



ARTIGO ORIGINAL

Viral suppression and adherence among HIV-infected children and adolescents on antiretroviral therapy: results of a multicenter study[☆]



Maria L.S. Cruz^{a,b,*}, Claudete A.A. Cardoso^c, Mariana Q. Darmont^b,
Edvaldo Souza^d, Solange D. Andrade^e, Marcia M. D'Al Fabbro^f, Rosana Fonseca^g,
Jaime G. Bellido^h, Simone S. Monteiroⁱ e Francisco I. Bastos^h

^a Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Hospital Federal dos Servidores do Estado, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

^d Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Recife, PE, Brasil

^e Fundação de Medicina Tropical Dr Heitor Vieira Dourado, Manaus, AM, Brasil

^f Centro de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Campo Grande, MS, Brasil

^g Hospital Fêmina, Porto Alegre, RS, Brasil

^h Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

ⁱ Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Recebido em 10 de janeiro de 2014; aceito em 3 de abril de 2014

KEYWORDS

Adherence;
HIV-infected
children;
HIV-infected
adolescents;
Antiretroviral
treatment

Abstract

Objective: To evaluate treatment adherence among perinatally-infected pediatric human immunodeficiency virus (HIV) patients followed in pediatric centers in Brazil.

Methods: This was a cross-sectional multicenter study. Medical records were reviewed and adherence scale, assessment of caregivers' quality of life (WHOQOL-BREF), anxiety, depression, and alcohol/substances use/abuse were assessed. Outcomes included self-reported 100% adherence in the last three days and HIV viral load (VL) < 50 copies/mL. Statistical analyses included contingency tables and respective statistics, and multivariable logistic regression.

Results: 260 subjects were enrolled: 78% children and 22% adolescents; 93% of caregivers for the children and 77% of adolescents reported 100% adherence; 57% of children and 49% of adolescents had VL < 50 copies/mL. In the univariate analyses, HIV diagnosis for screening due to maternal infection, lower caregiver scores for anxiety, and higher scores in physical and psychological domains of WHOQOL-BREF were associated with 100% adherence. Shorter intervals between pharmacy visits were associated with VL < 50 copies/mL ($p \leq 0.01$). Multivariable regression demonstrated that caregivers who did not abuse alcohol/other drugs (OR=0.49;

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2014.04.007>

[☆] Como citar este artigo: Cruz ML, Cardoso CA, Darmont MQ, Souza E, Andrade SD, D'Al Fabbro MM, et al. Viral suppression and adherence among HIV-infected children and adolescents on antiretroviral therapy: results of a multicenter study. J Pediatr (Rio J). 2014;90:563–71.

* Autor para correspondência.

E-mail: mleticia@diphse.com.br (M.L.S. Cruz).

PALAVRAS-CHAVE

Adesão;
Crianças vivendo
com HIV;
Adolescentes vivendo
com HIV;
Tratamento
antirretroviral

95% CI: 0.27-0.89) and median interval between pharmacy visits < 33 days (OR=0.97; 95% CI: 0.95-0.98) were independently associated with VL < 50 copies/mL; whereas lower caregiver scores for anxiety (OR = 2.57; 95% CI: 1.27-5.19) and children's HIV diagnosis for screening due to maternal infection (OR = 2.25; 95% CI: 1.12-4.50) were found to be independently associated with 100% adherence.

Conclusions: Pediatric HIV programs should perform routine assessment of caregivers' quality of life, and anxiety and depression symptoms. In this setting, pharmacy records are essential to help identify less-than-optimal adherence.

© 2014 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Supressão viral e adesão entre crianças e adolescentes vivendo com HIV na terapia antirretroviral: resultados de um estudo multicêntrico

Resumo

Objetivo: Avaliar a adesão ao tratamento antirretroviral entre portadores de HIV acompanhados em centros pediátricos.

Métodos: Trata-se de estudo transversal multicêntrico. Os prontuários ambulatoriais foram revistos e aplicadas escala de adesão, avaliação de qualidade de vida (WHOQOL-BREF), ansiedade, depressão e uso indevido de álcool/substâncias entre cuidadores. Os desfechos incluíram autorrelato 100% de adesão nos últimos três dias e carga viral do HIV (CV) < 50 cópias/mL.

Resultados: 260 indivíduos foram incluídos, 79% crianças e 21% adolescentes; 93% das crianças e 77% dos adolescentes relataram 100% de adesão; 57% das crianças e 49% dos adolescentes tinham CV < 50 cópias /mL. Na análise univariada, diagnóstico do HIV por triagem devido à infecção materna, cuidador com pontuação menor para ansiedade e maior nos domínios físico e psicológico do WHOQOL-BREF se mostraram independentemente associados a 100% de adesão. Intervalos mais curtos entre visitas de farmácia foram associados com CV < 50 cópias /mL ($p \leq 0,01$). Regressão multivariada mostrou que os cuidadores sem abuso de álcool/outras drogas (OR = 0,49; IC95% 0,27-0,89) e o intervalo médio entre visitas de farmácia < 33 dias (OR = 0,97; IC95% 0,95-0,98) foram associados com CV < 50 cópias/mL; cuidador com menores escores para ansiedade (OR = 2,57; IC95% 1,27-5,19) e diagnóstico de crianças por triagem devido à infecção materna (OR = 2,25; IC95% 1,12-4,50) foram associados com 100% de adesão.

Conclusões: Programas de HIV pediátrico devem avaliar qualidade de vida e sintomas de ansiedade e depressão dos cuidadores. Registros de farmácia são essenciais na identificação de adesão insatisfatória.

© 2014 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introdução

No Brasil, foram relatados 13.758 casos de infecção perinatal pelo HIV em julho de 2013.¹ O acesso à terapia antirretroviral combinada (TARVc) mudou o curso da doença do HIV em crianças infectadas no período perinatal.² A adesão continua à terapia é o fator determinante mais importante para um tratamento bem-sucedido e é especialmente desafiadora em crianças e adolescentes vivendo com HIV, devido a motivos como dependência dos cuidadores, atitude desafiadora/de negação e atraso na revelação do diagnóstico às crianças.³⁻⁵ Nosso objetivo foi avaliar a adesão ao tratamento em crianças e adolescentes com HIV infectados no período perinatal, com base em um resultado biomédico (supressão viral) e comportamental (doses não administradas da TARVc), e explorar possíveis barreiras à adesão satisfatória na população brasileira.

Métodos

Este foi um estudo transversal conduzido em cinco centros brasileiros, sendo cada um deles localizado em uma das cinco macrorregiões do Brasil.

Foram elegíveis crianças e adolescentes com HIV infectados no período perinatal (0 a 18 anos) em TARVc por, no mínimo, oito semanas. Foram feitas avaliações laboratoriais recuperáveis em até seis meses do início do estudo. A participação no estudo foi oferecida durante consultas clínicas regulares com seus responsáveis legais. Os centros participantes do estudo possuem iniciativas de apoio à adesão de rotina, que incluem aconselhamento individual e familiar e atividades de grupo. Essas estratégias não foram modificadas durante a participação no estudo.

Após assinar o consentimento informado, os cuidadores e adolescentes responderam a questionários estruturados que incluíram: informações sociodemográficas, número de

doses não administradas da TARVc nos últimos três dias e a versão resumida da avaliação de qualidade de vida da OMS (WHOQOL-BREF).⁶ A avaliação de adesão foi feita por profissionais da saúde treinados com cuidadores, sempre que o paciente era uma criança (<13 anos), e com adolescentes.

Todos os cuidadores responderam ao Teste de Triagem do Envolvimento com Álcool, Cigarro e Outras Substâncias (ASSIST).⁷ Ansiedade e depressão foram avaliadas entre cuidadores e adolescentes com base na Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS).⁸ Prontuários médicos foram analisados visando coletar dados que incluem: diagnóstico de AIDS, internações anteriores, contagens de linfócitos T CD4+, resultados da carga viral HIV e informações sobre o motivo de seu teste inicial de HIV (crianças sintomáticas em comparação a crianças expostas ao HIV examinadas no contexto de triagem familiar). Registros de farmácia estiveram disponíveis eletronicamente em cada centro clínico, e a liberação de rotina foi agendada mensalmente.

O tamanho da amostra foi calculado com base na clientela registrada em *sites* participantes para acompanhamento e tratamento, considerando os resultados de estudos anteriores no Brasil sobre a adesão dentre crianças e adolescentes,⁹ em um poder estatístico de 80% e em um erro alfa de 5%. Os resultados para adesão ideal foram definidos como: ausência de doses não administradas da TARVc nos últimos três dias (100% de adesão) e carga viral abaixo do limite de detecção (< 50 cópias/mL) no exame feito próximo à data de inclusão no estudo.

Os dados foram armazenados e analisados utilizando o *software* SPSS 18.0. (SPSS Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago, EUA) O nível de relevância adotado nas análises de regressão logística uni e multivariada foi de 0,05. Tabelas de contingência e respectivas estatísticas foram utilizadas para avaliar a suposta associação entre as variáveis preditoras (p. ex. dados sociodemográficos, biológicos [obtidos de relatos de caso dos pacientes], escores de QV, escores de ansiedade e depressão e uso e uso indevido de substâncias) e os dois resultados: adesão à TARVc e supressão viral. A regressão logística múltipla avaliou esses fatores que mostraram associação com os resultados com valores de $p < 0,25$ nas análises univariadas e investigou os preditores independentes por meio do controle de possíveis variáveis de confusão. A adequação dos modelos foi verificada com as estatísticas e análises de resíduos de Hosmer-Lemeshow (dados não apresentados).

O protocolo de pesquisa foi apresentado e aprovado pelo Conselho de Revisão Institucional de cada local: Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro, Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (Manaus, AM), Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (Recife, PE), Grupo Hospitalar Conceição (Porto Alegre, RS), Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (Campo Grande, MS).

Resultados

De dezembro de 2009 a abril de 2011, 572 crianças (< 13 anos) e adolescentes (> 13 e < 18 anos) vivendo com HIV compareceram a clínicas para pacientes com HIV em cinco locais participantes. Desse total, 60 não faziam uso da TARVc ou não a utilizaram por menos de oito sema-

nas; 24 foram infectados por meios que não transmissão vertical; 19 não possuíam um responsável legal; 74 consentiram participação, porém não concluíram os procedimentos do estudo; 48 não concordaram em participar; e 87 não foram convidados devido a horários conflitantes. Portanto, 260 pares de crianças ou adolescentes com HIV infectados no período perinatal e seus respectivos cuidadores participaram do estudo e concluíram os procedimentos do mesmo. As características sociodemográficas dos pacientes participantes foram semelhantes às evidenciadas em todo o grupo. Contudo, a supressão viral dentre os pacientes na TARVc foi significativamente pior em todo o grupo (51%), em comparação aos pacientes participando totalmente (58%) ($p < 0,01$). A população estudada incluiu 203 crianças (78%) e 57 adolescentes (22%).

Teste e diagnóstico do HIV

Dentre os participantes, 108/260 (42%) apresentaram teste e diagnóstico do HIV induzido por uma condição sintomática/clínica (não necessariamente uma condição que defina AIDS); 76/260 (29%) foram testados porque alguém da família apresentou HIV (ou seja, triagem familiar); e 73/260 (28%) foram infectados por HIV nos primeiros meses de vida, durante o acompanhamento como neonato nascido de mãe infectada por HIV. As informações não puderam ser obtidas de três crianças assintomáticas. Devido a essas situações distintas que influenciam o momento de diagnóstico do HIV, as crianças começaram a frequentar a clínica com idades médias de 4,5 anos (DP = 4,1 anos), 4,3 anos (DP = 3,5 anos) e 0,8 anos (DP = 1,8 anos), respectivamente. As crianças avaliadas para sintomas relacionados ao HIV foram comparadas no que diz respeito a outros dois grupos (ou seja, os participantes aceitos após triagem familiar ou acompanhamento de rotina de neonatos nascidos de mãe infectada por HIV). A idade média no início do estudo foi de 9,2 anos (DP = 4,3).

Classificação CDC 1994¹⁰

No momento do encaminhamento para centros de cuidados especializados em HIV, 90/260 indivíduos foram classificados como categoria clínica N (34,6%); 27/260 como categoria clínica A (10,4%); 73/260 apresentaram categoria clínica B (28,1%); e 68/260 apresentaram categoria clínica C (26,2%). As informações não puderam ser obtidas de duas crianças. No total, 83/260 (31,9%) já apresentavam imunodeficiência avançada (categoria imunológica 3 do CDC). Isso significa que 116/260 (44,6%) das crianças/adolescentes já tinham progredido para AIDS assim que internados (categorias C e/ou 3 do CDC); 35 (13,4%) deles foram classificados como C3.

Utilização da TARVc

No momento da inclusão no estudo, a duração média da TARVc era de sete anos (DP = 3,7 anos). Fizeram uso de monoterapia ou terapia dupla antes de iniciar a TARVc 45 (17%) crianças. Na inclusão, 61% das crianças/adolescentes estavam fazendo uso da TARVc com inibidores de protease (IP) e 39% estavam fazendo uso da TARVc com um esquema à

base de inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeo (ITRNN); 98/260 (37,7%) estavam em seu primeiro esquema, 62/260 (23,8%) em seu segundo esquema, e 100/260 (38,5%) em seu terceiro esquema ou mais além.

Avaliação da adesão

Ao todo, 188/203 (92,6%) das crianças (informações fornecidas pelos cuidadores) e 44/57 (77,2%) dos adolescentes relataram não ter perdido nenhuma dose da TARVc nos últimos três dias (100% de adesão).

Supressão viral

Dentre os participantes, 120/203 (57%) das crianças e 28/57 (49%) dos adolescentes apresentaram carga viral plasmática abaixo de 50 cópias/mL na última consulta clínica para inclusão. A chance de supressão viral não difere dentre aqueles que receberam monoterapia ou terapia dupla antes do início da TARVc (RC = 1,0; IC 95% 0,70-1,5).

Associação entre adesão ideal e supressão viral

Os dois resultados propostos (carga viral < 50 cópias/mL e nenhuma dose não administrada da TARV nos últimos três dias) não apresentaram qualquer associação estatística ($p=0,34$) para crianças e adolescentes.

Parâmetros dos cuidadores

Mais da metade dos cuidadores (142/260; 54,6%) estavam infectados por HIV (sobretudo um dos pais biológicos), 102/260 (39,2%) não estavam infectados por HIV (''não infectados'') e 16/260 (6,2%) não sabiam se estavam infectados ou não. Os cuidadores, com HIV ou não, apresentaram características sociodemográficas semelhantes, exceto que os cuidadores infectados por HIV eram significativamente mais novos, em comparação àqueles não infectados por HIV ($p<0,01$), conforme mostrado na [tabela 1](#). Os cuidadores infectados por HIV eram mais propensos a abusar de álcool ou de outras substâncias que os cuidadores não infectados ($p=0,02$).

Registros de farmácia

Os registros de farmácia de 252/260 pacientes (97%) estavam disponíveis. O intervalo médio entre as visitas de farmácia para a compra de refil para a TARVc nos últimos doze meses foi de 32 dias para crianças que apresentaram supressão viral e 40 dias para as com carga viral detectável (Índice de Prevalência (IP) = 1,65 (IC 95% 1,32-2,40).

Análise univariada

A [tabela 2](#) mostra a distribuição das principais covariáveis das crianças/adolescentes e suas supostas associações com os dois resultados analisados. A [tabela 3](#) resume os achados na avaliação de ansiedade e depressão dos cuidadores, a triagem para uso indevido de álcool e outras

substâncias e os escores relacionados à qualidade de vida e sua suposta associação com os dois resultados dentre as crianças/adolescentes.

Análises multivariadas

Foram incluídas no modelo as covariáveis clinicamente relevantes associadas aos resultados no nível de $p<0,25$ nas análises univariadas. Todo modelo intermediário e o modelo final foram controlados por idade. A regressão logística multivariada mostrou que os cuidadores que não abusavam de álcool e outras drogas (RC = 0,49; IC 95% 0,27-0,89), bem como aqueles que iam à farmácia para compra de refil da TARVc com intervalo médio inferior a 33 dias (RC = 0,97; IC 95% 0,95-0,98), estavam associados de forma independente à carga viral < 50 cópias/mL dentre crianças e adolescentes; ao passo que os cuidadores com escore de ansiedade inferior a 8 na HADS (RC = 2,57; IC 95% 1,27-5,19) e as crianças que apresentaram diagnóstico de HIV após triagem familiar (RC = 2,25; IC 95% 1,12-4,50) estavam associados de forma independente à ausência de doses não administradas da TARV nos últimos três dias.

Discussão

Na inclusão no estudo, mais da metade (59%) das crianças e metade dos adolescentes apresentaram supressão viral, ao passo que aproximadamente 93% das crianças e 77% dos adolescentes relataram não ter perdido nenhuma dose da TARV nos últimos três dias, o que sugere uma tendência dos cuidadores das crianças e adolescentes de superestimar sua real adesão. É muito improvável que essas discrepâncias acentuadas entre o autorrelato da adesão e a carga viral possam ser, acima de tudo, secundárias a erros na prescrição e/ou surgimento de resistência a drogas durante curtos períodos de tempo. O estudo foi conduzido em centros de referência, onde os pacientes foram tratados por médicos experientes e equipes multidisciplinares de saúde, bem como com total acesso a uma gama abrangente de medicamentos antirretrovirais, sem custo no local de entrega.

Nossos resultados foram comparáveis a outros estudos brasileiros recentes.^{11,12} Filho et al. entrevistaram 101 adolescentes no Rio de Janeiro sobre doses não administradas da TARVc nos últimos três dias e constataram que 80% aderiram ao tratamento. Ernesto et al. estudaram 108 crianças e adolescentes em Campinas, e os entrevistaram sobre o uso da TARVc nas últimas 24 horas e nos últimos sete dias, bem como verificaram seus registros de farmácia. Os autores constataram que 54,6% da população estudada podem ser definidos como não aderentes, considerando pelo menos um desses resultados.

Não há um padrão de base a respeito da medição adequada da adesão, para adultos ou crianças/adolescentes. Questionários sobre doses não administradas da TARVc são frequentemente utilizados para avaliar adesão em populações pediátricas.^{9,13-18} Outros métodos comumente utilizados incluem contagem de comprimidos, registros de visitas de farmácia, registros de medicamentos, aparelhos eletrônicos, como cápsulas do Sistema de Monitoração de Medicamentos (MEMS) (MWV Healthcare, Sion, Suíça), e monitorização terapêutica de fármacos. Uma revisão

Tabela 1 Características sociodemográficas de cuidadores de acordo com *status* de HIV

	N	Cuidadores com HIV+		Cuidadores com HIV- /desconhecido		P
		n	(%)	n	(%)	
<i>Sexo do cuidador</i>						
Masculino	18	8	(44,4%)	10	(55,6%)	0,33
Feminino	242	136	(56,2%)	106	(43,8%)	
<i>Possui uma religião?</i>						
Sim	215	117	(54,4%)	98	(45,6%)	0,49
Não	45	27	(60%)	18	(40%)	
<i>Atualmente empregado?</i>						
Sim	109	64	(58,7%)	45	(41,3%)	0,36
Não	151	80	(53%)	71	(47%)	
<i>Total de anos de escolaridade</i>						
< 8 anos	130	70	(53,8%)	60	(46,2%)	0,66
≥ 8 anos	129	73	(56,6%)	56	(43,4%)	
<i>Estado civil</i>						
Solteiro/separado/ divorciado/viúvo/ outro relacionamento	118	74	(62,7%)	44	(37,3%)	0,22
Casado/união estável	112	60	(49,2%)	62	(50,8%)	

HIV, vírus da imunodeficiência humana; HIV+, cuidador com HVI; HIV-/desconhecido, cuidador não infectado por HIV ou com *status* desconhecido de HIV.

sistemática da literatura sobre a avaliação da adesão, que incluiu 176 estudos, deixou claro o uso de um único método em grande parte dos estudos; em 71% deles, questionários autoaplicados foi o método de escolha.¹⁹

Vários estudos envolvendo pessoas infectadas por HIV na utilização da TARVc encontraram uma boa associação entre supressão viral e os escores das escalas de adesão, inclusive escalas validadas avaliando o autorrelato de doses não administradas.^{14,15,20,21} Contudo, nossos resultados corroboram os de Mellins et al.¹⁵ e Allison et al.,²¹ apresentando achados dos estudos realizados nos Estados Unidos. Esses dois estudos não estabelecem associações significativas entre doses não administradas da TARV nos últimos dias e supressão viral. Uma meta-análise sobre a associação entre a adesão à TARVc e supressão viral dentre crianças/adolescentes e jovens adultos constatou que essa relação foi mais forte em estudos longitudinais em comparação a estudos transversais, e que essa associação tendia a ser mais fraca (ou ausente) quando o informante era o cuidador.²²

Em nosso estudo, descobrimos que “doses não administradas da TARVc nos últimos três dias”, conforme relatado por pacientes/cuidadores, estavam associadas a melhor qualidade de vida dos cuidadores, [baixos] escores de ansiedade, bem como o contexto e momento do diagnóstico de HIV, com melhor adesão naqueles diagnosticados por triagem familiar. A maioria desses achados está de acordo com estudos pediátricos anteriores. Em 2004, Mellins et al. entrevistaram 75 cuidadores nos Estados Unidos sobre doses não administradas da TARV em seus filhos no último mês, e constataram que a não adesão estava associada a pior comunicação entre pais e filhos, níveis elevados de estresse e menor qualidade de vida dentre os cuidadores, bem como

declínio cognitivo e revelação menos aberta do *status* de HIV a outros pelos cuidadores.¹⁵ Uma análise sistemática sobre a adesão à TARVc, em comparação à qualidade de vida de adultos com HIV, identificou 12 estudos, grande parte deles visando avaliar como a adesão foi associada à qualidade de vida como um resultado de tratamento.²³ Diferentes resultados sugerem que poderá existir um ciclo virtuoso, com adesão ideal e uma elevada qualidade de vida impulsionando um ao outro em um *loop* de *feedback*. A ansiedade foi identificada anteriormente como um fator de predição de não adesão dentre adultos infectados por HIV. Uma pesquisa abrangente implementada nos Estados Unidos em nome do Estudo da Utilização de Custos e Serviços para Pacientes com HIV (*HIV Cost and Services Utilization Study*) encontrou transtorno de ansiedade, depressão e uso de drogas como os principais fatores de risco para a não adesão.²⁴ Os achados de um estudo brasileiro realizado em adultos utilizando o mesmo instrumento utilizado em nosso estudo (Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão) foram semelhantes aos nossos. Nesse estudo anterior, descobrimos que os escores elevados para ansiedade estavam associados a um aumento no risco de não adesão, ao passo que nenhuma associação foi encontrada com escores para depressão.²⁵

Os cuidadores de crianças e adolescentes diagnosticados no contexto de triagem de rotina de crianças expostas no período perinatal foram mais propensos a relatar ausência de dose não administrada da TARVc nos últimos três dias, em comparação àqueles cujo teste de HIV foi motivado por eventos/sintomas clínicos (não necessariamente uma doença diagnosticando AIDS). Nossos achados diferem dos evidenciados pelo PENTA 5, no qual crianças mais doentes apresentaram melhor adesão ao tratamento.¹⁴ Nossos dados sugerem que as famílias que aceitam procedimentos de

Tabela 2 Análise univariada de informações sociodemográficas e clínicas de crianças/adolescentes e sua associação com resultados propostos (carga viral < 50 cópias/mL e 100% de adesão)

Variável	N	Carga viral < 50 cópias/mL		IP (IC 95%)	100% de adesão		IP (IC 95%)
		Sim	Não		Sim	Não	
<i>Sexo</i>							
Masculino	133	73 (54,9%)	60 (45,1%)	1,10 (0,83-1,46)	105 (78,9%)	28 (21,1%)	1,22 (0,74-2,00)
Feminino	127	75 (59,1%)	52 (40,1%)		105 (82,7%)	22 (17,3%)	
<i>Condição do diagnóstico de HIV da criança</i>							
Triagem familiar	152	89 (58,6%)	63 (41,4%)		130 (85,5%)	22 (14,5%)	
Sintomática	108	59 (54,6%)	49 (45,4%)	1,10 (0,83-1,45)	80 (74,1%)	28 (25,9%)	1,79 (1,09-2,96)
<i>CDC 1994 na internação</i>							
Não AIDS	116	87 (60,4%)	57 (39,6%)		116 (80,6%)	28 (19,4%)	
AIDS	144	61 (52,9%)	55 (47,4%)	1,20 (0,91-1,58)	94 (81,0%)	22 (19,0%)	0,98 (0,59-1,61)
<i>TARVc presente</i>							
Com ITRNN	100	62 (62,0%)	38 (38,0%)		81 (81,0%)	19,0 (19,0%)	
Com IP	160	86 (53,8%)	74 (46,3%)	1,22 (0,90-1,65)	129 (80,6%)	31 (19,4%)	1,02 (0,61-1,70)
<i>Número de esquemas de TARV</i>							
1	98	60 (61,2%)	38 (38,8%)		82 (83,7%)	16 (16,3%)	
≥2	162	88 (54,3%)	74 (45,7%)	1,18 (0,87-1,59)	128 (79,0%)	34 (21,0%)	1,29 (0,75-2,20)
<i>Status de HIV do cuidador</i>							
HIV- /desconhecido	118	67 (56,8%)	51 (43,2%)		99 (83,9%)	19 (16,1%)	
HIV+	142	81 (57,0%)	61 (43,0%)	0,99 (0,75-1,32)	111 (78,2%)	31 (21,8%)	1,36 (0,81-2,28)
<i>Dias entre visitas de farmácia para a compra de refil para a TARV (Mediana)</i>							
≤33	77	54 (70,1%)	23 (29,9%)		63 (81,8%)	14 (18,2%)	
>33	175	89 (50,9%)	86 (49,1%)	1,65 (1,32-2,40)	140 (80,0%)	35 (20,0%)	1,10 (0,63-1,92)

IP, índice de prevalência; IC, intervalo de confiança; HIV, vírus da imunodeficiência humana; CDC, Centros para Controle de Doenças; HIV+, cuidador com HVI; HIV- /desconhecido, cuidador não infectado por HIV ou com status desconhecido de HIV; TARVc, terapia antirretroviral combinada; ITRNN, inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos; IP, inibidor de protease; TARV, terapia antirretroviral.

triagem nas crianças sempre que um pai/mãe ou irmão/irmã possui um diagnóstico de infecção pelo HIV podem ser mais propensas à adesão ao tratamento. A OMS estima que apenas 15% dos neonatos expostos ao HIV são testados nos primeiros meses de vida em países de baixa e média renda. No Brasil, vários programas criados para a prevenção da transmissão de HIV de mãe para filho (PMTCT) buscam estimular a total integração do cuidado materno e pediátrico e oferecem acompanhamento familiar contínuo; que é o caso dos cinco locais participantes deste estudo. Nossos resultados reforçam a importância dessa abordagem familiar, que permite o diagnóstico precoce de crianças infectadas e podem contribuir para melhorar a adesão.

Nossos achados sobre supressão viral são semelhantes àqueles anteriores na era atual da TARVc. Um antigo estudo brasileiro, em Campinas, constatou que 50% das crianças e adolescentes apresentaram uma carga viral < 50 cópias/mL em seu último exame.¹² Um estudo recente, feito com 65 crianças vivendo com HIV, na Gâmbia, constatou que 58% delas apresentaram supressão viral após 36 meses de início da TARVc; no Quênia, 47% e 67% das 43 crianças apresentaram supressão viral em menos de 100 cópias/mL e 400 cópias/mL, respectivamente, após seis meses da TARVc. Dentre as 126 crianças com idades entre 3-13 anos em uso da TARVc por uma média de 2,6 anos, em um estudo nos Estados Unidos, 36% apresentaram supressão viral. Dentre as 437 crianças dos 13 países da Europa, 53% apresentaram

supressão viral aos 12 meses de tratamento. Em nosso estudo, não encontramos diferenças significativas a respeito de supressão viral em crianças e adolescentes anteriormente expostas à monoterapia ou terapia dupla, em comparação àquele cujo primeiro esquema foi a TARVc. Esse achado está de acordo com a observação de que iniciar o tratamento com monoterapia ou terapia dupla não possui um impacto significativo sobre a sobrevida em crianças em transição para a TARVc.²⁶

A associação independente de uso indevido de álcool e drogas dentre os cuidadores, medido pelo Teste de Triagem do Envolvimento com Álcool, Cigarro e Outras Substâncias (ASSIST),⁷ e supressão viral em crianças pesa a favor da utilidade desse instrumento em clínicas pediátricas para pacientes com HIV. Esse achado não é surpreendente, pois o uso de álcool entre adultos infectados por HIV foi associado a uma menor adesão ao tratamento, supressão viral incompleta e progressão da doença. Em uma análise sistemática da literatura, foi mostrada uma associação negativa do consumo moderado/excessivo de álcool e supressão viral.²⁷ A incorporação de um instrumento de triagem para uso de drogas dentre cuidadores pode contribuir com estratégias que visam melhorar a adesão na população pediátrica, pois, em adultos infectados por HIV, a administração adequada do abuso de drogas foi associada a comprometimento com o tratamento pela TARVc.²⁸ De fato, o abuso de drogas foi identificado como um problema de saúde pública relevante,

Tabela 3 Resultados de avaliações de ansiedade e depressão de cuidadores, analisando o uso inadequado de álcool e outras substâncias (*scorecard* ASSIST) e qualidade de vida (WHOQOL-BREF com seus domínios) e sua associação com resultados de estudos com crianças/adolescentes

	N	Crianças/adolescentes com CV < 50 cópias/mL				IP (IC 95%) ^a	Crianças/adolescentes com 100% de adesão				IP (IC 95%)
		Sim	%	Não	%		Sim	%	Não	%	
<i>Sexo do cuidador</i>											
Masculino	18	13	(72,2%)	5	(27,8%)	0,63 (0,29-1,34)	194	(80,2%)	48	(19,8%)	0,56 (0,15-2,12)
Feminino	242	135	(55,8%)	107	(44,2%)		16	(88,9%)	2	(11,1%)	
<i>Ansiedade</i>											
Escore ≥ 8	113	77	(56,2%)	60	(43,8%)	1,01 (0,76-1,34)	119	(86,9%)	18	(13,1%)	1,95 (1,15-3,33)
Escore < 8	137	63	(55,8%)	50	(44,2%)		84	(74,3%)	29	(25,7%)	
<i>Depressão</i>											
Escore ≥ 9	95	88	(56,8%)	67	(43,2%)	1,05 (0,79-1,39)	130	(83,9%)	25	(16,1%)	1,44 (0,86-2,40)
Escore < 9	155	52	(54,7%)	43	(45,3%)		73	(76,8%)	22	(23,2%)	
<i>Uso inadequado de álcool/outra substância</i>											
Sim	89	102	(60,4%)	67	(39,6%)	1,28 (0,97-1,68)	141	(83,4%)	28	(16,6%)	1,49 (0,90-2,45)
Não	169	44	(49,4%)	45	(50,6%)		67	(75,3%)	22	(24,7%)	
Qualidade de Vida (Domínios) ^b		Classificação média		Classificação média		Mann-Whitney U	Classificação média		Classificação média		Mann-Whitney U
Físico		109	27,13	139	27,53	0,52	46	26,26	202	27,61	0,04
Psicológico		109	21,8	141	22,26	0,38	47	20,69	203	22,37	0,00
Social		101	10,28	129	10,79	0,22	44	10,02	186	10,69	0,18
Ambiental / contextual		108	23,91	141	25,14	0,09	46	23,76	203	24,8	0,17

ASSIST, Teste de Triagem do Envolvimento com Álcool, Cigarro e Outras Substâncias; WHOQOL-BREF, versão resumida da avaliação de qualidade de vida da OMS; CV, carga viral; IP, índice de prevalência; IC, intervalo de confiança.

^a Tabelas de contingência e estatísticas correspondentes.

^b Conforme avaliado pelo teste Mann-Whitney.

e a OMS recomenda o uso do ASSIST como uma ferramenta de triagem a ser incorporada nos serviços de saúde e em todos os contextos em que uma proporção significativa de pacientes pode ser exposta a elas, como em clínicas para tratamento de doenças sexualmente transmissíveis. De acordo com as diretrizes da OMS, o uso rotineiro do ASSIST aumenta as oportunidades de detecção precoce de uso indevido de drogas e de discussão sobre ele com os pais e suas famílias.

Este estudo confirma que os registros de farmácia são preditores precisos de supressão viral. Resultados semelhantes foram encontrados em adultos infectados pelo HIV na África,²⁹ bem como em adultos, crianças e adolescentes brasileiros.^{12,30} Os registros de farmácia podem fornecer informações úteis que podem ser facilmente incorporadas aos cuidados de rotina como uma ferramenta de monitoramento. O Departamento Brasileiro de DST, AIDS e Hepatite Viral define as visitas de farmácia com intervalos superiores a 38 dias como indicadoras de não adesão, e aconselha que as unidades de saúde possuam mecanismos para alertar os profissionais sempre que isso acontecer. Nosso achado reforça a necessidade de acionar o mecanismo de alerta assim que houver atraso.

Os limites de nosso estudo incluem supostos vieses relacionados à seleção de pacientes nos locais (muito provavelmente abrangendo – locais e heterogeneidades não mensurados) e o delineamento transversal, que não possibilitou a avaliação de adesão com o passar do tempo para definir adequadamente a direcionalidade de algumas das associações observadas (ou seja, aquelas em que são plausíveis associações bidirecionais). Infelizmente, os dados da genotipagem do HIV não estavam disponíveis para todos os pacientes e, portanto, esse aspecto de falência virológica não foi avaliado. O número relativamente pequeno de pacientes inscritos em alguns locais não possibilitou uma análise estatística estratificada por localização geográfica (ou seja, as cinco respectivas macrorregiões brasileiras).

Relatamos os achados de um estudo multicêntrico brasileiro sobre a adesão da TARVc em uma população pediátrica. Nossos achados pesam a favor da utilidade dos registros de farmácia juntamente com o uso de um pacote integrado de instrumentos padrão, como WHOQOL-BREF e ASSIST, que devem ser utilizados na tentativa de fornecer uma abordagem mais abrangente e uma administração e cuidado ideais para famílias com crianças e adolescentes vivendo com HIV/AIDS.

Financiamento

Este trabalho foi realizado com o apoio técnico e financeiro do Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde/DST, AIDS e Hepatites (MS/SHS/STD-AIDS e hepatite), através do Projeto de Cooperação Técnica Internacional 914/BRA/1101 entre o Governo brasileiro e a Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (UNESCO).

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Os autores agradecem às famílias que participaram do estudo e aos colegas de locais participantes. Também agradecemos ao Dr. Karin Nielsen, University of California, Los Angeles (UCLA), pela revisão na língua inglesa e pelas sugestões.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. 2013 Boletim Epidemiológico Aids e DST. [cited 9 Jan 2014]. Available from: www.aids.gov.br
2. Matida LH, Ramos Jr AN, Moncau JE, Marcopito LF, Marques HH, Succi RC, et al. AIDS by mother-to-child transmission: survival analysis of cases followed from 1983 to 2002 in different regions of Brazil. *Cad Saude Publica*. 2007;23:5435–44.
3. Nachege JB, Hislop M, Nguyen H, Dowdy DW, Chaisson RE, Regensberg L, et al. Antiretroviral therapy adherence, virologic and immunologic outcomes in adolescents compared with adults in southern Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51:65–71.
4. Flynn PM, Rudy BJ, Lindsey JC, Douglas SD, Lathey J, Spector SA, et al. Long-term observation of adolescents initiating HAART therapy: three-year follow-up. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007;23:1208–14.
5. Santos Cruz ML, Freimanis Hance L, Korelitz J, Aguilar A, Byrne J, Serchuck LK, et al. Characteristics of HIV infected adolescents in Latin America: results from the NISDI pediatric study. *J Trop Pediatr*. 2011;57:165–72.
6. WHOQOL Group. The development of the World Health Organization quality of life assessment instrument (the WHOQOL). In: Orley J, Kuyken W, editors. *Quality of life assessment: international perspectives*. Heidelberg: Springer.; 1994. p. 41–60.
7. Henrique IF, De Micheli D, Lacerda RB, Lacerda LA, Formigoni ML. Validation of the Brazilian version of Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST). *Rev Assoc Med Bras*. 2004;50:199–206.
8. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361–70.
9. Wachholz NI, Ferreira J. Adherence to antiretroviral therapy in children: a study of prevalence and associated factors. *Cad Saude Publica*. 2007;23:S424–34.
10. Centres for Disease Control and Prevention, (CDC)., Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR*. 1994;43:1–10.
11. Filho LF, Nogueira SA, Machado ES, Abreu TF, de Oliveira RH, Evangelista L, et al. Factors associated with lack of antiretroviral adherence among adolescents in a reference centre in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J STD AIDS*. 2008;19:685–8.
12. Ernesto AS, Lemos RM, Huehara MI, Morcillo AM, Dos Santos Vilela MM, Silva MT. Usefulness of pharmacy dispensing records in the evaluation of adherence to antiretroviral therapy in Brazilian children and adolescents. *Braz J Infect Dis*. 2012;16:315–20.
13. Williams PL, Storm D, Montepiedra G, Nichols S, Kammerer B, Sirois PA, et al. Predictors of adherence to antiretroviral medications in children and adolescents with HIV infection. *Pediatrics*. 2006;118:e1745–57.
14. Gibb DM, Goodall RL, Giacomet V, McGee L, Compagnucci A, Lyall H, et al. Adherence to prescribed antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected children in the PENTA 5 trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:56–62.
15. Mellins CA, Brackis-Cott E, Dolezal C, Abrams EJ. The role of psychosocial and family factors in adherence to antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:1035–41.

16. Marhefka SL, Koenig LJ, Allison S, Bachanas P, Bulterys M, Betica L, et al. Family experiences with pediatric antiretroviral therapy: responsibilities, barriers, and strategies for remembering medications. *AIDS Patient Care STDS*. 2008;22:637-47.
17. Vreeman RC, Wiehe SE, Ayaya SO, Musick BS, Nyandiko WM. Association of antiretroviral and clinic adherence with orphan status among HIV-infected children in Western Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;49:163-70.
18. Rocha GM, Bonolo PF, Ceccato MG, Campos LN, Gomes RR, Acurcio FA, et al. Adesão ao tratamento antirretroviral: uma revisão sistemática. 2004-2009. In: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Adesão ao tratamento antirretroviral no Brasil: coletânea de estudos do Projeto Atar. Brasília: Ministério da Saúde. 2010:17-34.
19. Haubrich RH, Little SJ, Currier JS, Forthal DN, Kemper CA, Beall GN, et al. The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. California Collaborative Treatment Group. *AIDS*. 1999;13:1099-107.
20. Van Dyke RB, Lee S, Johnson GM, Wiznia A, Mohan K, Stanley K, et al. Reported adherence as a determinant of response to highly active antiretroviral therapy in children who have human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics*. 2002;109:e61.
21. Allison SM, Koenig LJ, Marhefka SL, Carter RJ, Abrams EJ, Bulterys M, et al. Assessing medication adherence of perinatally HIV-infected children using caregiver interviews. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2010;21:478-88.
22. Kahana SY, Rohan J, Allison S, Frazier TW, Drotar D. A meta-analysis of adherence to antiretroviral therapy and virologic responses in HIV-infected children, adolescents, and young adults. *AIDS Behav*. 2013;17:41-60.
23. Geocze L, Mucci S, De Marco MA, Nogueira-Martins LA, Citero V, de A. Quality of life and adherence to HAART in HIV-infected patients. *Rev Saude Publica*. 2010;44:743-9.
24. Tucker JS, Burnam MA, Sherbourne CD, Kung FY, Gifford AL. Substance use and mental health correlates of nonadherence to antiretroviral medications in a sample of patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med*. 2003;114:573-80.
25. Campos LN, Guimarães MD, Remien RH. Anxiety and depression symptoms as risk factors for non-adherence to antiretroviral therapy in Brazil. *AIDS Behav*. 2010;14:289-99.
26. Sturt AS, Halpern MS, Sullivan B, Maldonado YA. Timing of antiretroviral therapy initiation and its impact on disease progression in perinatal human immunodeficiency virus-1 infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:53-60.
27. Rego SR, Rego DM. Association between the usage of alcohol by HIV patients and the adherence to the antiretroviral drug treatment: a literature review. *J Bras Psiquiatr*. 2010;59:70-3.
28. Palepu A, Horton NJ, Tibbetts N, Meli S, Samet JH. Uptake and adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected people with alcohol and other substance use problems: the impact of substance abuse treatment. *Addiction*. 2004;99:361-8.
29. Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Lo M, Omer SB, Regensberg L, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy assessed by pharmacy claims predicts survival in HIV-infected South African adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43:78-84.
30. Gomes RR, Machado CJ, Acurcio F, de A, Guimarães MD. Pharmacy records as an indicator of non-adherence to antiretroviral therapy by HIV-infected patients. *Cad Saude Publica*. 2009;25:495-506.