

RESUMO

Introdução: A terapêutica antirretrovírica (TAR) modificou a evolução da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) em idade pediátrica diminuindo a morbilidade e mortalidade de forma acentuada. Para o sucesso dessa terapêutica é necessária elevada adesão à medicação, a qual deve ser corretamente avaliada e maximizada utilizando estratégias de intervenção baseadas nos fatores que a influenciam.

Objetivos: A presente revisão bibliográfica tem como objetivos: compreender quais os métodos existentes para avaliar a adesão à TAR em idade pediátrica; perceber quais os fatores que influenciam positiva ou negativamente a adesão à TAR; constatar estratégias que melhorem a adesão à TAR tendo em atenção os fatores avaliados anteriormente.

Material e Métodos: O material bibliográfico utilizado para a realização deste artigo de revisão foi obtido através de uma pesquisa efetuada na base de dados eletrónica PUBMED disponível em www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/.

Desenvolvimento: Existem diversos modos de avaliar a adesão à TAR, sendo que escolha do método ou combinação de métodos a utilizar deve ser ponderada para cada caso específico consoante as circunstâncias existentes. A adesão à TAR, como fenómeno complexo que é, vê-se influenciada por múltiplos fatores relacionados com a criança, o seu cuidador, regime terapêutico, sociedade e cultura em que a criança está inserida. O conhecimento desses fatores permite estabelecer estratégias de intervenção adequadas para maximizar a adesão.

Conclusões: A adesão é fundamental para o sucesso da TAR. Para avaliar a adesão, o método mais utilizado globalmente é o auto-reportar e o mais sensível é a monitorização eletrónica do fármaco. A combinação de dois ou mais métodos é aconselhada. As estratégias de intervenção em idade pediátrica devem contemplar os fatores relacionados com a criança e seu cuidador, a nível de *coping*, motivação, comportamental e de conhecimento relativamente à doença.

Palavras-chave: Adesão; Adolescência; Infância; Pediatria; Terapêutica antirretrovírica; VIH

ABSTRACT

Introduction: The antiretroviral therapy (ART) has changed the evolution of infection by human immunodeficiency virus (HIV) infection in pediatric morbidity and mortality decreased dramatically. For the success of this therapy is required high medication adherence, which should be properly evaluated and maximized using intervention strategies based on the factors that influence it.

Objectives: This literature review aims to: understand what the existing methods to assess adherence to ART in children; understand the factors that positively or negatively influence adherence to ART; find strategies to improve adherence to ART taking into account factors previously evaluated.

Material and Methods: The bibliographic material used to complete this review was obtained through a survey conducted in the electronic database PUBMED available in www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/.

Development: There are several ways to assess adherence to ART, and choice of method or combination of methods to use should be considered in each case depending on the prevailing circumstances. Adherence to ART, as a complex phenomenon, it is seen influenced by multiple factors related to the child, caregiver, therapeutic regimen, society and culture in which the child is inserted. Knowledge of these factors allows the establishment of appropriate intervention strategies to maximize adherence.

Conclusions: Compliance is critical to the success of ART. To assess compliance, the method most generally used is the self-report and the most sensitive is the electronic monitoring of the drug. The combination of two or more methods is advised. Intervention strategies in children must include factors related to children and their caregivers, the level of coping, motivation, behavior and knowledge about the disease.

Key-words: Compliance; Adolescence; Infancy; Pediatrics; Antiretroviral Therapy; HIV

1. INTRODUÇÃO

Na atualidade estima-se que haja um número superior a 2,5 milhões de crianças com idade inferior a 15 anos a viver com Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) a nível mundial, sendo que aproximadamente 80% destas vivem na África Subsaariana. Contudo tem-se verificado nos últimos anos uma diminuição da taxa de mortalidade e da incidência de VIH, sendo que em 2009 houve um número estimado de 390000 crianças que foram infetadas de novo, traduzindo um decréscimo de 25% em relação há 5 anos.¹

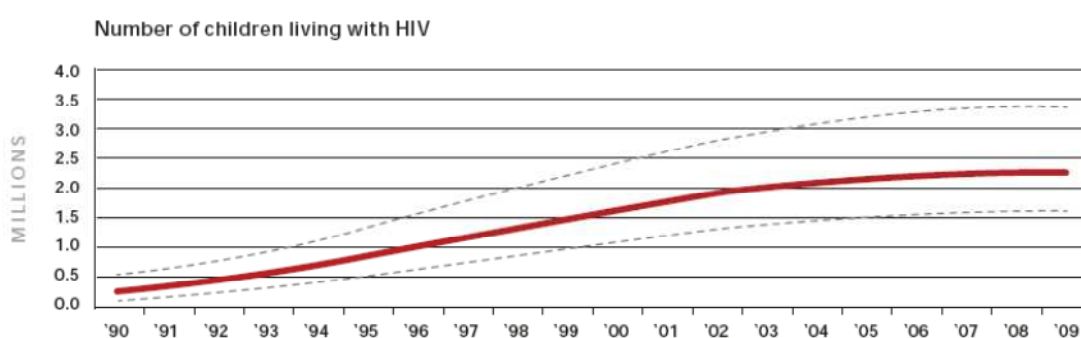


Figura 1: Prevalência do VIH em idade pediátrica¹

Tais dados estatísticos são em muito devido ao aparecimento da terapêutica antirretrovírica (TAR), a qual suprime eficazmente a replicação do vírus, reduz a mortalidade e melhora a qualidade de vida das crianças e adultos com VIH.² O principal avanço significativo na redução da infeção pelo VIH na criança foi a introdução da administração da TAR no período da gravidez e peri-parto que permitiu uma redução da transmissão perinatal do vírus para valores inferiores a 2%.³ Em países desenvolvidos, a infeção por VIH em idade pediátrica é hoje encarada como uma doença crónica ao invés de uma doença progressiva e fatal. No entanto, essa realidade não ocorre nos países em desenvolvimento já que apenas 15% das crianças que necessitam da TAR a têm disponível.^{4,5}

A adesão ótima à TAR é um dos principais fatores que determina o sucesso do tratamento e a prevenção da ocorrência de resistências.^{6,7} O início precoce da TAR, que deverá consistir na combinação de 3 fármacos de pelo menos duas classes diferentes, está associado a significativa redução da progressão para SIDA e morte quando comparado com a atitude expectante até que os critérios clínicos e

imunológicos se estabeleçam.^{4,7} Na realidade é necessária uma adesão à TAR superior a 95% para assegurar máxima supressão viral tanto em crianças como em adultos, sendo que uma má adesão se traduz numa maior suscetibilidade para desenvolver resistências aos fármacos utilizados num determinado regime assim como causar possíveis resistências cruzadas a outros fármacos da mesma classe, limitando futuros regimes terapêuticos que poderiam ser utilizados.⁸⁻¹⁰ Wiener et al (2004) constataram que dentro do grupo de crianças com uma carga viral de VIH-1 ARN inferior a 10000 75% destas tomaram 100% das doses da sua medicação na semana anterior, contrabalançando com aquelas com uma carga viral igual ou superior a 10000 em que somente 36% das crianças admitia ter tomado a medicação na sua totalidade.¹¹ É importante que os médicos reconheçam a não adesão como um problema comum da terapêutica do VIH e a dificuldade que as crianças e adolescentes têm em admitir o esquecimento ou não desejo da toma da medicação assim como dificuldades decorrentes dessa. Além disso, a adesão pode variar no mesmo indivíduo ao longo do tempo. Um adolescente que tem uma adesão excelente até essa idade poderá deixar de a ter decorrente de diversos possíveis fatores, de modo que a atitude do médico deverá ser sempre de não julgamento e de confiança para facilitar a comunicação e conseqüentemente aumentar a possibilidade de sucesso de adesão à terapêutica nesse indivíduo.¹⁰

Os problemas na adesão à TAR ocorrem frequentemente na infância e adolescência. Daí se depreende a importância do estudo nesta área abordando os diferentes modos de avaliar a adesão à TAR, os diferentes fatores que influenciam a influenciaram assim como estratégias que a possam aumentar.

2. DESENVOLVIMENTO

Métodos de avaliação da adesão à terapêutica antirretrovírica

A avaliação da adesão à terapêutica tem como intuito estudar se as doses prescritas são efetivamente tomadas, fatores que estejam a influenciar a adesão e estratégias para a melhorar, além de determinar os métodos mais eficazes em idade pediátrica. Existem diversos métodos que poderão ser usados isoladamente ou em combinação, sendo que podem ser divididos em métodos diretos e indiretos. Nos métodos indiretos incluem-se o auto-reportar ou o reportar do cuidador ao médico, contagem das doses do fármaco tomado, registo das doses do fármaco devolvidas à farmácia, toma direta observada e monitorização eletrónica da toma do fármaco. Como métodos diretos há a dosagem dos fármacos ou seus metabolitos nos fluidos corporais que confirmem a sua ingestão, assim como a monitorização da carga viral e contagem dos linfócitos CD4+.^{2,11} Estes últimos são raramente utilizados, mesmo em países desenvolvidos, devido à ainda pouca informação que existe relativamente farmacocinética destes fármacos em idade pediátrica.² Os valores da adesão à TAR podem variar entre valores tão díspares como 49% e 100% devido aos vários métodos atrás mencionados que podem ser utilizados, não havendo consenso sobre qual utilizar preferencialmente, assim como o intervalo de tempo estudado e o facto da percentagem mínima de toma correta do fármaco para considerar uma excelente adesão variar nos diferentes estudos entre 85%, 95% e até 100%.² Tais diferenças tornam difícil a comparação de dados entre os diversos estudos existentes na área.

A estratégia mais usada é o auto-reportar ou o reportar por parte do cuidador da criança da toma correta da medicação. É um método fácil, com baixo custo e que pode ser utilizado nos países com recursos limitados. No entanto o resultado é sujeito a numerosos vieses, entre eles a inflação da adesão por parte de quem responde com o objetivo de satisfazer o clínico.^{8,11} Há diversas estratégias que têm sido alvo de estudo tendo em vista diminuir estes resultados falsos negativos. Allison et al. (2010) estudaram a adesão à TAR em crianças recém-nascidas infetadas com VIH questionando os seus cuidadores acerca das doses tomadas nos últimos 3 dias e nos últimos 6 meses, o seu conhecimento acerca das doses da medicação assim como

problemas associados à administração dos fármacos e confrontou-os com o doseamento da carga viral no sangue das crianças. Apresentaram como resultados uma adesão de 87% nos últimos 3 dias, 69% nos últimos meses e que 80% dos cuidadores demonstravam saber corretamente as doses da terapêutica. Concluíram assim que questionar os cuidadores acerca do esquecimento de doses recentes é mais falível do que questioná-los acerca de um período mais prolongado, é benéfico começar por perguntar as dificuldades que tiveram com a medicação antes de questionar as doses que foram esquecidas e aceitar essa informação de uma forma não recriminatória, já que predispõe a uma maior honestidade por parte de quem responde, dando informação que poderá ser útil para desenvolver intervenções que visem aumentar a adesão à terapêutica nesses casos.⁸ Van Dyke V. et al (2002) concluíram no seu estudo de 9 meses com 193 indivíduos com idades compreendidas entre 4 meses e 17 anos que reportar a adesão à terapêutica tem uma associação válida com a carga viral, demonstrando a sua relevância como método de avaliação da adesão. Além disso demonstraram também que o insucesso do tratamento, embora podendo ser devido a resistências ou inadequada dosagem do fármaco, é muitas vezes devido à má adesão à terapêutica.⁹

O método de contar as doses do fármaco tomadas consiste em estimar a adesão comparando a medicação que resta tomar em determinado momento baseando-se na prescrição inicial, posologia e dia em que o doente iniciou a terapêutica com a quantidade do fármaco que o doente tem em sua posse. Este método, associado ao de reportar é simples, eficaz e dos mais acessíveis a países em vias de desenvolvimento, contudo acarreta consigo algumas desvantagens como sendo erros nas datas por parte do cuidador ou da criança que toma a medicação, o uso de várias embalagens do fármaco em simultâneo ou até o retirar de cápsulas propositadamente para dar uma falsa imagem de adesão elevada. Farley J. et al (2008) estudaram a adesão à TAR em idades compreendidas entre 8 e 19 anos nos EUA usando os métodos de auto-reportar e contagem das cápsulas tendo concluído que além de haver uma associação válida entre os resultados por este dois métodos, no que diz respeito ao auto-reportar obtiveram 87% de adesão total nos últimos 3 dias e relativamente à contagem de cápsulas 52% dos 120 indivíduos que participaram no estudo tinham mais de 90% de adesão por este método e que este se encontrava associada à carga viral. Teve como inconveniente o facto de ser logisticamente complicado de aplicar pelas razões já

anteriormente mencionadas, sendo que somente 74% dos participantes da amostra inicial foram válidos.¹² Garvie P. et al (2010) realizaram um estudo com 60 adolescentes e adultos jovens (16 aos 24 anos) também nos EUA no qual obtiveram resultados equiparados ao estudo anteriormente mencionado, concretamente adesão com o método de auto-reportar de 78,3% nos últimos 3 dias e na contagem de cápsulas obteve em 51,7% dos casos uma adesão superior a 93%.¹³

O registo das doses do fármaco devolvidas à farmácia consiste em pedir ao cuidador da criança ou à própria que periodicamente devolva todas as embalagens vazias ou não usadas da medicação que toma à farmácia. Posteriormente um responsável avaliará qual a percentagem dos fármacos que não foi tomada pelo doente, podendo ter de recorrer à contagem de cápsulas ou mesmo fazendo medições volumétricas no caso de se tratar de formulações líquidas. Davies M. et al (2008) realizaram um estudo com uma amostra de 122 crianças em África do Sul utilizando este método para avaliar a adesão à TAR em que 94% destas devolveram as embalagens dos fármacos. Destes, 79% obtiveram uma adesão superior a 90% no período de um ano a qual teve uma correspondência com a adesão verificada pela medição da carga viral em amostras sanguíneas, concretamente 78%. Foi concluído do estudo que apesar de ter vários potenciais vieses e não ser um método tão sensível como, por exemplo, a monitorização eletrónica para detetar má adesão, dando valores sobrevalorizados, o resultado da avaliação desta pelo das doses do fármaco devolvidas à farmácia é bastante preditivo da resposta virológica, sendo assim um método aplicável na prática com baixos custos e necessitando de pouca tecnologia.⁵ El-Khatib Z., et al (2011) realizaram um estudo com um princípio diferente que foi avaliar a adesão à terapêutica através das vezes que os doentes vinham reabastecer a medicação à farmácia e comparando esses dados com a carga viral e CD4+ no sangue. Concluíram do estudo que a falha da ida à farmácia para reabastecer a medicação era um sinal indicativo precoce da não adesão á terapêutica, demonstrada pela falha imunológica e virológica.¹⁴

A toma direta observada da medicação também pode ser utilizada como método de avaliação da adesão à terapêutica além de ser utilizada como um método de intervenção tendo em vista aumentar essa mesma adesão. O princípio do uso deste método tem as suas origens no tratamento da tuberculose, doença para a qual

contribuiu com substancial melhoria das taxas da cura.^{15,16} Os fatores a favor da utilização deste método quando confrontados com a sua utilização no tratamento da tuberculose são o facto de incluir uma população alvo semelhante além de proporcionar às crianças e seus responsáveis uma maior aproximação ao seu médico, consciencializando-os progressivamente da infeção que a criança padece e seus contornos e permitindo uma maior confiança a que se poderá traduzir num maior à vontade para admitir a possível má adesão e a razão a que tal se deve. Como dados contra a utilização deste método comparado com a sua utilização para o tratamento da tuberculose está o facto da terapêutica para o VIH ser diária e ter de ser tomada ao longo de toda a vida contrariamente à da tuberculose. Não há consenso quanto à população a envolver neste método de avaliação da adesão; idealmente seriam todos aqueles em que há suspeita e elevada de probabilidade de má adesão, sendo que tal avaliação não é fácil e é suscetível de erro.

Gilkman D. et al (2007) estudaram a utilização deste método no Hospital da Universidade de Chicago tendo sido admitidas as crianças ou adolescentes que preenchem um dos seguintes critérios: evidência de não adesão à terapêutica, evidência de insucesso do tratamento, testes positivos indicando suscetibilidade viral ao regime terapêutico em causa e a não diminuição dos níveis de ARN HIV-1 após intensificação das medidas para aumentar a adesão como sendo visitas a casa, telefonemas para recordar a toma, reuniões para salientar a toma contínua da terapêutica, entre outros. No final do estudo verificou-se que 73% das crianças tiveram diminuição da carga viral no sangue relativamente ao início do estudo, sendo que o tempo médio da realização da toma direta observada foi de 6,8 dias, concluindo-se que estes valores eram fortemente sugestivos da não adesão nestes casos.¹⁶

Nos últimos anos tem surgido um novo método de avaliação de adesão à TAR denominado monitorização eletrónica da toma do fármaco. O método consiste na colocação de um microchip sensível à pressão nas embalagens ou frascos do fármaco o qual transfere informação do número de aberturas destes para um software que faz a análise da informação. Tem sido implementado preferencialmente em adultos, mas já há alguns estudos em idades pediátricas também.^{17,18,20} É considerado o método não invasivo mais sensível para avaliar a adesão à terapêutica. Tem como principal desvantagem os elevados custos não comportáveis sobretudo nos países em

desenvolvimento. Müller A. et al (2008) realizaram um estudo sobre este método de avaliação da terapêutica e a comparação com reportar por parte do cuidador da criança tendo tido como conclusões uma adesão de 100% neste último método e de 87,5% com a monitorização automática da toma do fármaco.¹⁹ Müller A. et al (2011) realizaram um dos últimos estudos a ser publicados usando a monitorização automática da toma do fármaco para avaliar a adesão à terapêutica e comparando-os com outros métodos anteriormente mencionados. O estudo ocorreu em Cape Town com uma amostra de 55 crianças com idade inferior a 7 anos e obteve como resultados uma adesão aproximadamente de 100% utilizando os métodos de auto-reportar ou o reportar do cuidador ao médico, contagem das cápsulas do fármaco tomado e registo das doses do fármaco devolvidas à farmácia. Com o uso da monitorização eletrónica do fármaco verificou-se que 92% das doses eram administradas, mas somente 66% nos intervalos de tempo corretos, colocando os autores também a possibilidade de haver subvalorização com este método e que nenhum método isolado é considerado ideal.²⁰

Há também estudos que visam estudar a aplicação de vários métodos indiretos em simultâneo para avaliar a adesão à TAR. Burack G. et al (2010) realizaram um estudo com 46 jovens com idades compreendidas entre 6 e 18 anos aplicando o reportar por parte do cuidador da criança, contagem das cápsulas do fármaco tomado e registo das doses do fármaco devolvidas à farmácia, estudando posteriormente a concordância entre os 3 valores e comparando-os com o valor da carga viral. Foi concluído do estudo que não havia uma diferença significativa entre os 3 métodos quando utilizados isoladamente, contudo a percentagem em que havia concordância entre os 3 métodos (47,8%) era bastante mais preditiva de uma supressão viral significativa, daí ser indicado neste estudo a utilização de vários métodos em simultâneo e não utilizar um método isolado para a avaliação da adesão à terapêutica.⁶ Já Nabukeera-Barungi N., et al (2007) verificaram num estudo semelhante uma diferença significativa entre os 3 métodos utilizados, 72%, 89% e 94% quando medido com contagem das cápsulas do fármaco tomado, reportar por parte do cuidador da criança e registo das doses do fármaco devolvidas à farmácia respetivamente, não sendo assim um método ideal e consensual a utilização de 3 métodos de avaliação da adesão à terapêutica em simultâneo.³

A avaliação da carga viral no sangue, embora utilizada em muitos estudos como controlo em relação ao método em estudo também não é o método ideal já que além de não estar disponível em muitos dos países em desenvolvimento, pode haver outros fatores que justifiquem a elevada carga viral no sangue que não a má adesão à TAR.²⁰

Fatores que influenciam a adesão à terapêutica antirretrovírica

A adesão à TAR em idade pediátrica é um fenómeno complexo, sendo que além de a conseguir instituir é necessário mantê-la, o que é um desafio igualmente difícil, mesmo quando estamos perante regimes terapêuticos simples e indivíduos claramente sintomáticos. Muitos dos fatores que influenciam a adesão à terapêutica no VIH são comuns aos de outras doenças crónicas, como sendo a asma, diabetes ou doença renal crónica. Contudo existem algumas diferenças importantes, entre elas o estigma social associado à transmissão do vírus e a associação da infeção por VIH a classes socioeconómicas baixas, minorias étnicas e abuso de substâncias.²¹ Os investigadores para investigar fatores que influenciem a adesão à TAR procuram respostas a perguntas como: “Quais os desafios ou barreiras para uma boa adesão? Quais as razões dadas para uma má adesão? Que variáveis predizem uma má ou boa adesão?”.¹¹ Respostas a estas perguntas são muito importantes já que são o fundamento para o desenvolvimento de intervenções que visem aumentar a adesão à terapêutica. De modo a ajudar à concetualização dos fatores que influenciam a adesão é útil dividi-los em quatro grandes grupos, concretamente por características da criança, do cuidador desta, da sociedade e cultura e dos regimes terapêuticos (Tabela 1).^{21,22}

Características da criança	Características do cuidador	Características da Sociedade e cultura	Características dos regimes terapêuticos
Idade	Má relação e	Abordagem dos	Duração indefinida do
Sexo	comunicação entre o	serviços de saúde	tratamento
Etnia	cuidador e a criança	Ideologias culturais	Doses múltiplas e
Nível educacional	Má qualidade de vida	(ex. medicina	imprecisas
Nível cognitivo	Stress	alternativa)	Polimedicação
Nível socioeconómico	<i>Coping</i>		Palatabilidade
Doença neurológica	Índice cognitivo		Restrições na dieta
Fatores psicossociais	Horário laboral		Tamanho das cápsulas
	extenso		Efeitos laterais

Tabela 1: Fatores que influenciam a adesão à terapêutica antirretrovírica

Dentro dos fatores relacionados com as características da criança incluem-se, entre outros, idade, sexo, etnia, nível educacional, nível cognitivo, nível socioeconómico, doença neurológica e fatores psicossociais. A idade tem sido reconhecida como um fator importante da adesão à TAR, sendo que o aumento da idade está relacionado com a diminuição da adesão.^{21,23,24} Estes dados são justificáveis pelo aparecimento da adolescência, da interiorização do que consiste a doença e quais as implicações que tem para o jovem, concretamente do possível estigma social e marginalização. Williams P., et al (2006) concluíram do seu estudo que cada ano de idade a mais que a criança tivesse correspondia a um aumento de 10% da probabilidade de haver não adesão.²³ O sexo da criança não aparenta ser um fator significativo, sendo que são encontrados associações fracas com a adesão e contraditórias entre os diferentes estudos.^{19,23,25} No que à etnia diz respeito, nos estudos em que tal é abordado, também aparenta não existir associação.^{11,23}

O nível educacional parece ter um papel relevante na adesão.^{21,23} Williams P., et al (2006) concluíram relativamente a este parâmetro que por cada ano que avançava na escola havia menos 20% de prevalência de não adesão.²³ O nível cognitivo não aparenta ter uma influência significativa na adesão.²⁶ Müller A. et al (2011) realizaram um estudo em Cape Town com 57 crianças tem em vista, entre outras coisas, avaliar o fator socioeconómico na adesão à TAR. Concluíram que essa

associação não se verificava, ou seja, crianças mais pobres não tinham diferenças significativas na adesão, contudo verificaram também que estas crianças, apesar de uma adesão semelhante às classes económicas superiores, tinham um menor sucesso terapêutico.²⁰ Os estudos efetuados não sugerem também associação com doença neurológica ou doença psiquiátrica, só ocorrendo um aumento ligeiro da não adesão quando a criança tinha mais do que uma doença neurológica.²³

Muitos estudos, aproximadamente 48% nesta área, focam o seu estudo nos fatores psicossociais. Estes incluem motivação, stress emocional, suporte social, uso de substâncias de abuso e capacidade de *coping*, com os quais foram encontradas relações positivas com a adesão à TAR.²⁷ Hammami N., et al (2004) realizaram um estudo do qual concluíram que a nível psicossocial os fatores que influenciam a adesão assentam em quatro pilares principais: conhecimento, motivação, capacidade de adaptação a complicações que a doença poderá trazer e a capacidade de *coping*, isto é, de interiorização e aceitação da doença.²⁸ A ida às consultas é também um fator preditivo importante da boa adesão à terapêutica, sendo que quando tal não ocorre devem ser averiguados fatores psicossociais e/ou comportamentais que estejam a interferir com tal facto, entre eles, distúrbios do comportamento, sintomas depressivos, suporte social adequado, aceitação da doença, consumo abusivo de álcool ou toma de marijuana.^{29,30} Relativamente aos comportamentos de risco, Rongkavilit C., et al (2007) estudaram a associação entre o abuso de álcool ou substâncias ilícitas e comportamentos sexuais de risco com a adesão à terapêutica em adolescentes e jovens adultos com idades compreendidas entre os 16 e 25 anos. Concluíram que a relação da má adesão com os comportamentos sexuais de risco era mais preocupante do que a relação com o álcool e substâncias de abuso, sendo que é defendido pelos autores intervenções nesses grupos tendo em vista a diminuição desses comportamentos para melhorar a adesão e diminuir a transmissão das infeções sexualmente transmissíveis.³¹

Dentro do grupo de fatores anteriormente mencionados que poderão influenciar a adesão à TAR os relacionados com as características da família ou do cuidador da criança são considerados os mais preponderantes na não adesão. Dentro destes incluem-se a má relação e comunicação entre o cuidador e a criança, stress, má qualidade de vida, *coping*, baixo índice cognitivo, horário laboral extenso, entre outros. Estes fatores que afetam os cuidadores terão, além da diminuição da adesão,

outras repercussões na criança, entre elas, a diminuição da responsabilidade para a toma da terapêutica e a sua capacidade de interiorização e aceitação da doença que tem.^{24,32} Martin S., et al (2007) realizaram um estudo tendo em vista, entre outros fatores, o estudo da influência na adesão à TAR da percepção da responsabilidade da toma correta da medicação por parte do doente e do cuidador e o conhecimento da doença e da importância da elevada adesão à terapêutica em 24 jovens com uma idade média de 14 anos. Relativamente à responsabilidade pelo tratamento obtiveram como resultados que 92% das famílias apresentavam uma ou mais respostas discrepantes entre si sobre quem era responsável por dar a medicação ao doente e 33% das famílias respondiam inconsistentemente sobre a correta posologia da toma da medicação. Quanto à criança foi encontrada uma relação positiva entre a idade e a responsabilidade pela toma da medicação e não foi verificada relação relativamente ao grau escolar. Acerca do conhecimento da doença foi constatado que os intervenientes no estudo tinham um conhecimento significativamente superior relativamente à doença em si e ao vírus quando comparado com a importância de uma elevada adesão à medicação para o sucesso da terapêutica. Foi assim concluído do estudo que as responsabilidades relacionadas com a medicação devem ser clarificadas no seio familiar, o conhecimento da importância da correta adesão à terapêutica e correta aplicação dos regimes terapêuticos deve ser enfatizada e deve-se evitar passar a responsabilidade da toma da medicação para a criança prematuramente.¹⁷ Nicholson O., et al (2006) realizaram um estudo com objetivos idênticos tendo obtido resultados consentâneos, concretamente que o melhor conhecimento da doença e a importância da elevada adesão e correta toma da medicação são importantes para melhorar o prognóstico nas crianças infetadas com HIV.³³ Entre as principais causas para a toma incorreta da medicação encontram-se o esquecimento, o facto de a criança ter adormecido e o cuidador não estar em casa.²⁹ Relativamente à associação da adesão à TAR com depressão ou abuso de álcool dos cuidadores, Jaspan H., et al (2011) verificaram que ela existe, mas também concluíram nesse estudo que a relação saudável entre o cuidador e a criança é tão ou mais importante que esses fatores, de modo que a intervenção deve ter todos estes fatores em consideração para potenciar o seu sucesso.³⁴ Um outro fator que tem sido alvo de estudo é se o facto de a criança ser órfã tem influência na adesão à TAR, tendo sido concluído que, embora não estando associado diretamente a uma má adesão, o facto de a criança ser órfã associa-se a uma maior falta às consultas periódicas e a um menor sucesso da terapêutica a longo prazo,

daí nestes casos ser necessário uma boa compreensão do contexto em que a criança se encontra de modo a permitir saber a melhor abordagem do tratamento e consequente maior probabilidade de sucesso na TAR.^{35,36} Kisenyi R., et al (2011) realizaram um estudo em Uganda com 220 doentes para avaliar a religião como um fator pode influenciar a adesão à TAR tendo encontrado uma associação significativa entre estas duas variáveis, podendo-se concluir assim que a religião é um fator a ter em conta para aumentar a adesão à terapêutica em determinadas comunidades.³⁷

Os fatores relacionados com a sociedade e a cultura em que a criança está inserida também poderão ter um papel relevante na adesão à TAR. A abordagem pelos serviços de saúde destes casos, concretamente integrando-os nos hospitais gerais e a confidencialidade são aspetos importantes a ter em conta tendo em vista proporcionar as condições para potenciar uma melhor adesão à terapêutica. A perceção que os cuidadores têm da medicação por esta ser gratuita assim como a sua relação com os profissionais de saúde são também aspetos importantes.²² No que diz respeito à cultura, em determinadas culturas pode haver desconfiança e consequente não utilização da TAR e preferência pela utilização da medicina alternativa ou a utilização das duas em simultâneo, o que poderá favorecer o aparecimento de interações medicamentosas que poderão ter um efeito negativo para a criança.²¹ Trasher A., et al (2008) concluíram de um estudo em adultos que a desconfiança em relação à medicação afeta a adesão a essa por causar stress psicológico e pela descrença que cria em relação aos benefícios de fazer a sua toma correta.³⁸

Os fatores que influenciam a adesão à TAR relacionados com os regimes terapêuticos em idades pediátricas exigem uma abordagem multidisciplinar para que haja sucesso na sua minimização. São usadas formulações para adultos para o tratamento de doenças em idade pediátrica em 53% dos casos no VIH, 52% na tuberculose e 41% na malária. É assim necessário desenvolver novos fármacos ou otimizar os existentes para que tenham em conta as particularidades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do fármaco nas crianças, atuando ao nível da estabilidade, bioviabilidade, paladar, custo, dose e adesão.³⁹ Os fatores relacionados com os regimes terapêuticos que influenciam a adesão à terapêutica são bastantes e incluem duração indefinida do tratamento, doses múltiplas e imprecisas dos fármacos a tomar, múltiplos fármacos, paladar da medicação, restrições na dieta, tamanho grande das cápsulas de alguns

fármacos, efeitos laterais a curto e longo prazo (náusea, *rash*, reações de hipersensibilidade, lipodistrofia, anemia, entre outros) e possível toxicidade com a toma a longo prazo.¹¹ Relativamente à complexidade do regime terapêutico, Martin S., et al (2007) concluíram do seu estudo ao longo de 6 meses com 24 crianças com idade média de 14 anos que regimes terapêuticos mais complexos e que o conhecimento por parte da criança e do cuidador desta sobre o regime terapêutico de um modo claro e organizado prediziam uma melhor adesão à terapêutica. No artigo é referida a hipótese de que as crianças com regimes terapêuticos complexos possam ser as menos saudáveis e por consequência as mais motivadas para cumprir a terapêutica, além de que os médicos possam ficar mais reticentes em prescrever regimes terapêuticos complexos a crianças que tenham história de má adesão à TAR.¹⁷

Como é possível constatar, a adesão à TAR em idade pediátrica é influenciada por um grande número de fatores a que os profissionais de saúde deverão estar atentos aquando da abordagem ao doente, não se restringindo ao seu estado clínico, mas tendo em consideração o modelo biopsicossocial.

Estratégias para melhorar a adesão à terapêutica antirretrovírica

A TAR exige um intenso *follow-up*, sobretudo durante os primeiros meses após ser iniciada. Os doentes devem ser observados regularmente para, entre outros pontos, avaliar a adesão à terapêutica, os fatores que estão a interferir positiva ou negativamente nessa adesão e estratégias para a melhorar ou suportar. Algum do otimismo, justificado, relacionado com a elevada eficácia da TAR foi dissipado pelos inúmeros desafios que surgem para cumprir uma quase perfeita adesão indefinidamente.⁴⁰ As estratégias para melhorar a adesão incluem o desenvolvimento de planos de tratamento focalizados no doente, isto é, acomodando-se às necessidades específicas do doente em causa; integração da administração da medicação nas rotinas da vida diária, por exemplo, associando a toma da medicação a alguma atividade que faça todos os dias; e o uso de serviços de suporte comunitários e sociais.¹⁰

Possíveis estratégias para promover e melhorar a adesão à terapêutica têm sido alvo de diversos estudos e de intensa pesquisa. Poderão ser distribuídos por três grupos,

sendo eles os estudos focados na criança e família (nos seus componentes educacional, motivacional, comportamental e de suporte), nos serviços de saúde e comunidade e nos regimes terapêuticos utilizados, sendo que focando em mais do que um destes aspetos simultaneamente a intervenção tem maior possibilidade de ser bem-sucedida (Tabela 2).

Criança e família	Serviços de Saúde e Comunidade	Regimes terapêuticos
Estabelecer relação de confiança e identificação mútua com objetivos da medicação	Importância do médico e da sua consciencialização das dificuldades que a adesão à terapêutica comporta	Escolher o regime terapêutico mais simples possível
Salientar importância da elevada adesão à terapêutica e consequências da sua falha	Toma direta observada da medicação	Melhor palatabilidade dos fármacos
Atuar em problemas prévios que possam existir	Intervenções a nível das farmácias	Evitar regimes terapêuticos que interfiram nas rotinas diárias e alimentação
Modelo da informação-motivação-comportamento		Treino de deglutição das cápsulas
Modo de transmitir a informação		Inserção de tubo para gastrostomia

Tabela 2: Estratégias para melhorar a adesão à terapêutica antirretrovírica

A primeira abordagem do clínico para promover a adesão à terapêutica em idade pediátrica é a educação do doente e do seu cuidador. A educação das famílias sobre a adesão deve ser iniciada ainda antes do início da toma da medicação e deve incluir, entre outros, o estabelecimento de uma relação de confiança e identificação mútua com os objetivos a atingir com a medicação, o salientar da importância crítica de uma elevada adesão (idealmente superior a 95%) para o sucesso da terapêutica, as consequências da falha dessa adesão (insucesso do tratamento e aparecimento de resistências a fármacos, que condicionam a utilização de posteriores regimes terapêuticos) e identificar problemas prévios que possam existir, tais como, baixa

autoestima, uso de drogas, depressão ou alguma outra doença mental que a criança ou o seu cuidador possam apresentar.¹⁰

O modelo da informação-motivação-comportamento (IMC) pode ser utilizado para compreender a dinâmica da adesão à TAR e para intervir em doentes tendo em vista promover níveis ótimos de adesão. Como o nome indica, o modelo IMC tenta identificar os fatores que determinam a boa ou má adesão à terapêutica nas vertentes de informação, motivação e comportamental que são críticos para a elaboração, implementação e avaliação das intervenções realizadas para promover a adesão. A vertente da informação pretende que o doente tenha conhecimento do regime terapêutico aplicado a si, a sua correta utilização, efeitos laterais, interações medicamentosas, a importância de uma elevada adesão e as consequências do não cumprimento dessa adesão. Na vertente motivacional deverá ser averiguado, a nível pessoal, as atitudes e crenças do doente relacionados com a boa ou má adesão à terapêutica e a nível social a perceção do suporte das pessoas que lhe são próximas para uma boa adesão e a motivação dada por estas. Por fim, na vertente comportamental o objetivo é verificar se o doente ou o seu cuidador sabem administrar corretamente a medicação, se incorporam a toma da medicação nas atividades da vida diária, se se atualizam acerca do regime terapêutico quando tal é necessário, entre outros. Juntando estes fatores e atendendo a outros fatores que condicionem a boa adesão (estado psicológico, situação familiar, acesso aos serviços de saúde, etc.) é possível ter uma visão completa do doente que está perante nós e assim decidir a melhor estratégia de intervenção a aplicar. É necessário ter atenção que um indivíduo pode ter boa informação e motivação para a adesão à terapêutica, mas se não for acompanhado das atitudes comportamentais devidas, ele poderá não cumprir a terapêutica de um modo correto e consistente.^{41,42} Sendo este método utilizado em adultos, têm sido feitos estudos da sua aplicação em idade pediátrica tendo sido obtidos resultados positivos. Rongkavilit C., et al 2010 realizaram um estudo na Tailândia no qual aplicou o modelo IMC em jovens HIV-positivos com idades compreendidas entre 17 e 24 anos. No total foram realizadas 22 sessões tendo sido concluído no final que o modelo IMC revelou ser uma potencial ferramenta de trabalho para compreender a adesão à terapêutica na população estudada. Contudo, foi indicada uma limitação deste modelo que foi o facto de incidir a sua atenção sobretudo no doente, aconselhando os autores a que seja encontrado um modelo que tenha em consideração a responsabilidade familiar e social na adesão à terapêutica,

além da cultura em que o doente está inserido.⁴² Naar-King S., et al (2010) realizaram um estudo em jovens com idades compreendidas entre 16 e 24 anos que consistiu numa intervenção motivacional em 4 sessões que abrangia 2 dos 3 seguintes comportamentos: adesão à TAR, comportamentos sexuais de risco e abuso de substâncias ilícitas. Como resultado ao fim de 3 meses, período referido no artigo publicado, mas que não corresponde ao final do estudo, só na depressão houve uma melhoria significativa relativamente ao grupo de controlo e, também, houve a nível motivacional nos jovens que frequentaram pelo menos duas sessões, o que aconteceu em 67% da amostra inicial. Os autores esperam obter resultados relativamente à vertente comportamental com o decorrer do estudo.⁴³ Chandwani S., et al (2011) realizaram um estudo com 166 jovens com idades compreendidas entre 13 e 21 anos tendo em vista aplicar um modelo comportamental e verificar o seu impacto na adesão à terapêutica. Os resultados foram positivos, sendo que a média de assistência nas sessões foi de 9,4 nas 12 existentes, o que é um valor que demonstra a boa receptividade dos jovens para este programa e o incentivo a que ele seja aplicado na prática clínica.⁴⁴ Parsons J., et al (2007) realizaram um estudo com 143 adultos consumidores de álcool em excesso e HIV-positivo, com os quais foi realizada uma intervenção dividida em 8 sessões consistindo em entrevistas motivacionais e transmissão de capacidades cognitivas e comportamentais relacionadas com a adesão à terapêutica e a ingestão de bebidas alcoólicas. Concluíram do estudo que no *follow-up* passados 3 meses após o início houve diminuição significativa da carga viral e aumento da contagem de células CD4+, indicativo de uma maior adesão à terapêutica. Contudo, ao nível do uso de bebidas alcoólicas não houve efeito da intervenção e ao fim de 6 meses, os resultados encontrados eram já semelhantes aos verificados no início do estudo.⁴⁵

Um outro aspeto importante a ter em consideração é o modo como se transmite a informação à criança que é portadora de VIH e todas as suas implicações. Compreender o processo de interiorização e a perspetiva da criança sobre esse processo é um passo crítico para desenvolver intervenções nesta área. A decisão do cuidador da criança em falar-lhe da doença ocorre, por norma, devido à sua preocupação relativamente à adesão à terapêutica, o início eminente da atividade sexual nos adolescentes e o desejo de proteger outras crianças de serem infetadas. O cuidador da criança normalmente aborda este acontecimento como um processo gradual ao invés de um momento único, contudo Vaz L., et al (2010) constataram no

seu estudo em jovens com idades compreendidas entre 8 e 17 anos que, na perspectiva do jovem, o momento dessa notícia é um momento único em vez de um processo gradual em que apesar de alguns afirmarem terem conversas posteriores sobre o tema, grande parte dos jovens não as tem, mesmo tendo diversas questões e preocupações acerca da sua situação.⁴⁶

Na opinião dos cuidadores das crianças, as intervenções que podiam ser realizadas para melhorar a adesão à terapêutica são melhorar o paladar da medicação, não ter de tomar medicação várias vezes no mesmo dia, não ter medicação que necessite de ser refrigerada, ajuda 24h por telefone para quando for necessário, follow-up por telefone por parte dos serviços de saúde de como decorre a medicação, entre outros.⁴⁷ Existem também modelos de intervenção centrados nos familiares das crianças HIV-positivo com os quais têm sido obtidos resultados positivos. Tais intervenções são justificadas por grande parte das infeções ocorrerem contextualizadas na família; esta tende a ser a maior responsável pelos cuidados da criança; a estigmatização, discriminação e exclusão social devida à infeção por VIH é sofrida pela criança e sua família; muitas vezes a estrutura e funcionalidade familiar fica abalada.⁴⁸

Além das intervenções ao nível da criança, do seu cuidador e sua família, atrás referidas, podem ser também utilizadas estratégias de intervenção para melhorar a adesão à terapêutica ao nível dos serviços de saúde e da comunidade. Schneider J., et al (2006) realizaram um estudo em que compararam a adesão à terapêutica com a relação entre o doente e o médico medida em 7 escalas (comunicação geral, informação específica sobre HIV, participação do doente na decisão terapêutica, satisfação global, vontade de recomendar o médico a outros doentes, confiança no médico e diálogo com ele). Concluíram do estudo que 6 em 7 variáveis, em média, tinham associação significativa com a adesão, daí a relação entre médico e doente ser um ponto importante a ter em consideração para melhorar a adesão à terapêutica.⁴⁹ Outro aspeto importante a ter em conta relativamente aos profissionais de saúde é a consciencialização das dificuldades que a TAR comporta, já que apesar dos profissionais de saúde reconhecerem a importância e complexidade da adesão à TAR, poucos vivenciaram diretamente essas dificuldades, apesar de lidar com elas no dia-a-dia. Phelps B., et al (2010) realizaram esse estudo, em que durante uma semana foram entregues aos profissionais de saúde formulações de diversas medicações antirretrovíricas e cumpriram as sessões de esclarecimento como se de doentes se

tratassem. Foi pedido para cumprirem o melhor possível a posologia, retirando as doses apropriadas e colocando-as em recipientes próprios. Ao fim da semana, foi constatado que adesão à terapêutica foi muita baixa, tendo apenas 4% tido adesão superior a 95%, valor inferior ao da população geral no centro de saúde em estudo que era de 46%.⁵⁰ A toma direta observada da medicação, podendo ser utilizada para avaliar a adesão à terapêutica, pode também ser usada como estratégia de intervenção. Garvie P., et al (2011) aplicaram esse método para avaliar e intervir nos fatores psicológicos e nas crenças sobre a medicação relacionadas com a adesão à terapêutica. Concluíram que a toma direta observada da medicação é um método bem aceite pelos jovens com efeito positivo a diversos níveis, nomeadamente uma melhor adesão à terapêutica, diminuição de sintomas depressivos, diminuição relativa da utilização de drogas de abuso e melhorias nas estratégias de *coping*.⁵¹ Também podem ser realizadas intervenções a nível das farmácias para melhorar a adesão. Henderson K., et al (2011) realizaram uma estratégia de intervenção baseada na farmácia em que incluía visitas individuais de um clínico da farmácia e lembrança mensal por parte de pessoal da farmácia para reabastecer os fármacos, com a qual obtiveram como resultados um aumento de 25% (7% para 32%) de adesão igual ou superior a 95% num período de 6 meses, sendo assim corroborado que a utilização deste género de intervenções permite aumentar a adesão à TAR.⁵²

Acerca dos regimes terapêuticos existem diversas intervenções que podem ser realizadas, entre elas, escolher o regime terapêutico mais simples possível, reduzindo a frequência e número de cápsulas a tomar; escolher o regime terapêutico que se adequa o mais possível às rotinas diárias; ter em atenção a palatibilidade dos fármacos, assim como os seus efeitos laterais; evitar escolher regimes terapêuticos que exijam alteração radical na alimentação.¹⁰ Durante as consultas de rotina é frequente os cuidadores das crianças mais novas referirem ter dificuldades em administrar a TAR prescrita. Mesmo na adolescência é frequente os jovens referirem que as cápsulas são muito grandes e terem medo de sufocação. Assim, Garvie P., et al (2006) realizaram um estudo para testar a eficácia de uma intervenção para treinar o processo de deglutição das cápsulas para aumentar a adesão à terapêutica. A amostra foi de 23 jovens com idades compreendidas entre os 4 e 21 anos, sendo que na idade 4-5anos foi necessário uma média de 2 sessões e nos mais velhos de 3 sessões. Foi concluído do estudo que num prazo de 6 meses após o treino de

deglutição das cápsulas houve um aumento significativo da adesão, constatado pelo aumento da percentagem de células CD4+ e diminuição da carga viral.⁵³ Em casos selecionados de dificuldades na administração da terapêutica, a inserção de um tubo para gastrostomia foi comprovado como sendo um método seguro, bem tolerado pelas crianças e com efeitos positivos na adesão à terapêutica.⁵⁴ Wamalwa D., et al (2009) realizaram um estudo para testar a eficácia do uso de diários para anotar a medicação e aconselhamento por profissional de saúde para melhorar a adesão à terapêutica. No período em que foi realizado o estudo (15 meses) não houve melhoria da adesão com a utilização dos diários, mas houve alguma com o aconselhamento, sendo que assim este último método foi considerado um método de sucesso para abordar casos de má adesão à terapêutica.⁵⁵

3. CONCLUSÕES

Para o sucesso da TAR é fundamental uma adesão elevada à medicação, sendo este inclusive o fator mais determinante no grau de supressão viral alcançado pela terapêutica. A adesão em idade pediátrica é ainda mais complexa e exigente do que na idade adulta. Enquanto muitos progressos têm sido obtidos ao nível da medicação antirretrovírica nos últimos anos, a adesão à terapêutica em idade pediátrica não é a ideal, independentemente do método utilizado para a sua avaliação. A má adesão à medicação, além de poder acarretar o insucesso da terapêutica pode contribuir para o aparecimento a resistências a um ou mais fármacos do regime terapêutico, além de possíveis resistências cruzadas com fármacos da mesma classe. Esforços conjuntos entre profissionais de saúde e trabalho de pesquisa são necessários para atender a esta população vulnerável.

O método mais utilizado na atualidade para avaliar a adesão à terapêutica é o auto-reportar por parte da criança ou do seu cuidador, já que é a mais barata e prática, sobretudo nos países em desenvolvimento. Assim, mais estudos nesta área são necessários para avaliar a validade e credibilidade deste método, nomeadamente comparando-o com os outros métodos existentes, de modo a concluir qual ou quais serão os mais adequados atendendo ao custo-benefício. A adesão à terapêutica deverá ser avaliada em cada consulta de rotina, sendo que também devem ser continuamente procurados fatores que influenciem essa adesão e estratégias que a mantenham ou a consigam melhorar. Atualmente, o método da monitorização eletrónica do fármaco é considerado o método isolado mais sensível para avaliar a adesão à terapêutica. O ideal consiste na combinação de dois ou mais métodos devido aos múltiplos fatores envolvidos nessa adesão, sendo que nos dias de hoje tal não é muitas vezes possível, sobretudo nos países em desenvolvimento.

Sabendo da complexidade para atingir os níveis elevados de adesão à terapêutica necessários para o sucesso da terapêutica, o clínico deverá ter sempre atenção à identificação de barreiras que estejam a influenciar essa adesão de modo a encontrar com o doente modos de as contornar. Tal deverá ser baseado num clima de não julgamento, confiança, empatia e estabelecimento de metas em que clínico e doente se identifiquem com elas. Assim, os esforços para maximizar a adesão à terapêutica deverão ter em atenção os fatores relacionados com a criança, seu cuidador, família,

regime terapêutico, sociedade e cultura em que a criança está inserida. Um aspeto importante a ter em consideração é o facto de atender em que fase do processo de *coping* o doente e/ou o seu cuidador se encontram, o que permite antever possíveis dificuldades que se possam apresentar com o início da TAR.

Após consciencialização dos fatores envolvidos no doente é necessário estabelecer uma estratégia de intervenção apropriada, idealmente ainda antes do início da TAR. Os estudos realizados nesta área têm tido particular foco nos fatores relacionados com a criança e seu cuidador, a nível de *coping*, motivação, comportamentos e de conhecimento. Sabendo que as intervenções podem ser realizadas sobre um dos fatores especificamente, a conclusão dos estudos realizados até à data demonstra que é mais eficaz a realização de intervenções que abrangem vários fatores e não um em específico. Intervenções que promovam a adesão a longo prazo são necessárias. Ainda que não rigorosamente delineadas, há já diversos estudos publicados e a decorrer que prometem oferecer informação importante aos clínicos sobre o modo como proceder em cada caso, sendo que dos artigos já publicados há já múltiplas possíveis estratégias de intervenção que poderão ser aplicadas após analisar o doente em todas as suas vertentes.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Joint United Nations Program (UNAIDS) 2010, *Report on the global AIDS epidemic*. Disponível em http://www.unaids.org/globalreport/documents/20101123_GlobalReport_full_en.pdf
2. Vreeman A.C., et al (2008), *A Systematic Review of Pediatric Adherence to Antiretroviral Therapy in Low- and Middle-Income Countries*, *The Pediatric Infectious Disease Journal*, volume 27, p.686-91
3. Paintsil E. (2011), *Monitoring Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Children in Resource-Limited Countries: A Tale of Two Epidemics.*, *Hindawi Publishing Corporation*, vol 2011, article ID 280901
4. Viganò A., et al (2011), *Antiretroviral drugs in HIV-infected children*, *Pharmacol Res*, doi:10.1016/j.phrs.2011.01.007
5. Davies M., et al (2008), *Adherence to antiretroviral therapy in young children in Cape Town, South Africa, measured by medication return and caregiver self-report: a prospective cohort study*, *BMC Pediatrics*, 8:34, doi:10.1186/1471-2431-8-34
6. Burack B., et al (2010), *Adherence to Antiretroviral Therapy in Pediatric Patients with Human Immunodeficiency Virus (HIV-1)*, *Journal of Pediatric Nursing*, 25, p.500-04
7. Goetghebuer T., et al (2009), *Effect of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV-infected infants*, *Wolters Kluwer Health*, 23, p.597-604
8. Allison S., et al (2010), *Assessing Medication Adherence of perinatally HIV-Infected Children Using Caregiver Interviews*, *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*, 21, p.478-88
9. Dyke R., et al (2002), *Reported Adherence as a Determinant of Response to Highly Active Antiretroviral Therapy in Children who have Human Immunodeficiency Virus Infection*, *Pediatrics*, 109(4)
10. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children, *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV infection*, August 16, 2010; p.1-219 Disponível em <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf>

11. Simoni J., et al (2006), *Adherence to Antiretroviral Therapy for Pediatric HIV Infection: A Qualitative Systematic Review with Recommendations for Research and Clinical Management*, Pediatrics, 119, p.1371-83
12. Farley J., et al (2008), *Assessment of Adherence to Antiretroviral Therapy in Perinatally HIV-Infected Children and Youth using Self-Report and Pill Count*, J Dev Behav Pediatric, 29, p.377-84
13. Garvie P., et al (2010), *Medication Adherence in Adolescents with Behaviorally-acquired HIV: Evidence for using a Multimethod Assessment Protocol*, Journal of Adolescent Health, 47, p.504-11
14. El-Kahtib Z., et al (2011), *Adherence to Drug-Refill Is a Useful Early Warning Indicator of Virologic and Immunologic Failure among HIV Patients on First-Line ART in South Africa*, Plos One, 6(3), e17518. doi:10.1371/journal.pone.0017518
15. Mitty J., et al (2002), *Directly Observed Therapy for the Treatment of People with Human Immunodeficiency Virus Infection: A Work in Progress*, Clinical Infectious Diseases, 34, p.984-90
16. Gilkman D., et al (2007), *Hospital-Based Directly Observed Therapy for HIV-Infected Children and Adolescents to Assess Adherence to Antiretroviral Medications*, Pediatrics, 119, p.e1142-48
17. Martin S., et al (2007), *Patient, Caregiver and Regimen Characteristics Associated with Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Children and Adolescents*, The Pediatrics Infectious Disease Journal, 26, p.61-67
18. Müller A., et al (2011), *Predictors of adherence to antiretroviral treatment and therapeutic success among children in South Africa*, AIDS Care, 23, p.129-38
19. Müller A., et al (2008), *Electronic Measurement of Adherence to Pediatric Antiretroviral Therapy in South Africa*, The Pediatric Infectious Disease Journal, 27, p.257-62
20. Müller A., et al (2011), *Standard Measures are Inadequate to Monitor Pediatric Adherence in a Resource-Limited Setting*, AIDS Behav, 15, p.422-31
21. Haberer J., Mellins C. (2009), *Pediatric Adherence to HIV Antiretroviral Therapy*, Curr HIV/AIDS Rep., 6(4), p.194-200

22. Paranthaman K, et al (2009), *Factors influencing adherence to anti-retroviral treatment in children with human immunodeficiency virus in South India – a qualitative study*, AIDS Care, 21(8), p.1025-31
23. Williams P., et al (2006), *Predictors of Adherence to Antiretroviral Medications in Children and Adolescents with HIV Infection*, Pediatrics, 118, p.e1745-57
24. White Y., et al (2008), *Adherence to Antiretroviral Drug Therapy in Children with HIV/AIDS in Jamaica*, West Indian Med J, 57(3), p.231-37
25. MacDonell K., et al (2010), *Predictors of Medication Adherence in High Risk Youth of Color Living with HIV*, Journal of Pediatric Psychology, 35(6), p.593-601
26. Malee K., et al (2009), *The Role of Cognitive Functioning in Medication Adherence of Children and Adolescents with HIV Infection*, Journal of Pediatric Psychology, 34(2), p.164-75
27. Reisner S., et al (2009), *A Review of HIV Antiretroviral Adherence and Intervention Studies Among HIV-Infected Youth*, Top HIV Med, 17(1), p.14-25
28. Hammami N., et al (2004), *Integrating Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy into Children's Daily Lives: A Qualitative Study*, Pediatrics, 114, p.e591-97
29. Iroha E., et al (2010) *Adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected children attending a donor-funded clinic at a tertiary hospital in Nigeria*, African Journal of AIDS Research, 9(1), 25-30
30. Dietz E., et al (2010), *Adherence to Scheduled Appointments Among HIV-Infected Female Youth in Five U.S. Cities*, Journal of Adolescent Health, 46, p.278-83
31. Rongkavilit C., et al (2007), *Health Risk Behaviors among HIV-Infected Youth in Bangkok, Thailand*, Journal of Adolescent Health, 40, p.358.e1-358.e8
32. Mellins C., et al (2004), *The Role of Psychosocial and Family Factors in Adherence to Antiretroviral Treatment in Immunodeficiency Virus-Infected Children*, The Pediatric Infectious Disease Journal, 23(1), p.1035-41
33. Nicholson O., et al (2006), *HIV treatment-related knowledge and self-efficacy among caregivers of HIV-infected children*, Patient Education and Counseling, 61, p.405-10

34. Jaspan H., et al (2011), *Effect of Caregivers' Depression and Alcohol Use on Child Antiretroviral Adherence in South Africa*, *AIDS Patient Care*, 25(5), doi 10.1089/apc.2010.0323
35. Nyandiko W., et al (2006), *Outcomes of HIV-Infected Orphaned and Non-Orphaned Children on Antiretroviral Therapy in Western Kenya*, *J Acquir Immune Defic Syndr*, 43(4), p.418-25
36. Vreeman R., et al (2008), *Association of Antiretroviral and Clinic Adherence with Orphan Status Among HIV-Infected Children in West Kenya*, *J Acquir Immune Defic Syndr*, 49(2), p.163-70
37. Kisenyi R., et al (2011), *Religiosity and Adherence to Antiretroviral Therapy Among Patients Attending a Public Hospital-Based HIV/AIDS Clinic in Uganda*, *J Relig Health*, doi 10.1007/s10943-011-9473-9
38. Trasher A., et al (2008), *Discrimination, distrust, and racial/ethnic disparities in antiretroviral therapy adherence among a national sample of HIV-infected patients*, *J Acquir Immune Defic Syndr*, 49, p.84-93
39. Craig S., et al (2009), *Pediatric therapeutics and medicine administration in resource-poor settings: A Review of barriers and na agenda for interdisciplinary approaches to improving outcomes*, *Social Science & Medicine*, 69, p.1681-90
40. Simoni J., et al (2003), *Antiretroviral Adherence Interventions: A Review of Current Literature and Ongoing Studies*, *International AIDS Society*, 11(6), p.185-98
41. Fisher J., et al (2008), *The Information-Motivation-Behavioral Skills Model of Antiretroviral Adherence and Its Applications*, *Current HIV/AIDS Reports*, 5, p.193-203
42. Rongkavilit C., et al (2010), *Applying the Information-Motivation-Behavioral Skills Model in Medication Adherence Among Thai Youth Living with HIV: A Qualitative Study*, *AIDS Patient Care*, 24(12), p.787-94
43. Naar-King S., et al (2010), *A Multisite Randomized of a Motivational Intervention Targeting Multiple Risks in Youth Living with HIV: Initial Effects on Motivation, Self-Efficacy, and Depression*, *Journal of Adolescent Health*, 46, p.422-28
44. Chandwani S., et al (2011), *A Multimodal Behavioral Intervention to Impact Adherence and Risk Behavior among Perinatally and Behaviorally HIV-*

- infected Youth: Description, Delivery, and Receptivity of Adolescent Impact*, AIDS Education and Prevention, 23(3), p.222-35
45. Parsons J., et al (2007), *Motivational Interviewing and Cognitive-Behavioral Intervention to Improve HIV Medication Adherence Among Hazardous Drinkers*, J Acquir Immune Defic Syndr, 46(4), p.443-50
 46. Vaz L., et al (2010), *Telling Children They Have HIV: Lessons Learned from Findings of a Qualitative Study in Sub-Saharan Africa*, AIDS Patient Care, 24(4), doi: 10.1089/apc.2009.0217
 47. Reddington C., et al (2000), *Adherence to medication regimens among children with human immunodeficiency virus infection*, Pediatr Infect Dis J, 19, p.1148-53
 48. Leeper S., et al (2010), *Lessons learned from family-centred models of treatment for children living with HIV: current approaches and future directions*, Journal of the International AIDS Society, 13(suppl 2):S3
 49. Schneider J., et al (2004), *Better Physician-Patient Relationships Are Associated with Higher Reported Adherence to Antiretroviral Therapy in Patients with HIV Infection*, J Gen Intern Med, 19, p.1096-1103
 50. Phelps B., Hathcock S., *Experiencing antiretroviral adherence: helping healthcare staff better understand adherence to paediatric antiretrovirals*, Journal of the International AIDS Society, 13:48
 51. Garvie P., et al (2011), *Psychological Factors, Beliefs about Medication, and Adherence of Youth With Human Immunodeficiency Virus in a Multisite Directly Observed Therapy Pilot Study*, Journal of Adolescent Health, 48, 637-40
 52. Henderson K., et al (2011), *Assessing the Effectiveness of Pharmacy-Based Adherence Interventions on Antiretroviral Adherence in persons with HIV*, AIDS Patient Care, 25(2), p.221-28
 53. Garvie P., et al (2006), *Efficacy of a Pill-Swallowing Training Intervention to Improve Antiretroviral Medication Adherence in Pediatric Patients With HIV/AIDS*, Pediatrics, 119(4), p.e893-e899
 54. Shingadia D., et al (2000), *Gastrostomy Tube Insertion for Improvement of Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy in Pediatric Patients With Human Immunodeficiency Virus*, Pediatrics, 105(e80), doi: 10.1542/peds.105.6.e80

55. Wamalwa D., et al (2009), *Medication diaries do not improve outcomes with highly active antiretroviral therapy in Kenyan children: a randomized clinical trial*, Journal of the International AIDS Society, 12(8), doi: 10.1186/1758-2652-12-8