se atingir o valor dos 200 linfócitos T CD4 (tabela 8). Esta poderá ser ponderada em indivíduos com contagens de linfócitos T CD4 abaixo das 350 céls/mm³, mas acima das 200 céls/mm³. O início da TARV pode ser adiado nos casos em que a carga viral não é muito elevada (<100.000 cópias/ml de ARN-VIH), com contagens estáveis de linfócitos T CD4 ou diminuição lenta dos seus valores, isto é, perda, em média, de 50 céls/mm/ano ou em indivíduos relutantes em iniciarem o tratamento. Contrariamente, CV> 100.000 cópias/ml e diminuição dos linfócitos T CD4>100 céls/mm/ano são razões para recomendar o início da TARV (DHHS; BHIVA; Kitahata *et al*, 2009).

Tabela 8 – Indicações para iniciar a terapêutica anti-retrovírica			
Categoria Clínica	T CD4	ARN-VIH	Recomendações
Sintomático	Qualquer valor	Qualquer valor	Tratar
Assintomático	<200/mm ³	Qualquer valor	Tratar
Assintomático	200-350/mm ³	Qualquer valor	Tratar em regra
Assintomático	>350/mm ³	>100.000/ml	Tratar ou não
Assintomático	>350/mm ³	<100.000/ml	Tratar ou não

Aquando da notificação ao CVEDT, os utentes são classificados em categorias clínicas, com base nos sinais e sintomas apresentados (Tabela 9) e na contagem linfocitária (Tabela 10).

Tabela 9 - Classificação dos utentes segundo o CVEDT			
	Categorias Clínicas		
Contagem de linfócitos T CD4	A	B	C
>500	A1	B1	C1
200 a 499	A2	B2	C2
<200	A3	B3	C3

Tabela 10 - Categorias clínicas segundo os sinais e sintomas apresentados

A - Assintomáticos ou com linfadenopatias generalizada persistentes ou com infecção VIH aguda

B – Sintomáticos

- Angiomatose bacilar
- Candidíase vulvovaginal
- Displasia cervical moderada ou severa
- Carcinoma cervical in situ
- Sintomas constitucionais (febre ou diarreia) com duração superior a 1 mês
- Leucoplasia pilosa oral
- Herpes zooster (≥ 2 episódios envolvendo mais de um dermatomo)
- Listeriose
- Doença inflamatória pélvica
- Neuropatia periférica
- Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)
- Aftas/estomatite

C – Condições indicadoras de SIDA

- Candidíase do esófago, traqueia, brônquios ou pulmões
- Carcinoma cervical invasivo
- Coccidioidomicose extrapulmonar
- Criptococose estrapulmonar
- Criptosporidiose com diarreia por mais de 1 mês
- Infecção por CMV envolvendo outros órgãos além de: fígado, baço, gânglios linfáticos
- Infecção por Herpes simplex vírus com úlceras esofagite
- Histoplasmose extrapulmonar
- Demência associada ao VIH
- Emagrecimento associado ao VIH ($>10\%$), diarreia ou febre por mais de 1 mês
- Isosporose por mais de 1 mês
- Sarcoma de Kaposi (em doentes com idade superior a 60 anos)
- Linfoma cerebral (em doentes com idade superior a 60 anos)
- Linfoma não Hodgkin de células B
- Infecção disseminada por *M. avium* ou *M. Kansassii*
- Infecção disseminada por *M. tuberculosis*
- Tuberculose pulmonar (com serologia positiva por mais de 1 mês ou bronquite, pneumonite ou para VIH)
- Pneumonia por *Pneumocystis carinii*
- Pneumonia bacteriana recorrente
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva
- Septicemia por *Salmonella*, recorrente
- Toxoplasmose de órgãos internos

Categorias clínicas publicadas pelo CDC e CVEDT, segundo as quais se faz o estadiamento dos indivíduos infectados por VIH, classificando-os como A1, A2, A3, B1, B2, B3, C1, C2 ou C3, consoante os sintomas ou condições definidoras de SIDA e a contagem de linfócitos CD4.

Na tabela 11 estão descritas as vantagens e desvantagens do início precoce da terapêutica anti-retrovírica.

Tabela 11 - Vantagens e desvantagens do início precoce da TARV

Em defesa do início da TARV mais precoce os argumentos são:

Diminuição da incidência da tuberculose e linfomas

Obviar complicações relacionadas com a TARV, como a lipodistrofia, que surgem com maior frequência em indivíduos que iniciam a terapêutica com contagem de linfócitos mais baixa (Mansinho *et al*)

Ausência de fase “latente” virológica da infecção

Conservação do Sistema Imune

Menor probabilidade de selecção de mutantes resistentes pré-existentes a partir de uma população VIH menor e menos geneticamente diversificada. (Pantaleo *et al*, 1995)

Contra início da TARV mais precocemente (relativamente ao estado de conservação do sistema imunitário):

Segurança da terapêutica a longo prazo

Toxicidade medicamentosa

Consequências cardiovasculares

Impacto negativo da distribuição de gordura na qualidade vida

Adaptado de Antunes *et al*, 2005

Infelizmente, na prática clínica, os utentes são muitas vezes observados pela primeira vez já em fases avançadas da infecção VIH/SIDA, o que vem reforçar a necessidade de intervenção mais agressiva no aconselhamento e nas iniciativas de rastreios voluntários, por forma a identificar os infectados em fases mais precoces da infecção. (Bartlett *et al*; Antunes *et al*, 2005)

AVALIAÇÃO DA ADESÃO À TERAPÊUTICA

A melhoria da adesão ao tratamento, e conseqüente impacto na saúde dos utentes, deverá ser o objectivo primordial do farmacêutico e dos outros profissionais de saúde, pelo que a identificação do problema e a promoção de normas consistentes se torna fundamental (Lopes *et al*, 2007).

A diminuição da carga vírica encontra-se directamente relacionada com a adesão à terapêutica e a probabilidade de obter cargas víricas indetectáveis aumenta com a mesma.

A efectividade da terapêutica ARV é, muitas vezes, limitada pela baixa adesão, da qual resultam fracas respostas virológicas, imunológicas e clínicas, mas também estirpes resistentes que podem comprometer a utilização de futuros tratamentos. A toma inadequada de medicamentos ARV conduz a níveis subterapêuticos de fármacos, propiciando uma pressão farmacológica selectiva que favorece o aparecimento de resistências e logo, a falência terapêutica (Guardiola e Soriano, 2007).

Métodos de avaliação da adesão

A HAART necessita de níveis de adesão acima dos 95% para ser efectiva.

Existem vários métodos de avaliação da adesão, estando estes agrupados em directos e indirectos, tal como referido na fig.13.

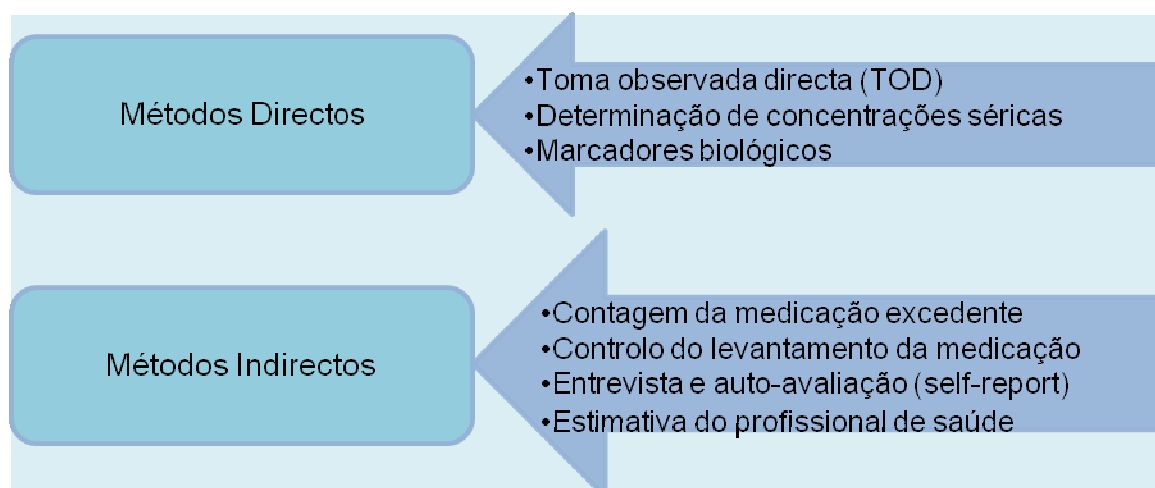


Fig. 13 - Métodos de avaliação da adesão à terapêutica (directos e indirectos) (www.SIDA.pt)

Os **métodos directos** são aqueles que procuram as provas que o medicamento deixa no organismo quando é tomado regularmente. São objectivos, específicos e permitem determinar níveis de incumprimento superiores aos dos métodos indirectos (Lopes *et al*, 2007).

1. **Toma observada directa (TOD):** Neste método, um profissional de saúde dispensa e observa o utente a tomar os medicamentos.

2. **Determinação das concentrações séricas ou plasmáticas:** Determinação analítica do medicamento ou dos seus metabolitos no plasma. Trata-se de um método dispendioso.

3. **Marcadores biológicos:** É efectuada a medição de parâmetros analíticos susceptíveis de serem alterados pelos medicamentos. Ex: macrocitose, característica da zidovudina e da estavudina, aumento dos valores séricos do ácido úrico, característico da didanosina e aumento dos níveis de bilirrubina, que ocorre nos utentes que tomam indinavir (fornecem medidas objectivas, contudo podem ser alterados por factores farmacocinéticos, interações farmacológicas ou clínicas capazes de mimetizar uma adesão irregular, sendo esta medida restrita à investigação).

Os **métodos indirectos** avaliam a adesão através de informações fornecidas pelo utente ou profissionais de saúde. Avalia-se assim a adesão do utente à terapêutica de forma indirecta. São menos dispendiosos mas também menos objectivos que os métodos directos (Lopes *et al*, 2007).

1. **Auto-avaliação da adesão:** O próprio utente informa o profissional de saúde sobre a sua adesão ao tratamento, podendo esta ser sobrevalorizada pela necessidade do utente agradar ou pelo facto de se sentir intimidado, evitando a desaprovação do profissional de saúde e transmitindo uma imagem positiva de si próprio. Quando a falha na toma dos medicamentos é devida à ocorrência de efeitos adversos, o utente menciona. Também pode dever-se a crenças erradas, como acreditar que regimes com maior número de comprimidos por dia estão associados a uma maior probabilidade de ocorrerem resistências.

2. Avaliação clínica (estimativa do profissional de saúde): Esta avaliação depende do conhecimento que o profissional tem do utente, das características pessoais e da empatia que ambos desenvolvem, devendo basear-se em medidas objectivas, como a assiduidade às consultas e os resultados clínicos e analíticos. Apesar da avaliação da adesão com base na entrevista ser sobrestimada em relação àquela usada com aplicação dos métodos directos, a interacção com o utente é importante, pois permite o estabelecimento duma relação interpessoal adequada, favorece a partilha de informação confidencial e recolha de dados impossível através de métodos directos.

3. Contagem da medicação excedente: Contam-se os comprimidos ou cápsulas que o utente tem no início e no fim do período de tempo em estudo, determinando-se se foram efectuadas todas as tomas prescritas, com base no excedente. Contudo, o utente pode retirar medicamentos e não os ingerir, falseando o resultado.

4. Registo da dispensa dos medicamentos nos Serviços Farmacêuticos: Este método é executado pelos farmacêuticos hospitalares, que presumem a falta de adesão se o utente não recorrer aos Serviços Farmacêuticos para adquirir os medicamentos necessários ao tratamento no tempo estipulado. São analisados os registos informáticos referentes à dispensa, permitindo determinar a data e a quantidade de medicação que foi fornecida. A desvantagem deste método resulta do facto dos utentes poderem adquirir os medicamentos mas não os tomarem. É raro um utente admitir que não cumpre a terapêutica correctamente, detectando-se a falta de adesão quando afirmam que não pretendem todos os fármacos prescritos na receita, apenas o A e o B, mas não o C, quando é suposto terminarem todos em simultâneo, ou quando demoram mais tempo que o previsto para adquirir a medicação.

OBJECTIVOS
E
PLANO DE ESTUDO

II - OBJECTIVOS E PLANO DE ESTUDO

Objectivos:

Foi objectivo deste estudo a análise de processos clínicos de utentes infectados com VIH, acompanhados na consulta de doenças infecciosas, assim como na Farmácia de Ambulatório dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar do Alto Ave (CHAA) e a recolha de dados relacionados com a infecção, de modo a avaliar a adesão dos utentes à terapêutica instituída e a forma como esta condiciona a falência virológica, imunológica e terapêutica.

Pretende-se determinar se os utentes aderentes obtêm resultados analíticos mais favoráveis, no que respeita aos valores de linfócitos T CD4 e cargas virais e o aumento de custos relacionado com a instituição de novas terapêuticas por falência das anteriores.

Plano de estudo:

De acordo com os objectivos mencionados, foram avaliados vários parâmetros dos processos clínicos de 181 adultos infectados com VIH seguidos na consulta de doenças infecciosas do CHAA, sendo efectuado um estudo retrospectivo em 20 destes indivíduos (11%), quanto à sua adesão à terapêutica:

- Dados demográficos: sexo, data de nascimento e idade, residência, estado civil.
- Dados epidemiológicos: data do diagnóstico, categorias de transmissão (heterossexual, homo/bissexual, toxicod dependência)
- Contagem dos linfócitos T CD4+, na altura do diagnóstico da infecção VIH/SIDA e todas as determinações posteriores.
- Quantificação da virémia do VIH, na altura do diagnóstico da infecção por VIH/SIDA e todas as determinações posteriores.

A adesão à terapêutica foi avaliada indirectamente, pelo registo informático da aquisição da medicação no ambulatório dos Serviços Farmacêuticos (SF).

Os Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar do Alto Ave estão informatizados pelo sistema informático de Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia (GHAF). Através deste foram elaborados mapas para todos os utentes, com os registos de todas as aquisições de medicamentos anti-retrovíricos na Farmácia de Ambulatório dos SF.

O registo informático da dispensa em ambulatório nos SF do CHAA iniciou-se em 2003. Com a finalidade de analisar a adesão à terapêutica por parte dos utentes, foi estudada a frequência das aquisições de medicamentos e se estas correspondiam aos tempos correctos para o fornecimento das mesmas pelos SF.

Após a análise da adesão à terapêutica, foram seleccionados 20 utentes (11%), sendo 10 deles aderentes à terapêutica instituída e 10 não aderentes. Classificaram-se como aderentes aqueles que recorrem aos SF para adquirir a medicação no tempo certo, nem antes nem depois do previsto. Os não aderentes demonstram falhas na aquisição da medicação, algumas delas bastante acentuadas.

MATERIAL

E

MÉTODOS

III - MATERIAL E MÉTODOS

Utentes:

Numa primeira fase, foram seleccionados 181 utentes adultos seguidos no Centro Hospitalar do Alto Ave desde a altura do diagnóstico da sua infecção por VIH/SIDA até ao final de 2008. Todos estes utentes constavam no sistema informático SONHO, (cujos dados são inseridos pelos médicos responsáveis pelas consultas de doenças infecciosas do Serviço de Medicina Interna) e sistema informático GHAF, (inseridos pelos farmacêuticos responsáveis pela distribuição de medicamentos em regime de Ambulatório dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar do Alto Ave).

Numa segunda fase, foram seleccionados 20 utentes, divididos em dois grupos de 10, de acordo com a adesão demonstrada à terapêutica anti-retrovírica.

Metodologia:

Foram analisados os processos clínicos dos utentes e feito o registo dos dados demográficos, epidemiológicos e clínicos relevantes para o estudo em curso.

Os testes iniciais de diagnóstico (rastreamento) do VIH foram realizados no Serviço de Sangue do CHAA por método imunoenzimático e o diagnóstico definitivo de infecção por VIH foi realizado no Instituto Português do Sangue, no Porto, confirmado pelo método de Western-blot.

A quantificação das virémias plasmáticas do VIH foi efectuada por PCR no Serviço de Imunologia do Hospital Geral de Santo António, no Porto.

A contagem de linfócitos T CD4+ foi realizada por citometria de fluxo no Serviço de Imunologia do Hospital Geral de Santo António, no Porto.

A adesão à terapêutica foi avaliada indirectamente, pelo registo informático da aquisição da medicação no ambulatório dos Serviços Farmacêuticos (SF).

A Comissão Nacional de Protecção de Dados aprovou este estudo, assim como o Conselho de Administração do Centro Hospitalar do Alto Ave (e a sua Comissão de Ética), mediante obtenção do consentimento informado dos utentes.

Análise estatística:

Os dados foram recolhidos dos processos clínicos dos utentes e dos inquéritos efectuados aos mesmos, sendo posteriormente analisados em Microsoft Excel e pelo SPSS (Statistical Package for Social Sciences).

RESULTADOS
E
DISCUSSÃO

IV- RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os objectivos mencionados, foram avaliados vários parâmetros de processos clínicos dos 181 utentes adultos e posteriormente dos 20 utentes com infecção por VIH e recolhidos dados demográficos, epidemiológicos e clínicos que permitem caracterizar o grupo em estudo. Em relação aos dados demográficos, para além do sexo, da idade e da nacionalidade, também foram colhidos dados sobre o estado civil, residência, nível de adesão à terapêutica anti-retrovírica, forma e ano de contágio com o Vírus da Imunodeficiência Humana e orientação sexual.

1. Comparação entre o número de utentes seleccionados para o estudo de adesão à terapêutica e o número total de utentes adultos infectados com VIH seguidos no CHAA:

1.1 Distribuição dos utentes por sexo

Da população estudada (20 utentes), na distribuição por sexo, 16 pertencem ao sexo masculino (80%) e 4 ao sexo feminino (20%), tal como se pode observar na fig. 14. Nos 181 utentes do Centro Hospitalar, a distribuição é 139 utentes do sexo masculino (77%) e 42 do sexo feminino (23%).

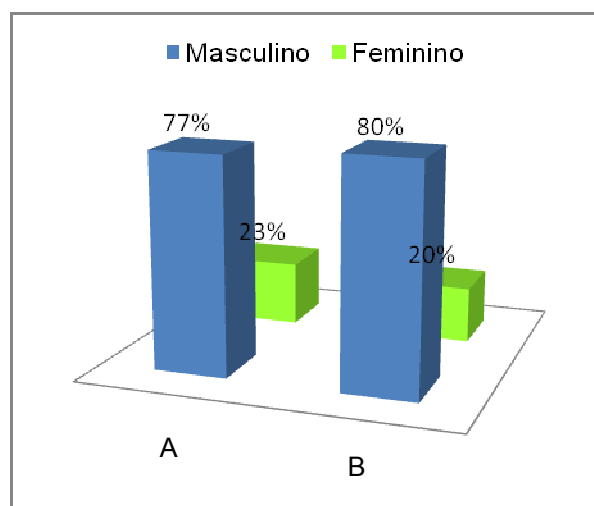


Fig. 14 - Distribuição dos utentes por sexo
A – Nº total de utentes adultos (181) seguidos no CHAA
B – Nº de utentes seleccionados para o estudo de adesão à terapêutica

1.2 Distribuição dos utentes por faixa etária

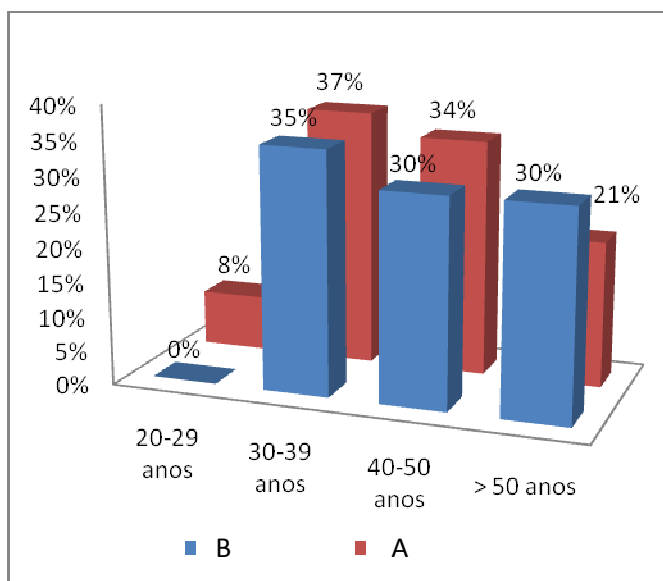


Fig. 15 - Distribuição dos utentes por faixa etária.
A – N° total de utentes adultos (181) seguidos no CHAA
B – N° de utentes seleccionados para o estudo de adesão à terapêutica

Centro Hospitalar, com 14 utentes no grupo dos 20 aos 29 anos (8%), 67 utentes com idades compreendidas entre os 30 e os 39 anos (37%), 61 no grupo dos 40 aos 50 anos (34%) e 39 no grupo dos que têm mais de 50 anos (21%) (Fig. 15).

Na distribuição por faixa etária dos 20 utentes estudados, 7 indivíduos encontram-se no grupo dos 30 aos 39 anos (correspondendo a 35% da população estudada), 6 situam-se no grupo dos 40 aos 50 anos (30%) e 6 no grupo que tem mais de 50 anos (30%), evidenciando que na população mais jovem a prevalência da infecção é superior. O mesmo se verifica nos 181 utentes do

1.3 Distribuição dos utentes por estado civil

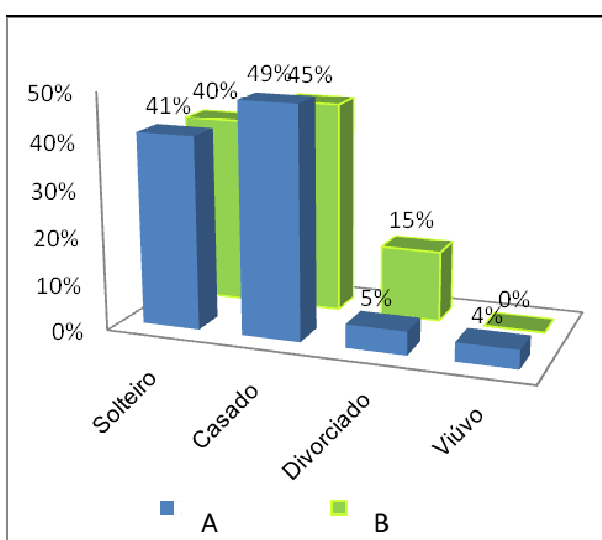


Fig. 16 - Distribuição dos utentes por estado civil.
A – N° total de utentes adultos (181) seguidos no CHAA
B – N° de utentes seleccionados para o estudo de adesão à terapêutica

Relativamente à distribuição dos utentes por estado civil verifica-se que, nos 20 utentes do estudo, existem 9 casados (45%), 8 utentes solteiros (40%) e 3 divorciados (15%), sendo portanto a prevalência similar nos grupos de casados e solteiros, assim como no grupo dos 181 utentes, que tem distribuição similar, com 75 utentes solteiros (41%), 88 casados (49%), 10 utentes divorciados (5%) e 8 viúvos (4%) (Fig.16).

1.4 Distribuição dos utentes por nacionalidade

Distribuindo os 20 utentes por nacionalidade, verifica-se que a maior percentagem possui nacionalidade Portuguesa (95%, 19 utentes), enquanto 5% (1 utente) tem outra nacionalidade. O mesmo sucede com a população de 181 utentes, tendo 93% (168) nacionalidade Portuguesa e 7% (13) outra nacionalidade (Fig. 17).

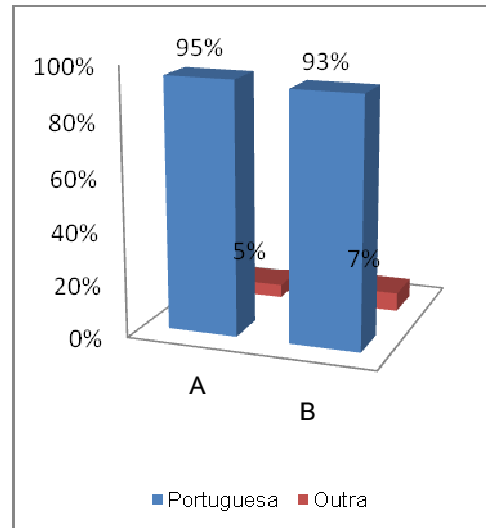


Fig. 17 - Distribuição dos utentes por Nacionalidade
A - Nº total de utentes adultos (181) seguidos no CHAA
B - Nº de utentes seleccionados para o estudo de adesão à terapêutica

1.5 Distribuição dos utentes por orientação sexual

Quanto à orientação sexual, verificamos que a maior parcela, ou seja, 17 indivíduos, são heterossexuais (85%), 2 são homossexuais (10%) e 1 utente afirma-se como bissexual (5%). Na totalidade dos infectados por VIH, as percentagens são semelhantes, com 90% de heterossexuais (162 utentes), 8% de homossexuais (15 utentes) e 2% de bissexuais (4 utentes) (Fig.18).

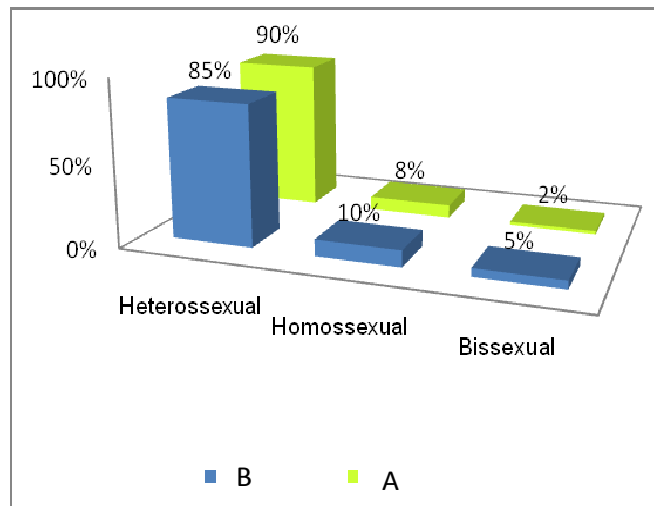


Fig. 18 - Distribuição dos utentes por orientação sexual
A - Nº total de utentes adultos (181) seguidos no CHAA
B - Nº de utentes seleccionados para o estudo de adesão à terapêutica

1.6 Distribuição dos utentes relativamente à forma de contágio.

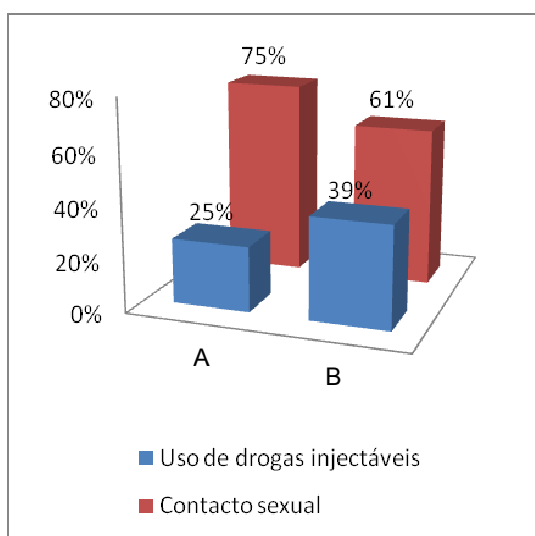


Fig. 19 - Distribuição dos utentes relativamente à forma de contágio.

A – Nº total de utentes adultos (181) seguidos no CHAA
B – Nº de utentes seleccionados para o estudo de adesão à terapêutica

Analisando os dados relativos à forma de contágio, na fig.19, verificamos que 15 utentes adquiriram o vírus através de um contacto sexual de risco (75%) e 5 deles adquiriram devido à utilização de material contaminado, aquando da administração de drogas injectáveis (25%). Também nos 181 utentes a distribuição é semelhante, com a maioria dos utentes a referirem o contacto sexual como via de transmissão (61%, 110 utentes) e 39% contaminados devido ao consumo de drogas injectáveis (71 utentes).

1.7 Distribuição de utentes por ano de diagnóstico

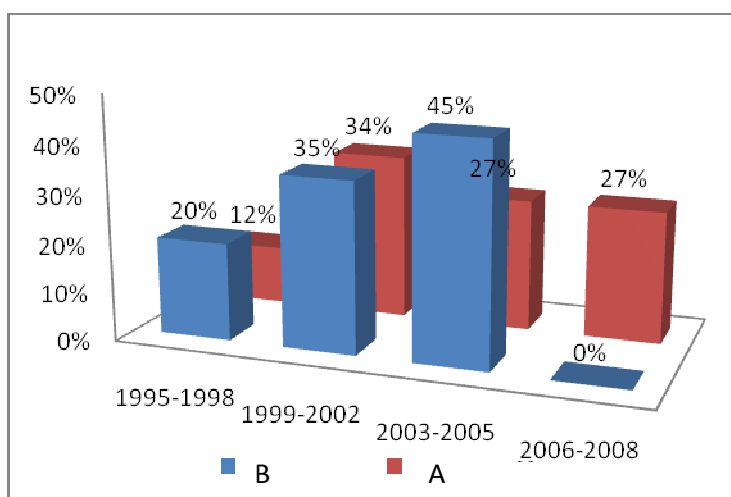


Fig. 20 - Distribuição de utentes por ano de diagnóstico

A – Nº total de utentes adultos (181) seguidos no CHAA
B – Nº de utentes seleccionados para o estudo de adesão à terapêutica

Através da análise da fig. 20, percebemos que o diagnóstico do VIH tem aumentado, no seio da amostra utilizada (20% entre 1995 e 1998, 35% entre 1999 e 2002 e 45% entre 2003 e 2005). No grupo dos 181 utentes, 12% foram diagnosticados com o VIH entre 1995 e 1998, 34% entre 1999 e 2002, 27% entre 2003 e 2005 e 27% entre 2006 e 2008.

Tal reflecte uma maior percepção da doença, por parte da população, uma maior procura dos testes de diagnóstico, mas também que o nº de casos tem aumentado, tal como se vem verificando no nosso país.

2. Caracterização dos 20 utentes seleccionados para o estudo de adesão à terapêutica anti-retrovírica:

2.1 Classificação à data da notificação ao CVEDT

Observando a fig. 21, podemos concluir que à data da notificação ao CVEDT, os utentes aderentes se encontravam em fases mais avançadas e de maior progressão para SIDA (6 utentes em fase C3, 2 utentes em A2, 1 em B3 e 1 em C2), do que os utentes não aderentes, que se encontravam em fases mais precoces (1 utente em A1, 4 utentes em A2, 2 em A3, 1 em B2, e 2 em C3).

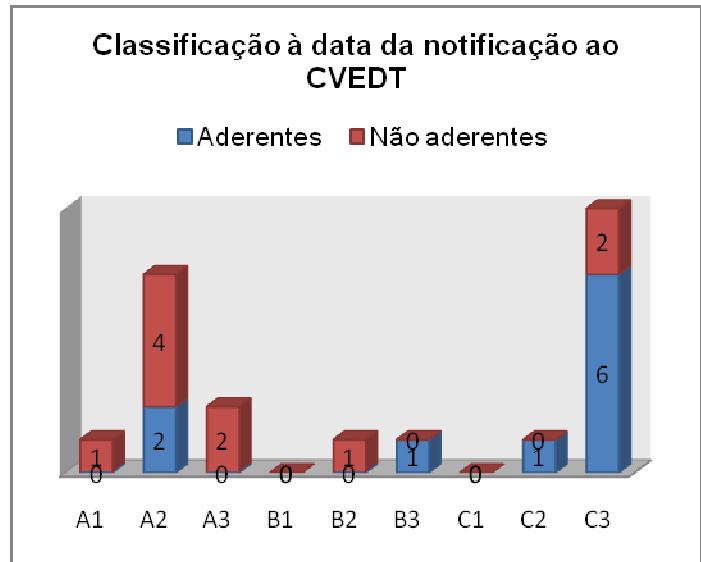


Fig. 21 - Classificação dos utentes à data da notificação ao CVEDT

2.2 Distribuição quanto à manutenção do tratamento inicial

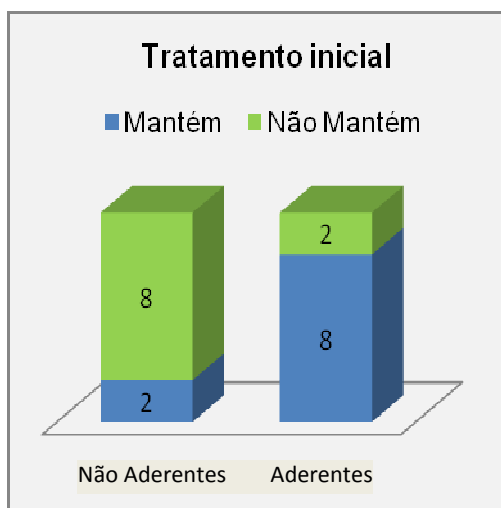


Fig. 22 - Distribuição dos utentes aderentes e não aderentes, consoante existe manutenção do tratamento instituído inicialmente ou não.

Em relação ao primeiro tratamento instituído, verificamos que os utentes aderentes são aqueles que mais mantêm a primeira terapêutica (8 utentes, contra 2 utentes não aderentes, respectivamente 80% e 20% da amostra em estudo) (Fig. 22).

2.3 Distribuição dos utentes segundo a contagem linfocitária inicial

Também a contagem linfocitária inicial corrobora a informação obtida através da classificação do CVEDT, ou seja, os utentes aderentes eram aqueles com mais baixos valores de linfócitos T CD4 (7 utentes com contagem de linfócitos inferior a 200 células por milímetro³, 1 utente com CD4 entre 200 e 349 por milímetro³ e 2 utentes com contagem de linfócitos entre 350 e 499 por milímetro³). Entre

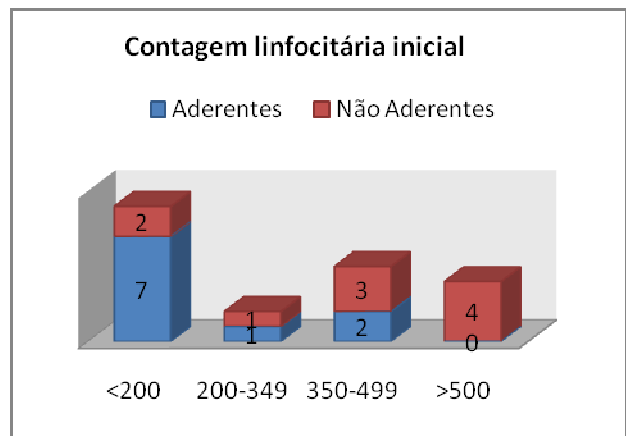


Fig 23 - Distribuição dos utentes segundo a contagem linfocitária inicial

os utentes não aderentes, temos 2 com contagem de linfócitos T CD4 inferior a 200 por milímetro³, 1 utente com um número de linfócitos entre 200 e 349, 3 utentes com contagem de linfócitos entre 350 e 499 por milímetro³ e 4 com contagem de linfócitos superior a 500 células por milímetro³ (Fig. 23).

2.4 Distribuição dos utentes quanto ao tipo de terapêutica prescrita

Os regimes efectuados pelos utentes aderentes inserem-se nos recomendados para primeiro tratamento (Fig.24), visto que uma elevada percentagem mantém o primeiro tratamento prescrito, que, tal como está descrito, se trata do que apresenta maior taxa de sucesso.

Os custos associados à terapêutica são também inferiores no grupo dos utentes aderentes

relativamente ao grupo dos utentes não aderentes.

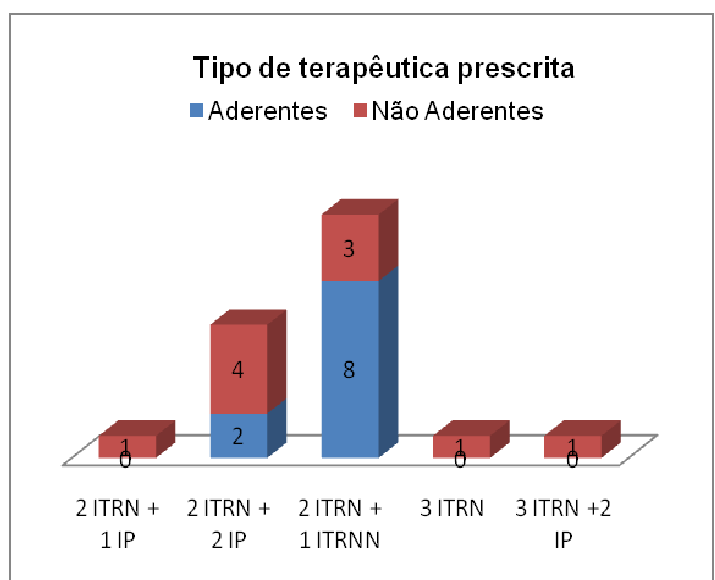


Fig. 24 - Distribuição dos utentes aderentes e não aderentes conforme o tipo de terapêutica prescrita.

2.5 Distribuição dos utentes quanto ao número de terapêuticas efectuadas

Verificamos que os utentes aderentes alteram com menos frequência o regime terapêutico instituído, devido a menor ocorrência de falência terapêutica (Fig. 25).

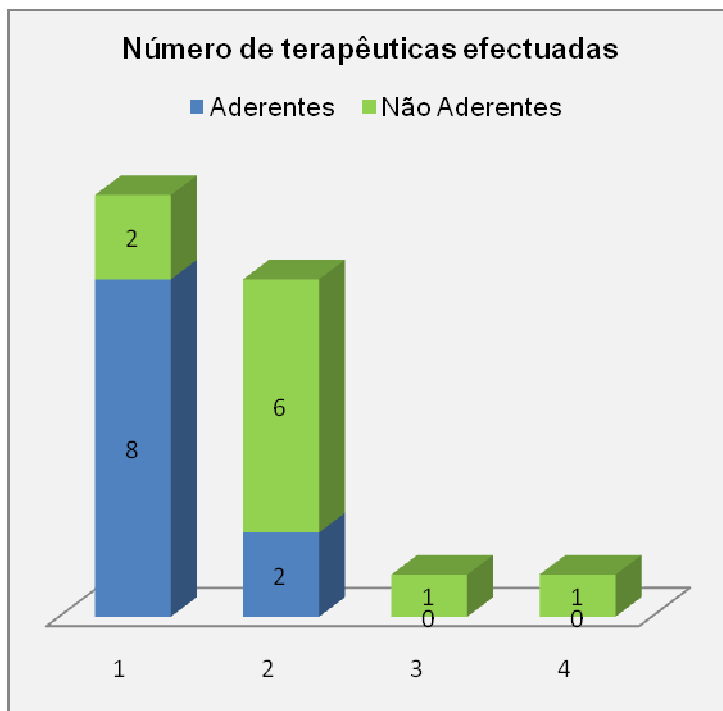


Fig. 25 - Distribuição dos utentes aderentes e não aderentes conforme o número de terapêuticas diferentes efectuadas (uma, duas, três ou quatro).

Oito utentes aderentes mantêm a terapêutica inicial, tendo portanto efectuado apenas uma terapêutica, enquanto apenas dois utentes não aderentes se encontram nestas condições. Dois utentes aderentes alteraram uma vez de terapêutica, tendo-lhes sido prescritas duas terapêuticas diferentes, assim como a seis utentes não aderentes. Já com três e quatro terapêuticas distintas temos apenas um utente não aderente em cada grupo e nenhum utente aderente.

Nas figuras 26, 27, 28 e 29 estão representadas todas as determinações efectuadas de contagens linfocitárias e cargas virais dos utentes aderentes e não aderentes e na tabela 12 encontram-se as características dos utentes no início do estudo (dados demográficos, contagem de células CD4 e carga viral).



Fig. 26 - Contagens de linfócitos T CD4 e cargas virais dos vários utentes aderentes (utentes A1 a A5).

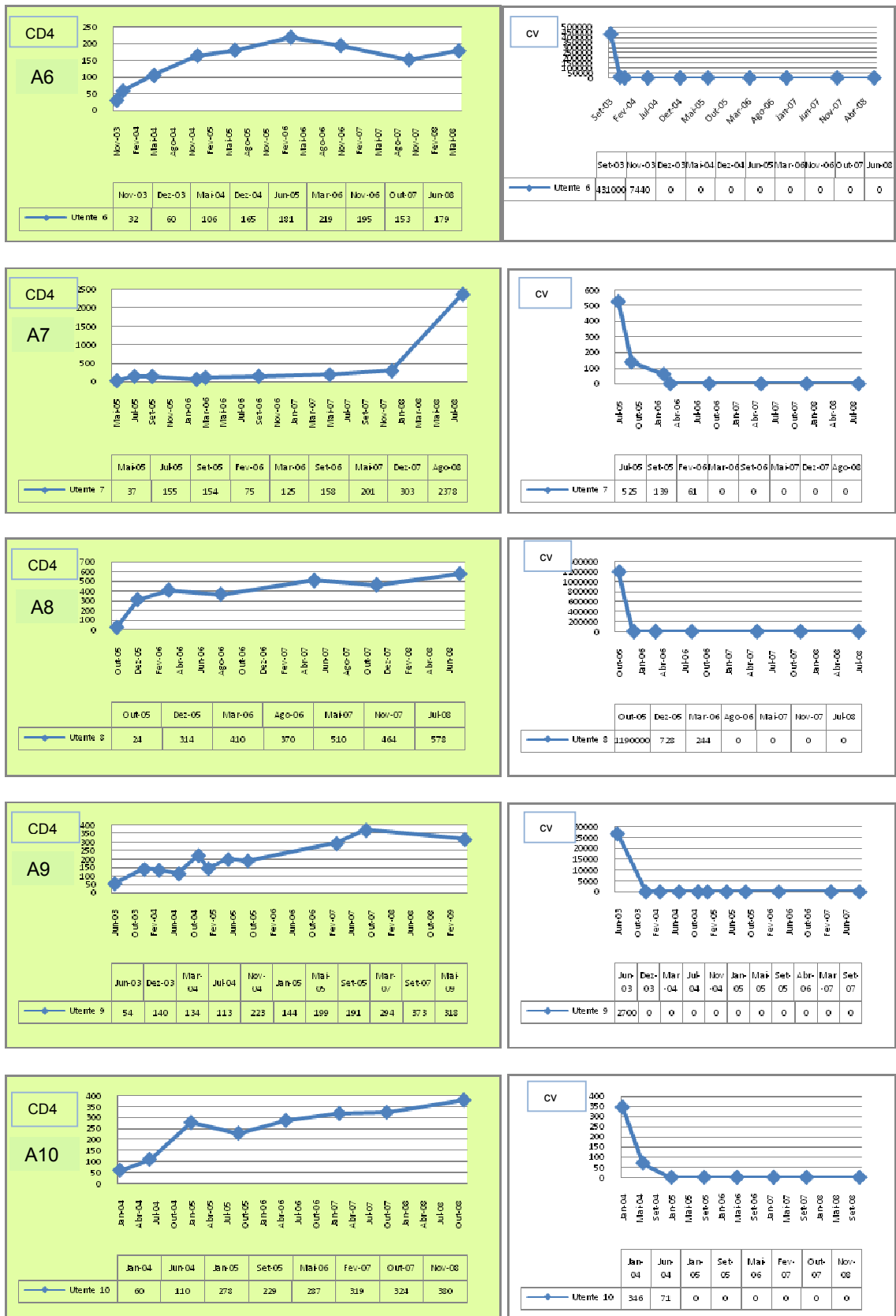


Fig. 27 - Contagens de linfócitos T CD4 e cargas virais dos vários utentes aderentes (utentes A6 a A10).

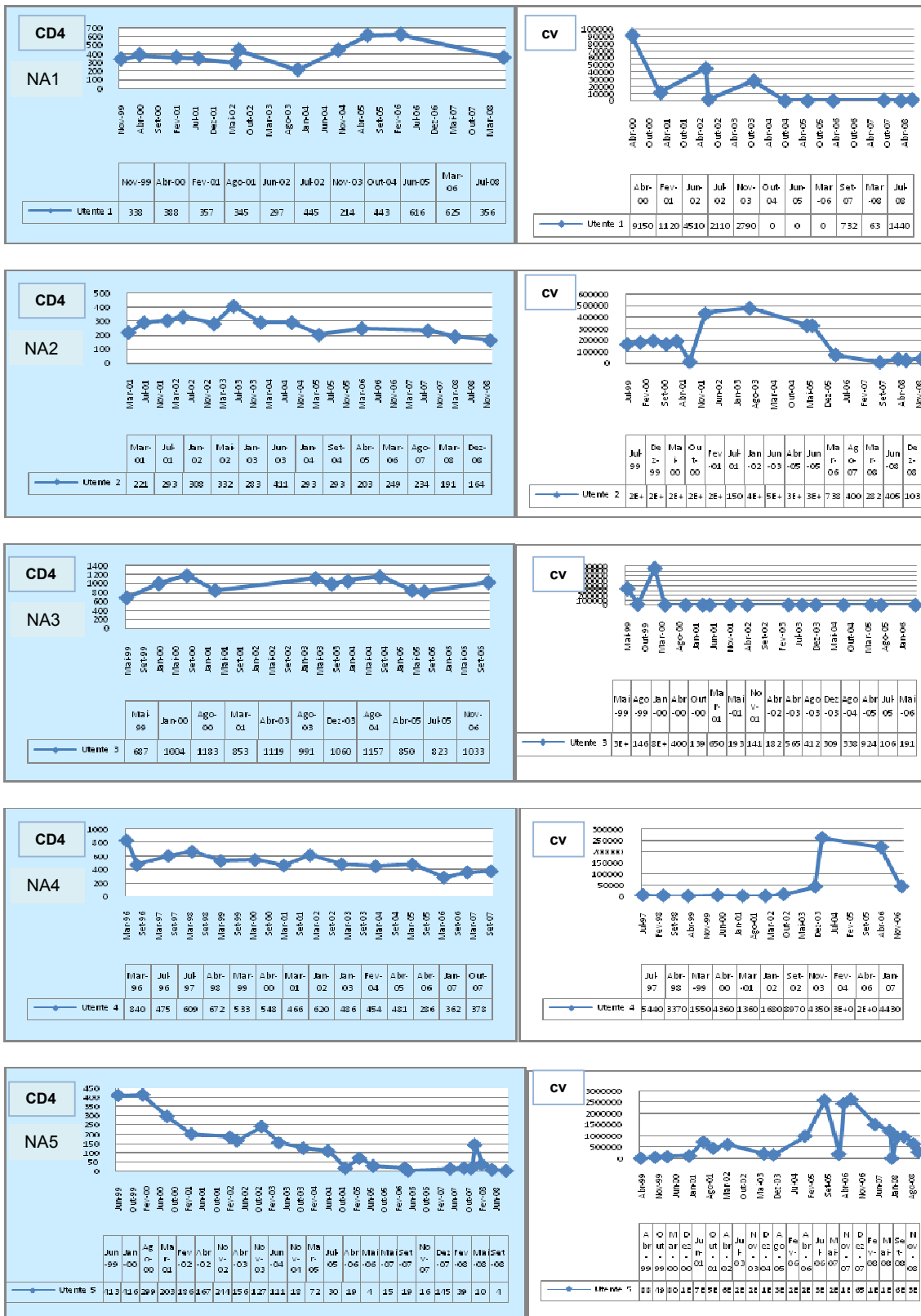


Fig. 28 - Contagens de linfócitos T CD4 e cargas virais dos vários utentes não aderentes (utentes NA1 a NA5).

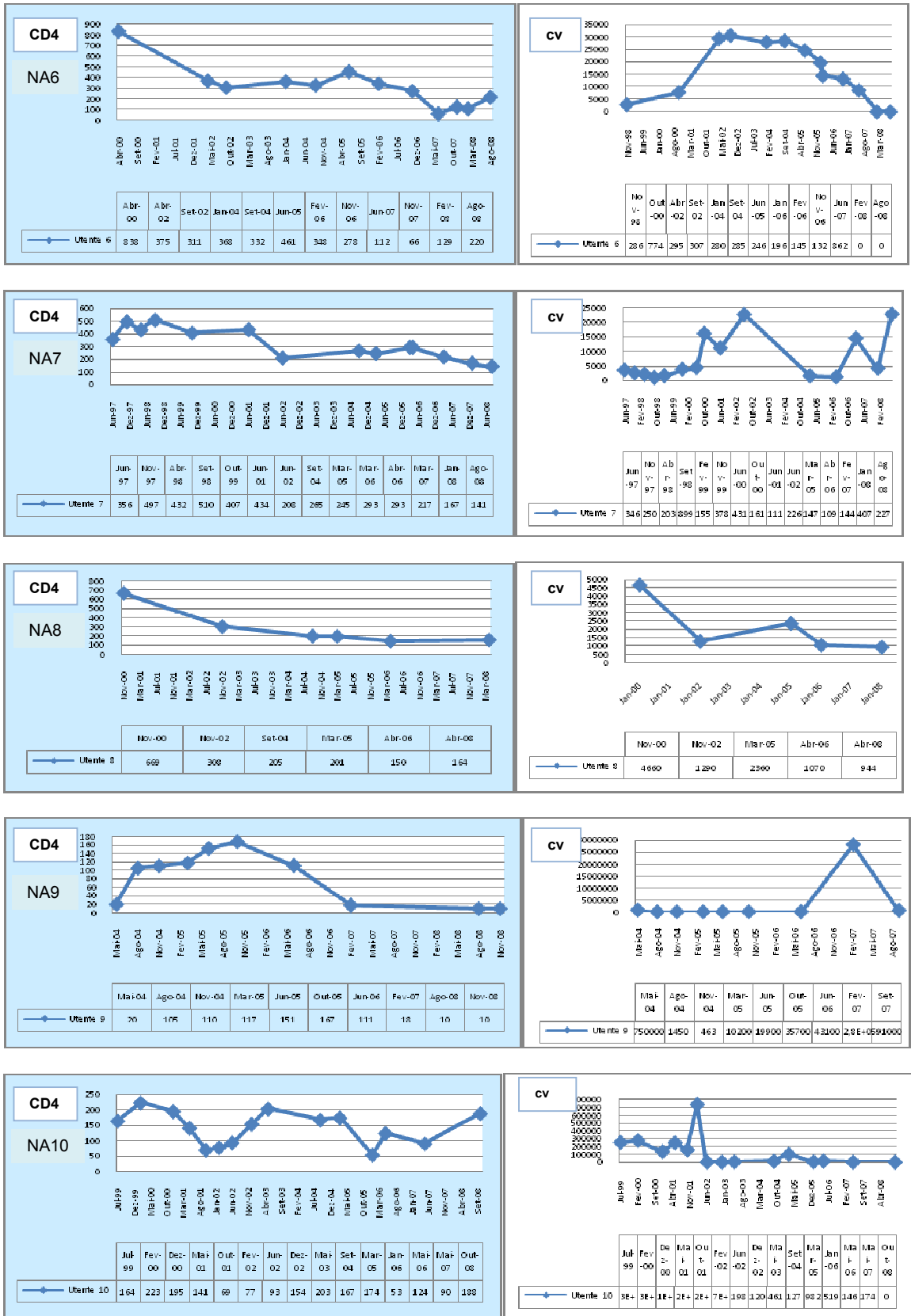


Fig. 29 - Contagens de linfócitos T CD4 e cargas virais dos vários utentes aderentes (utentes NA6 a NA10).

Tabela 12 – Características dos utentes no início do estudo: dados demográficos, contagem de células CD4, carga viral.

	Aderentes (n=10)	Não aderentes (n=10)
Idade (anos) Média	51,7	41
Sexo masculino (%)	70%	90%
Linfócitos CD4 (células/mm ³) Média inicial*	109,3	454,6
Linfócitos CD4 (células/mm ³) Média da última determinação**	737,3	265,8
Carga Viral (cópias/ml) Média inicial***	339.077	152.893
Carga Viral (cópias/ml) Média da última determinação****	0	88.334
SIDA à data do estadiamento e notificação ao CVEDT (%)	70%	20%

*Valor representa a média da contagem de linfócitos CD4 dos utentes na altura em que foi efectuado o diagnóstico.

** Valor representa a média da contagem de linfócitos CD4 dos utentes na altura em que foi feita a última determinação.

***Valor representa a média da carga viral dos utentes na altura em que foi feito o diagnóstico.

****Valor representa a média da carga viral dos utentes na altura em que foi feita a última determinação.

Analisando a tabela 12, verificamos que no grupo de aderentes, a média aritmética de idades é de 51,7 anos (intervalo interquartil 36 a 42), ligeiramente superior à do grupo não aderente (41 anos, intervalo interquartil 31 a 59). Quanto ao género, nos aderentes a percentagem relativa ao sexo masculino situa-se nos 70%, enquanto que nos não aderentes engloba 90% dos indivíduos.

Contudo, as grandes diferenças entre os dois grupos verificam-se no número de casos de SIDA registados à data da notificação ao CVEDT, com 70% nos aderentes e 20% nos não aderentes. Assim, a média na contagem inicial de linfócitos T CD4, em células por milímetro cúbico era de 109,3 nos aderentes (intervalo interquartil 21 a 380) e de 454,6 nos não aderentes (intervalo interquartil 20 a 840). Já a média da última determinação de linfócitos efectuada, em células por milímetro cúbico é de 737,3 nos aderentes (intervalo interquartil 179 a 2378) e 265,8 nos não aderentes (intervalo interquartil 4 a 1033).

A média da carga viral inicial, em cópias por mililitro era de 339.077 nos aderentes (intervalo interquartil 346 a 1.190.000) e 152.893 nos não aderentes (intervalo interquartil 88 a 750000). A média da última determinação da carga viral, em cópias por mililitro é de 0 nos aderentes e 88.334 nos não aderentes (intervalo interquartil 0 a 591.000).

Daqui depreendemos que quando existe adesão à terapêutica, obtêm-se a supressão virológica sustentada, assim como a recuperação do sistema imune, visto que nos aderentes houve um aumento médio bastante significativo do número de linfócitos T CD4 relativamente ao valor determinado inicialmente (628 células por milímetro cúbico, 574,56%), assim como uma supressão completa da replicação viral, com um número de cópias do VIH por mililitro de 0 (<50 cópias por mililitro), ou seja, indetectável pelos métodos actuais. Já nos não aderentes, o número de linfócitos T CD4 sofreu uma diminuição acentuada a partir do valor inicial (265,8 contra os 454,6 iniciais, 41,53%) assim como uma diminuição pouco significativa da carga viral (88.334 contra 152.893 iniciais, 42,23%) uma vez que não se atingiu a supressão viral.

No subgrupo de 20 utentes, à data do diagnóstico, 7 utentes aderentes tinham menos de 200 linfócitos T CD4 (cél/mm³), enquanto apenas 2 utentes não aderentes se encontravam nestas condições.

O nível de RNA do VIH máximo verificado foi de 1190000/ml nos aderentes e de 28200000/ml nos não aderentes.

Utilizando o estadiamento do utente para decidir sobre o início da terapêutica (critérios clínicos e contagem de linfócitos CD4), a média de T CD4, por milímetro cúbico, à qual se iniciou o tratamento foi de 109,3 nos utentes aderentes e 351,5 nos utentes não aderentes. A média da carga viral, em mililitros, situava-se nos 33907,1 nos aderentes e 152735,6 nos não aderentes. Estes valores coincidem com os da primeira determinação efectuada, à data do diagnóstico, nos aderentes, porque se encontravam em fases avançadas da infecção.

Os custos associados à terapêutica foram superiores no grupo dos não aderentes (média=859,6 €), quando comparados com o grupo aderente (média=710,38 €).

A supressão bem sucedida do RNA do VIH após introdução da TARV resultou numa subida da contagem de linfócitos T CD4 (e conseqüente redução do risco de doenças oportunistas e morte).

Nos utentes aderentes, a maioria (70%) encontrava-se em fase de SIDA aquando do diagnóstico, enquanto nos não aderentes apenas 20% estavam na mesma situação, resultando a adesão da percepção da vulnerabilidade e da gravidade da situação, da percepção de que existe uma acção disponível e eficaz, da percepção de que os benefícios de um comportamento são maiores que os custos, resultando num estímulo e motivação para agir.

CONCLUSÕES

V - CONCLUSÕES:

Os resultados do presente estudo permitem a obtenção de diversas conclusões relativamente à adesão à terapêutica anti-retrovírica:

Esta promove a manutenção do primeiro tratamento instituído, pois verificou-se que os utentes aderentes alteraram com menos frequência a terapêutica (8 mantiveram a primeira, 2 alteraram-na uma vez, enquanto apenas 2 não aderentes mantiveram a primeira terapêutica prescrita e os restantes experimentaram duas, três e quatro terapêuticas distintas)

Possibilita a obtenção da supressão virológica sustentada, uma vez que os utentes aderentes atingiram a supressão virológica máxima (carga viral indetectável) e mantiveram-na, o que não sucedeu com os não aderentes. Nos utentes motivados a cumprir a terapêutica, as cargas virais mantiveram-se abaixo do limite de detecção, 50 cópias/ml, mantendo este nível de supressão durante o acompanhamento clínico no decorrer do estudo.

Permite a recuperação do número de linfócitos T CD4, visto que o número de linfócitos T CD4 aumentou nos utentes aderentes, contrariamente aos não aderentes, (nos quais ocorreram até reduções acentuadas).

Diminui os custos relacionados com a terapêutica, já que os custos associados à mesma foram superiores no grupo dos não aderentes (cuja média foi de 859,6€), quando comparados com o grupo aderente (cuja média foi de 710,38 €).

Reduz a evolução da infecção, ou seja, a instituição e adesão adequada da TARV teve influencia directa na redução drástica do risco de evolução, em curto espaço de tempo para a morte, naqueles doentes em situação imunitária de desenvolverem sida, com linfócitos TCD4 <200 céls/mm³).

Constatou-se que a prevalência na forma de contágio foi o contacto sexual de risco (75%), relativamente à via parentérica (25%).

Também se verificou que a adesão foi muito superior naqueles que apresentavam o sistema imune mais debilitado, com um menor número de linfócitos T CD4 por milímetro cúbico e que, apesar disso, obtiveram recuperações mais consistentes.

Bibliografia

- André, M. R.; Adesão à terapêutica em pessoas infectadas pelo VIH/SIDA; Stória Editores
- Antunes, F; Guia práctico de acompanhamento dos infectados por VIH, Permanyer Portugal
- Bhaskaran et al; Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population; *JAMA*; 300(1): 51-59; 2008
- British HIV Association; Guidelines 2005
- Clavel F, Hance AJ; HIV Drug Resistance; *N Engl J Med* 350:1023,2004
- Coates, T.J.; Richter L.; Cacere, C.; Behavioural strategies to reduce HIV transmission: how to make them work better; *Lancet*; 372: 669–84; 2008
- Condra JH, Miller MD, Hazuda DJ, Emini EA.; Potential new therapies for the treatment of HIV-1 infection; Merck Research Laboratories, West Point, Pennsylvania 19486, USA; *JAMA*. ;286(2):171-9; 2001
- Condra JH.; Virological and clinical implications of resistance to HIV-1 protease inhibitors. Department of Antiviral Research, Merck Research Laboratories, West Point, PA 19486, USA.; PMID: 17092810 [PubMed]
- Department of Health and Human Services (DHHS), Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, 2005
- Fatkenheuer G, Nelson M, Lazzarin A, Konourina I, Hoepelman AIM, Lampiris H, Hirschel B, Tebas P, Raffi F, Trottier B, Bellos N, Saag M, Cooper DA, Westby M, Tawadrous M, Sullivan JF, Ridgway C, Dunne MW, Felstead S, Mayer H, van der Ryst E; Subgroup Analyses of Maraviroc in Previously Treated R5 HIV-1 Infection; *N Engl J Med* 359:1442, 2008
- Guardiola, J.M.; Soriano, V.; Tratamiento de la infección por VIH/SIDA: Fármacos e combinaciones, quinta edición, Permanyer Portugal
- Guardiola, J.M.; Soriano, V.; Tratamiento de la infección por VIH/SIDA: Fármacos e combinaciones, octava edición, Permanyer Portugal
- Guardiola, J.M.; Soriano, V.; Tratamiento de la infección por VIH/SIDA: Fármacos e combinaciones, décima edición, Permanyer Portugal
- Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A, Nadler J, Clotet B, Karlsson A, Wohlfeiler M, Montana JB, McHale M, Sullivan J, Ridgway C, Felstead S, Dunne MW, van der Ryst E, Mayer H; Maraviroc for Previously Treated Patients with R5 HIV-1 Infection; *N Engl J Med* 359:1429, 2008

- Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer WA 3rd, Acosta EP, Schackman BR, Pilcher CD, Murphy RL, Maher WE, Witt MD, Reichman RC, Snyder S, Klingman KL, Kuritzkes DR; Triple-Nucleoside Regimens versus Efavirenz-Containing Regimens for the Initial Treatment of HIV-1 Infection; *N Engl J Med* 350:1850, 2004
- Gupta SB, Mast CT, Wolfe ND, Novitsky V, Dubey SA, Kallas EG, Schechter M, Mbewe B, Vardas E, Pitisuttithum P, Burke D, Freed D, Mogg R, Coplan PM, Condra JH, Long RS, Anderson K, Casimiro DR, Shiver JW, Straus WL.; Cross-clade reactivity of HIV-1-specific T-cell responses in HIV-1-infected individuals from Botswana and Cameroon; Merck and Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA; *Annu Rev Med.*;53:541-55;2002
- Havlir DV, Bassett R, Levitan D, Gilbert P, Tebas P, Collier AC, Hirsch MS, Ignacio C, Condra J, Günthard HF, Richman DD, Wong JK.; Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination hiv therapy; University of California, San Diego, 150 W Washington, Suite 100, San Diego, CA 92103, USA; *JAMA.*;286(2):224-6; 2001
- Hammer SM; Management of Newly Diagnosed HIV Infection; *N Engl J Med* 353:1702, 2005
- Johnston MI, Fauci AS; An HIV Vaccine — Challenges and Prospects; *N Engl J Med* 359:888, 2008
- Johnson RP; How HIV Guts the Immune System; *N Engl J Med* 358:2287, 2008
- Katz IT, Wright AA; Circumcision — A Surgical Strategy for HIV Prevention in Africa; *N Engl J Med* 359:2412, 2008
- Kilby JM, Eron JJ; Novel Therapies Based on Mechanisms of HIV-1 Cell Entry; *N Engl J Med* 348:2228, 2003
- Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC, Hogg RS, Deeks SG, Eron JJ, Brooks JT, Rourke SB, Gill MJ, Bosch RJ, Martin JN, Klein MB, Jacobson LP, Rodriguez B, Sterling TR, Kirk GD, Napravnik S, Rachlis AR, Calzavara LM, Horberg MA, Silverberg MJ, Gebo KA, Goedert JJ, Benson CA, Collier AC, Van Rumpae SE, Crane HM, McKaig RG, Lau B, Freeman AM, Moore RD; Effect of Early versus Deferred Antiretroviral Therapy for HIV on Survival; *N Engl J Med* 360:1815,2009
- Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC, Hogg RS, Deeks SG, Eron JJ, Brooks JT, Rourke SB, Gill MJ, Bosch RJ, Martin JN, Klein MB, Jacobson LP, Rodriguez B, Sterling TR, Kirk GD, Napravnik S, Rachlis AR, Calzavara LM, Horberg MA, Silverberg MJ, Gebo KA, Goedert JJ, Benson CA, Collier AC, Van Rumpae SE, Crane HM, McKaig RG, Lau B, Freeman AM, Moore RD; Effect of Early versus Deferred Antiretroviral Therapy for HIV on Survival; *N Engl J Med* 360:1815,2009
- Little SJ, Holte S, Routy JP, Daar ES, Markowitz M, Collier AC, Koup RA, Mellors JW, Connick E, Conway B, Kilby M, Wang L, Whitcomb JM, Hellmann NS, Richman DD; Antiretroviral-Drug Resistance among Patients Recently Infected with HIV; *N Engl J Med* 347:385, 2002

Lopes *et al*; Boas práticas de Farmácia Hospitalar no âmbito da infecção VIH/SIDA; Coordenação Nacional para a infecção VIH/SIDA 2008, Editorial do Ministério da Educação

Mansinho, K.; Vieira, A.; Antunes, F.; Soares, A.; Marques, P.S.; Manual Prático para a pessoa com VIH, Permanyer Portugal

Mathers B.M., Degenhardt L., Phillips, B., Wiessing, L., Hickman, M., Strathdee, S.; et al, for the 2007 Reference Group to the UN on HIV and Injecting Drug Use; Global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs: a systematic review ; Lancet; 372: 1733–45; 2008

Millet *et al*; Circumcision status and risk of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men; *JAMA*; 300 (14): 1674-84; 2008

O'Farrel *et al*; Male circumcision in HIV prevention; *Lancet* ; 369: 1597-8; 2008

Osterberg, L.; Blaschke, T.; Adherence to medication; *N Eng J Med*; 353:487-97; 2005
Retrovirology 2009, 6:40 doi:10.1186/1742-4690-6-40;2009

Severe P, Leger P, Charles M, Noel F, Bonhomme G, Bois G, George E, Kenel-Pierre S, Wright PF, Gulick R, Johnson WD Jr, Pape JW, Fitzgerald DW; Antiretroviral Therapy in a Thousand Patients with AIDS in Haiti; *N Engl J Med* 353:2325, 2005

Stevens *et al*; HIV infeccion: The basics *JAMA*; 300 (5):614; 2008

Tobian AAR, Serwadda D, Quinn TC, Kigozi G, Gravitt PE, Laeyendecker O, Charvat B, Ssempijja V, Riedesel M, Oliver AE, Nowak RG, Moulton LH, Chen MZ, Reynolds SJ, Wawer MJ, Gray R.; Male Circumcision for the Prevention of HSV-2 and HPV Infections and Syphilis; *N Engl J Med* 360:1298, 2009

Vahlne, Anders; A historical reflection on the discovery of human retroviruses

Van Damme L, Govinden R, Mirembe FM, Guedou F, Solomon S, Becker ML, Pradeep BS, Krishnan AK, Alary M, Pande B, Ramjee G, Deese J, Crucitti T, Taylor D; Lack of Effectiveness of Cellulose Sulfate Gel for the Prevention of Vaginal HIV Transmission; *N Engl J Med* 359:463, 2008

Wilson, D.P.; Law, M.G. Grulich, A.E.; Cooper, D.A.; Kaldor, J.M.; Relation between HIV viral load and infectiousness: a model-based analysis Lancet ; 372: 314–20; 2008

www.aidsmap.com (acedido em 3/7/2009)

www.aidsinfo.nih.gov (acedido em 27/5/2009)

www.roche.pt/SIDA (acedido em 22/5/2009)

www.SIDA.pt (acedido em 2/6/2009)

www.CDC.org (acedido em 15/5/2009)