

Universidade de Coimbra
Faculdade de Economia



Dissertação de Mestrado
Gestão e Economia da Saúde

*“Qualidade de Vida
Relacionada com o VIH”*

Jorge Manuel Narciso Catarino

Coimbra, Setembro de 2010

Universidade de Coimbra
Faculdade de Economia

Dissertação de Mestrado
Gestão e Economia da Saúde

*“Qualidade de Vida
Relacionada com o VIH”*

Autor: Jorge Manuel Narciso Catarino

*Co-Orientadores: Prof. Doutor Pedro Lopes Ferreira e
Mestre Mónica Inês*

Coimbra, Setembro de 2010

*“Now I feel like everybody else.
I am not thinking all the time about HIV.
I do not bury my dreams”.*
*Thobani Ncapayi, from Khayelitsha, Cape Town,
is HIV-positive and receiving treatment.*

Agradecimentos

Mais do que cumprir um ritual, pretendo aqui agradecer a todos aqueles que mais directamente apoiaram a elaboração desta dissertação.

À minha esposa, pela compreensão, carinho, amor e presença em cada momento de maior dificuldade deste percurso.

Aos meus pais e irmã, pelo incentivo, força, amor e coragem transmitidos ao longo desta caminhada.

Ao Prof. Doutor Pedro Lopes Ferreira e Mestre Mónica Inês, por todo o contributo e ensinamentos prestados ao longo da realização desta dissertação.

Ao Dr. Joaquim Oliveira, e equipa da consulta de Imunodeficiência do Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra, pela simpatia, disponibilidade e grande colaboração na recolha de dados.

À equipa de Medicina, enfermagem e auxiliar de acção médica da consulta externa da Unidade de Abrantes, pela disponibilidade, simpatia e colaboração na recolha de dados.

A todos aqueles que directa ou indirectamente permitiram a realização desta dissertação.

Um agradecimento especial a todos os doentes que responderam aos questionários, sem os quais não teria sido possível realizar esta dissertação.

Resumo

O paradigma da infecção pelo VIH sofreu uma alteração bastante acentuada ao longo dos anos, dado o aumento da sobrevivência e da progressiva tendência crónica da doença. Assim, os doentes infectados pelo VIH passaram a não se preocupar só com a quantidade da sua vida, mas também com a qualidade da mesma. Para a realização deste estudo foram recrutados, aleatoriamente, doentes assistidos na consulta de Medicina do Hospital de Abrantes e na consulta de Imunodeficiência do Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra, solicitando-se o preenchimento de um questionário que inclui o EQ-5D, o HIV-QL31, dados sócio-demográficos e dados clínicos, com o objectivo específico de avaliar a capacidade das pontuações fornecidas por estes, em discriminar entre os indivíduos presentes em grupos pré-definidos com base na contagem de linfócitos TCD4⁺ e Carga Viral. Assim, 152 indivíduos cumpriram os requisitos do estudo, os quais, em termos clínicos, apresentam uma média de contagem de linfócitos TCD4⁺ de 448,1 células/ μ l, e uma carga viral média de $1,17 \times 10^4$ cópias/ml. A média do índice de saúde (n=152) do EQ-5D é de $0,768 \pm 0,268$ e da escala visual analógica (n=151) é de $71,7 \pm 16,4$. Quanto ao HIV-QL31 foram identificadas 3 dimensões: “interacção social”, “impacto sexual” e “impacto genérico na saúde”. As pontuações obtidas para o índice de saúde e VAS do EQ-5D e para a dimensão impacto na saúde do HIV-QL31 possuem capacidade discriminatória entre os grupos pré-definidos tendo por base a carga viral e a contagem de linfócitos TCD4⁺. Conclui-se que, a contagem de linfócitos TCD4⁺ e a carga viral, enquanto indicadores clínicos de progressão da doença, estão relacionados com a QVRS dos doentes infectados pelo VIH.

Palavras-Chave: Vírus da Imunodeficiência Humana, Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde, Medição da Qualidade de Vida, Avaliação Económica.

Abstract

The paradigm of HIV infection has changed quite clearly over the years, with increased survival and a progressive trend to chronic disease. Thus, HIV-infected patients are not only worried about the duration of their life's, but also with the quality of life. For this study were randomly recruited patients assisted at Medicine's visits at the Hospital of Abrantes and Immunodeficiency's visits at the Infectious Diseases Department of the Coimbra's University Hospital. Patients have been requested to fill up a questionnaire containing EQ- 5D, HIV-QL31, socio-demographic and clinical data with the specific objective of evaluating the ability of the scores given by them, to discriminate between individuals present in pre-defined groups based on CD4 counts and viral load. Hence, 152 individuals met the study requirements, which in clinical terms, have an average CD4 count of 448.1 cells/microl and a mean viral load of 1.17×10^4 copies/ml. The average health index (n = 152) of EQ-5D is 0.768 ± 0.268 and a visual analog scale (n = 151) is 71.7 ± 16.4 . As for HIV-QL31, were identified three dimensions: "social interaction", "sexual impact" and "generic impact on health." The scores for the health index and VAS of the EQ-5D and the impact on the health dimension of HIV-QL31 have the capacity to discriminate between predefined groups based on viral load and CD4 count. We conclude that the CD4 count and viral load, while clinical indicators of disease progression, are related to the HRQOL of HIV infected patients.

Keywords: Human Immunodeficiency Virus, Health Related Quality of Life, Quality of Life Measurement, Economic Evaluation.

Índice Geral

| | |
|---|----|
| Resumo | 5 |
| Abstract | 6 |
| Índice Geral..... | 7 |
| Índice de Tabelas | 9 |
| Índice de Gráficos | 9 |
| Índice de Figuras..... | 10 |
| Índice de Quadros | 10 |
| Índice de Diagramas | 10 |
| Lista de Abreviaturas | 11 |
| Introdução | 13 |
| Parte Teórica | 17 |
| 1. Vírus da Imunodeficiência Humana | 18 |
| 1.1.História Natural..... | 19 |
| 1.2.Sistemas de Classificação da Infecção pelo VIH..... | 21 |
| 1.3.A Terapêutica Anti-Retrovírica..... | 23 |
| 1.4. Impacto da Infecção e Importância da Determinação da Carga Viral e do Estudo Imunológico | 30 |
| 1.5. A Situação da Infecção em Portugal | 32 |
| 2.Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde | 36 |
| 2.1.Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde na Infecção pelo VIH/SIDA..... | 38 |
| 2.2.Medição da Qualidade de Vida nos Doentes Infectados pelo VIH..... | 45 |
| 2.2.1. Instrumentos de Medição da QVRS..... | 46 |
| 2.2.2. Instrumentos de Medição da Qualidade de Vida Específicos para o VIH..... | 48 |
| 2.3.A Qualidade de Vida nos Estudos de Avaliação Económica em Saúde | 53 |
| Parte Empírica..... | 72 |

| | |
|--|-----|
| 1. Objectivos | 73 |
| 2. Metodologia | 73 |
| 2.1 População e Amostragem..... | 73 |
| 2.2 Instrumentos de Medição da Qualidade de Vida | 74 |
| 2.3 Procedimentos | 81 |
| 2.4 Análise Estatística | 82 |
| 3. Resultados | 84 |
| 3.1. Caracterização das variáveis sócio-demográficas e clínicas | 84 |
| 3.2. Caracterização da qualidade de vida | 88 |
| 3.3. Significância das variáveis sócio-demográficas e clínicas..... | 96 |
| 3.4. Significância da Carga Viral e Contagem de Linfócitos TCD4+ | 97 |
| 4. Discussão | 99 |
| 5. Conclusão..... | 104 |
| 6. Referências Bibliográficas | 107 |

Índice de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1 – Coeficientes Euroqol (EQ-5D) | 77 |
| Tabela 2 – Características Sócio-Demográficas da amostra em estudo. | 85 |
| Tabela 3 – Características Clínicas e Laboratoriais da Amostra | 86 |
| Tabela 4 – Distribuição da amostra pelas categorias TCD4 ⁺ e carga viral..... | 88 |
| Tabela 5 – Estatísticas Descritivas do Questionário EQ-5D | 89 |
| Tabela 6 – Distribuição da amostra pelas dimensões do questionário EQ-5D | 92 |
| Tabela 7 – Análise factorial do questionário HIV-QL31..... | 93 |
| Tabela 8 – Dimensões do HIV-QL31 e respectivas questões..... | 93 |
| Tabela 9 – Estatísticas das dimensões do HIV-QL31 | 94 |
| Tabela 10 – Análise das características sócio-demográficas | 96 |
| Tabela 11 – Análise das características clínicas | 97 |
| Tabela 12 – Capacidade discriminatória das pontuações dos questionários perante as categorias de carga viral..... | 97 |
| Tabela 13 – Capacidade discriminatória das pontuações dos questionários perante as categorias de Linfócitos TCD4 ⁺ | 98 |

Índice de Gráficos

| | |
|---|----|
| Gráfico 1 – Evolução do número de pessoas infectadas pelo VIH, em Portugal, desde 1990 a 2007..... | 33 |
| Gráfico 2 – Estimativa do número de mortes associadas ao VIH, de 1990 a 2007 | 33 |
| Gráfico 3 – Distribuição da Amostra por Grupo Etário..... | 85 |
| Gráfico 4 – Distribuição da Amostra por Classificação CDC | 87 |
| Gráfico 5 – Distribuição dos valores da escala visual analógica, com curva normal. | 89 |
| Gráfico 6 – Distribuição dos valores do índice de saúde do EQ-5D, com curva normal. | 90 |
| Gráfico 7 – Distribuição da escala visual analógica e índice de saúde do EQ-5D. | 91 |
| Gráfico 8 – Distribuição da variável “sexual”, com curva normal. | 94 |
| Gráfico 9 – Distribuição da variável “social”, com curva normal..... | 95 |

| | |
|---|----|
| Gráfico 10 – Distribuição da variável “impacto saúde”, com curva normal. | 95 |
|---|----|

Índice de Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1 – Contagem de linfócitos TCD4+ e carga viral durante a infecção pelo VIH . | 20 |
|---|----|

| | |
|------------------------------------|----|
| Figura 2 – Conceito dos QALY | 61 |
|------------------------------------|----|

Índice de Quadros

| | |
|--|----|
| Quadro 1 – Sistema de Classificação do CDC | 22 |
|--|----|

| | |
|--|----|
| Quadro 2 – Sistema de Classificação da OMS | 23 |
|--|----|

| | |
|--|----|
| Quadro 3 – Métodos de Avaliação Económica e Respective Custos e Medidas de Resultado | 56 |
|--|----|

Índice de Diagramas

| | |
|--|----|
| Diagrama 1 – Princípio da avaliação económica..... | 54 |
|--|----|

Lista de Abreviaturas

VIH – vírus da imunodeficiência humana

SIDA – síndrome de imunodeficiência adquirida

HAART – *Highly active antiretroviral therapy* (terapêutica anti-retrovírica combinada)

QVRS – qualidade de vida relacionada com a saúde

HIV-1 RNA – carga viral

CDC – Center for Disease Control

OMS – Organização Mundial de Saúde

AZT – Zidovudina

INTR – inibidores nucleósidos da transcriptase reversa

INtTR – inibidor nucleótido da transcriptase reversa

TDF – tenofovir disoproxil fumarato

INNTR – inibidores não-nucleósidos da transcriptase reversa

IP – inibidores da protease

IF – inibidor da fusão

ICR – inibidor dos co-receptores CCR5

INI – inibidor da integrase

FDA – Food and Drug Administration

FAHI – Functional Assessment of Human Immunodeficiency Virus Infection

ARN – ácido ribonucleico

RT-PCR – Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

b-ADN – Branched DNA testing

SIP – Sickness Impact Profile

NHP – Nottingham Health Profile

VAS – Visual Analog Scale (escala visual analógica)

TTO – Time Trade-Off (compromisso em tempo)

SG – Standard Gamble (jogo padrão)

QWB – Quality of Well-Being

HUI – Health Utilities Index

EQ-5D – EuroQol-5D

SF-6D – SF-6D Health Survey Instrument

SF-36 – SF-36 Health Survey Instrument

SF-12 – SF-12 Health Survey Instrument

OARS – Older Americans Resources and Services (Questionário de avaliação funcional multidimensional de idosos)

VFQ-25 – Questionário de Funcionamento Visual

QALY – Quality Adjusted Life Years (anos de vida ajustados pela qualidade)

HAT/QoL – HIV/AIDS-Targeted Quality of Life

MOS-HIV – Medical Outcomes Study – HIV

FAHI – Functional Assessment of Human Immunodeficiency Virus Infection

HOPES – HIV Overview of Problems – Evaluation System

HIV-QL31 – HIV Quality of Life 31-question

MqoL-HIV – Multidimensional Quality of Life Questionnaire for HIV/AIDS

TARV – Terapêutica anti-retrovírica

ISSQol – Istituto Superiore di Sanita Quality of Life

Introdução

Um dos maiores problemas que o mundo moderno enfrenta é a pandemia do vírus da imunodeficiência humana (VIH), que causa a síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) (Hubben *et al*, 2007). O desenvolvimento de uma vacina eficaz contra o VIH é considerado o maior desafio para combater a epidemia de SIDA. No entanto, esforços recentes verificaram-se mais uma vez ineficazes neste sentido (Miedema, 2008). Recentemente, Watts *et al* identificaram o genoma completo do VIH (Watts *et al*, 2009), facto este que se tornou um marco bastante importante para o conhecimento do vírus. A nível terapêutico, o desenvolvimento da terapêutica anti-retrovírica combinada (HAART – *Highly active antiretroviral therapy*) foi o maior avanço que levou à diminuição da progressão da infecção pelo VIH, desde que foi introduzida a zidovudina em 1987. Esta HAART consiste numa combinação de vários fármacos que actuam em diferentes fases do ciclo de replicação do VIH (Hubben *et al*, 2007). Estas combinações de fármacos levam a uma supressão a longo prazo da replicação viral, reduzindo, assim, a mortalidade, a taxa de hospitalização e as infecções oportunistas e, ao mesmo tempo, aumentando a qualidade de vida dos doentes infectados pelo VIH, sendo este, actualmente, um factor crítico e alvo de inúmeras investigações, dado o aumento da sobrevivência e da progressiva tendência crónica da doença (Badia *et al*, 2000; Hubben *et al*, 2007). Assim, na maioria dos doentes infectados pelo VIH em tratamento com HAART, observa-se uma diminuição da carga viral plasmática e um aumento na contagem de linfócitos TCD4+ (Cianchetta-Svorio *et al*, 2007; Steffens *et al*, 2001), parâmetros estes que estão associados à progressão da infecção e à sobrevivência dos indivíduos infectados pelo VIH (Alabi *et al*, 2003; Anastos *et al*, 1999). No entanto, um problema relativamente comum nos doentes infectados pelo VIH que são medicados com a HAART é a falência terapêutica, a qual pode ser causada pela baixa tolerabilidade, baixa adesão ao tratamento devido aos exigentes esquemas terapêuticos e à emergência da resistência viral, devido a baixas contagens de linfócitos TCD4+, a elevada carga viral e concentração plasmática sub-ótima de inibidores da protease ou de inibidores não-nucleósidos da transcriptase reversa (Hubben *et al*, 2007; Makinson *et al*, 2006). Esta resistência aos fármacos anti-retrovíricos limita o número de opções terapêuticas disponíveis, e esse efeito é ainda mais amplificado quando o vírus desenvolve resistência cruzada.

Ora, as várias determinantes do tratamento anti-retrovírico, estabelecidas num contexto de recursos limitados no sector da saúde e numa situação em que a infecção pelo VIH continua a progredir de uma forma preocupante no nosso país, levam a um consequente aumento dos custos com estas terapêuticas. Como tal, numa perspectiva global de escassez de recursos e de crise económica, urge aplicar os recursos disponíveis da melhor maneira possível de forma a controlar os custos e potenciar os benefícios. Assim, as considerações económicas revelam-se cada vez mais de extrema importância na tomada de decisão acerca da introdução de novos fármacos no mercado e, consequentemente, nas questões associadas à sua comparticipação pelos sistemas de saúde. Para que seja possível efectuar tais considerações económicas, é necessário que se utilizem instrumentos de medição da qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS) que permitam a obtenção de índices de saúde [como é o caso do Euroqol-5D (EQ-5D)] e para além destes é também aconselhável (como referido na literatura e oportunamente demonstrado nesta dissertação) utilizar instrumentos específicos para a doença em questão [como é o caso do HIV Quality of Life 31-question (HIV-QL31)], para que se possa avaliar a informação relativa ao impacto da doença e do seu tratamento na QVRS.

Em vários países, incluindo Portugal, a avaliação económica de medicamentos é um dos requisitos para a tomada de decisão quanto à comparticipação dos novos fármacos (Silva *et al*, 1998). Uma das técnicas de avaliação económica de medicamentos utilizada é a avaliação de custo-utilidade, em que para além dos custos, são comparadas as questões relacionadas com a QVRS associadas aos tratamentos em estudo. Esta QVRS assume relevância nos estudos associados à infecção pelo VIH, já que, o paradigma da infecção se tem alterado, sendo actualmente considerada como uma doença tendencialmente crónica, em que os parâmetros de progressão da doença (contagem de linfócitos TCD4+ e carga viral) são controláveis através do recurso à HAART (Hubben *et al*, 2007). Vários estudos (Joyce *et al*, 2009; Kauf *et al*, 2008; Liu *et al*, 2006) demonstram que o estado de saúde e as variáveis clínicas estão relacionadas com a QVRS. Este paradigma leva, assim, a que os doentes infectados pelo VIH não se preocupem só com a quantidade da sua vida, mas também com a qualidade da mesma (Hubben *et al*, 2007). E ao mesmo tempo, com os marcados avanços do tratamento anti-retrovírico, a maximização da QVRS irá tornar-se uma meta cada vez mais importante a atingir para os profissionais de saúde envolvidos no tratamento de indivíduos infectados

pelo VIH, assumindo assim uma importância fulcral no actual estado de arte do tratamento da infecção (Robinson, 2004).

No seguimento do exposto, a presente dissertação de mestrado pretende abordar os aspectos relacionados com: o impacto do VIH na qualidade de vida dos indivíduos infectados; a medição dessa mesma qualidade de vida; e a aplicação dos dados decorrentes dessa medição nos estudos de avaliação económica de novas tecnologias ou medicamentos. O estudo descrito aborda assim, questões associadas com a QVRS de doentes infectados pelo VIH, relacionando-as com os parâmetros clínicos de progressão da doença. Para tal foram recrutados aleatoriamente doentes assistidos na consulta de Medicina do Hospital de Abrantes e na consulta de Imunodeficiência do Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra, aos quais foi solicitada a participação no estudo através do preenchimento de um questionário, incluindo o instrumento EQ-5D, o HIV-QL31, dados sócio-demográficos e dados clínicos. Assim, o objectivo geral desta dissertação de mestrado é indagar quais as variáveis com mais impacto na qualidade de vida dos doentes infectados pelo VIH, através dos instrumentos atrás referidos, relacionando-as com diversas características clínicas e sócio-demográficas. Como objectivo específico, esta dissertação de mestrado pretendeu avaliar a capacidade das pontuações fornecidas por estes instrumentos, em discriminar entre os indivíduos presentes em grupos pré-definidos, baseados e formados tendo em conta os indicadores de progressão da doença (contagem de linfócitos TCD4+ e Carga Viral). Com esta dissertação pretendeu-se obter uma análise de resultados consistente com os estudos efectuados anteriormente por Joyce *et al* (2009), Kauf *et al* (2008) e Liu *et al* (2006) em que os estados de saúde e as variáveis clínicas estão relacionadas com a QVRS dos doentes infectados pelo VIH e, mais especificamente, com o estudo realizado por Delate e Coons (2001), em que foi documentada a capacidade discriminatória, de dois instrumentos de medição da qualidade de vida (dos quais o EQ-5D), entre grupos de indivíduos estratificados pela severidade da doença, tendo por base a contagem de linfócitos TCD4+ e a carga viral (HIV-1 RNA). Os resultados obtidos encontram a sua aplicabilidade nos estudos de avaliação económica de medicamentos, principalmente em avaliações de custo-utilidade e custo-efectividade, onde podem ainda ser utilizados em modelos de simulação de Markov, como efectuado por Hubben *et al* (2007) e Mauskopf *et al* (1998).

Pela fundamentação apresentada, justifica-se a realização desta dissertação de mestrado em que os dados a obter encontrem a sua aplicação nos estudos de avaliação económica, especialmente os de medicamentos, tentando, de acordo com os objectivos propostos e as limitações inerentes, colmatar a necessidade de obter tais dados para o nosso país.

Parte Teórica

Capítulo 1

1. Vírus da Imunodeficiência Humana

A SIDA foi identificada pela primeira vez como entidade nosológica distinta em 1981, nos EUA (Beaglehole *et al*, 2003), tendo o VIH sido isolado pela primeira vez em 1983. No entanto, existe alguma controvérsia sobre a sua descoberta, visto que poderá ter sido feita por Gallo nos EUA e/ou por Montagnier em França. Ambos os investigadores procuravam um retrovírus, tendo examinado um retrovírus de gato que causou leucemia e que parecia ser muito semelhante àquele que pensavam estar a causar a SIDA. Em 1984, foi identificado o VIH de Tipo 1 (VIH 1) e, em 1985, o VIH 2 foi identificado em África (Ogden J, 2004). Tanto o VIH-1 como o VIH-2 são vírus que pertencem ao género dos *Lentivirus* e à família dos *Retroviridae*, capazes de causar a depleção de células CD4+ e a SIDA em pessoas infectadas (Miguel, 2009).

Nos finais de 1982, um ano após a publicação do primeiro artigo científico acerca da nova doença, os epidemiologistas do Center for Disease Control dos EUA tinham uma imagem clara da natureza da epidemia e das medidas de controlo adequadas, ainda que muitos detalhes precisassem de ser trabalhados. Desde então, têm sido desenvolvidos grandes esforços para controlar a SIDA tanto a nível nacional como a nível global. Os programas de educação para a saúde são essenciais para a prevenção, porque a SIDA só pode ser controlada se os indivíduos tomarem medidas de ordem preventiva. Deste modo a epidemiologia deu uma importante contribuição para a compreensão da pandemia da SIDA; no entanto, o conhecimento por si só não garante que sejam tomadas medidas de prevenção adequadas (Beaglehole *et al*, 2003). Apesar das medidas instituídas em vários países, em Abril de 1992 tinham sido notificados 484148 casos, cerca de 45% nos EUA, 13% na Europa, 30% em África, e 12% na Ásia e outras áreas, sendo provável que o número de casos fosse muito superior ao notificado. A verdadeira dimensão do problema é indicada pelo número de pessoas com situações relacionadas com a SIDA e pelo número de infectados com o VIH. Na altura admitia-se que mais de 50% dos indivíduos infectados pelo VIH iriam provavelmente desenvolver a doença dentro de dez anos, e mais de 50% dos que têm a doença morreriam em menos de 18 meses após o diagnóstico. Nos EUA, a SIDA era considerada uma causa de morte prematura, mais importante do que as doenças

pulmonares crónicas obstrutivas e a diabetes *mellitus* (Beaglehole *et al*, 2003). Os últimos dados epidemiológicos indicam que o ano de 1996 foi o que registou um pico no que diz respeito ao número de novas infecções pelo VIH, situando-se esse registo nas 3,5 milhões de pessoas infectadas nesse ano, em todo o mundo. Em 2008, o número de novas infecções foi 30% inferior ao registado nesse pico epidémico registado à 13 anos atrás. Consistentemente com o longo intervalo entre o período de seroconversão devido ao VIH e a doença sintomática, o pico na mortalidade relacionada com o VIH registou-se no ano de 2004, durante o qual ocorreram cerca de 2,2 milhões de mortes. Em 2008, o número estimado de mortes relacionadas com a infecção pelo VIH foi cerca de 10% inferior ao registado em 2004. No que diz respeito às crianças, o número de novas infecções pelo VIH em 2008 foi inferior em 18% relativamente às registadas em 2001, no entanto as infecções continuam a ocorrer devido principalmente à transmissão vertical de mãe para filho, durante o parto ou ainda durante a amamentação. Sintetizando, a infecção pelo VIH/SIDA continua a ser uma das grandes prioridades em termos de saúde, a nível mundial. Apesar dos grandes progressos na prevenção de novas infecções e na diminuição do número de mortes anuais relacionadas com o VIH/SIDA, o que se verifica é que o número de pessoas infectadas pelo VIH continua a aumentar em todo o mundo, fazendo assim prever que a SIDA continuará a ser uma das principais causas de morte prematura, em todo o mundo, durante as próximas décadas (UNAIDS, 2009).

No capítulo actual, serão abordados os aspectos relacionados com a história natural e sistemas de classificação da infecção pelo VIH, com a terapêutica anti-retrovírica (fármacos disponíveis e recomendações para o tratamento), com a importância da determinação da carga viral e dos linfócitos TCD4+, assim como o impacto da própria infecção em termos epidemiológicos. Para finalizar o capítulo será efectuada uma referência à situação da infecção em Portugal.

1.1.História Natural

A história natural da infecção pelo VIH é caracterizada por uma progressiva imunodeficiência e por várias infecções oportunistas que são comuns em indivíduos imunodeprimidos, e divide-se em fase aguda, fase crónica e SIDA.

A fase aguda da infecção pelo VIH (que é definida pelo período de tempo entre a infecção inicial e o desenvolvimento da resposta imunológica) apresenta um quadro de

sintomatologia que, muitas vezes, se assemelha ao da mononucleose e a uma síndrome gripal, como febre, astenia, faringite, mialgia, artralgia e linfadenopatia. Estes sintomas aparecem durante os primeiros dias ou semanas após a exposição ao VIH, podendo, no entanto, os sintomas ou sinais clínicos não ocorrerem em todos os doentes infectados. Normalmente, durante a infecção aguda pelo VIH, existe uma elevada carga viral plasmática e um decréscimo marcado na contagem de linfócitos TCD4+. Mais tarde, como se pode ver pela figura 1, a contagem de linfócitos TCD4+ volta a aumentar, mas normalmente para níveis inferiores aos existentes antes da infecção.

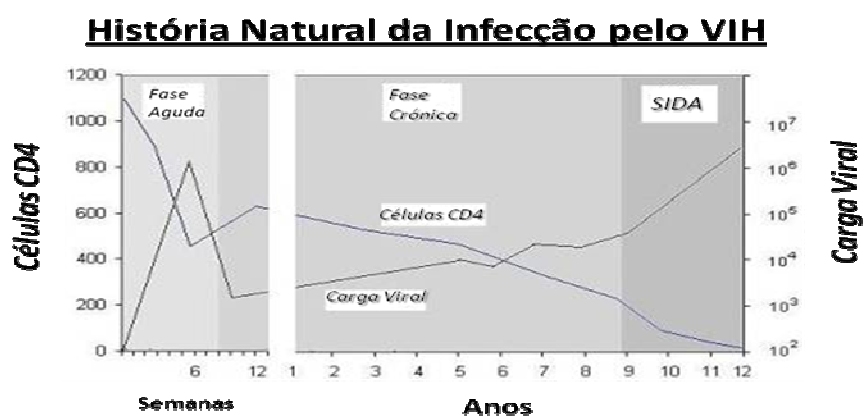


Figura 1 – Contagem de linfócitos TCD4+ e carga viral durante a infecção pelo VIH (Adaptado de Hoffmann, Rockstroch e Kamps, 2007).

Geralmente, após a infecção aguda é atingido o equilíbrio entre a replicação viral e a resposta imune do hospedeiro, sendo que muitos dos indivíduos infectados podem não apresentar manifestações clínicas da infecção pelo VIH durante anos. Mesmo na ausência de tratamento anti-retrovírico, o período de latência clínica pode durar 8-10 anos, contudo, o termo “período de latência” pode ser enganador, dada a replicação bastante elevada do vírus e a crescente destruição diária de linfócitos TCD4+. No final do “período de latência”, pode surgir um quadro de sintomas ou sinais que não cumprem os critérios de definição de SIDA. Este quadro pode incluir sinais imunológicos, dermatológicos e hematológicos ligeiros, assim como também se podem desenvolver sintomas inespecíficos, como febre, perda de peso, suores nocturnos e diarreia. Nesta situação, a atenção centra-se no nível de 200 células CD4/ μ l, abaixo do qual cresce o risco de desenvolvimento de um grande número de doenças definidoras de SIDA. Entre os sintomas mais comuns surge o cansaço, tosse, perda de peso, diarreia, inflamação dos gânglios linfáticos e suores nocturnos, devidos a doenças oportunistas,

como a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, os linfomas, infecção dos olhos por citomegalovírus, demência e o sarcoma de Kaposi. Acima do limiar das 200 células CD4/ μ l, a maioria das doenças que definem a SIDA ocorrem mais raramente.

No entanto, o percurso da infecção pode variar drasticamente e, em alguns casos, a progressão para SIDA ocorre a uma grande velocidade. Os factores do hospedeiro determinam sobretudo se um indivíduo infectado pelo VIH evolui ou não clinicamente para uma imunodeficiência ou se esse indivíduo pertence ao grupo dos que progredem mais lentamente (*long-term non-progressors*), os quais representam cerca de 5% de todos os doentes infectados. De reter que a história natural aqui descrita se refere à infecção pelo VIH na ausência da HAART (Hoffmann, Rockstroch e Kamps, 2007).

1.2.Sistemas de Classificação da Infecção pelo VIH

Os sistemas de classificação da infecção pelo VIH são ferramentas essenciais para monitorizar e efectuar o rastreio da epidemia do VIH e ao mesmo tempo fornecer aos profissionais de saúde e aos doentes informações importantes acerca do estadio da infecção, permitindo uma melhor supervisão clínica. Os dois maiores sistemas de classificação actualmente utilizados são o sistema de classificação do *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) dos Estados Unidos e o Sistema de Classificação e Estadio Clínico da Doença da Organização Mundial de Saúde (World Health Organization, 2007).

O sistema de classificação do CDC baseia-se nos pressupostos a seguir enumerados. O VIH tem como alvo principal os linfócitos TCD4+, devido à afinidade do vírus para com a sua superfície. Estes linfócitos coordenam uma série de funções imunológicas importantes, e a perda dessas funções resulta num enfraquecimento da resposta imunológica. Os estudos relativos à história natural da infecção pelo VIH documentam um elevado espectro de manifestações da doença, variando desde a infecção assintomática até determinadas condições que ameaçam a vida dos indivíduos infectados, as quais são caracterizadas por uma imunodeficiência severa, infecções oportunistas complicadas e cancro. Outros estudos têm demonstrado uma forte associação entre o desenvolvimento de infecções oportunistas que ameaçam a vida dos doentes e o número absoluto (por microlitro de sangue) ou percentagem de linfócitos TCD4+. À medida que o número de linfócitos TCD4+ diminui, aumenta o

risco e a gravidade das infecções oportunistas (Centers for Disease Control and Prevention, 1992).

Assim, o sistema de classificação do CDC (revisto pela última vez em 1993) avalia a severidade da infecção pelo VIH através da contagem de linfócitos TCD4+ e pela presença de condições específicas relacionadas com o VIH. O sistema baseia-se em três categorias de contagem de linfócitos TCD4+ e três categorias clínicas representadas numa matriz de nove categorias mutuamente exclusivas (Centers for Disease Control and Prevention, 1992). A definição de SIDA inclui todos os indivíduos infectados pelo VIH com contagem de linfócitos TCD4+ inferior a 200 células/ μ L (ou uma percentagem de linfócitos TCD4+ inferior a 14%), assim como aqueles com determinadas condições e sintomas relacionados com o VIH. Apesar do sistema de classificação ser pouco utilizado na rotina clínica dos doentes infectados pelo VIH, o conhecimento dos critérios de classificação (particularmente a definição de SIDA) é útil nos cuidados prestados aos doentes. Adicionalmente, o sistema de classificação do CDC é utilizado em investigações clínicas e epidemiológicas. O quadro seguinte sintetiza o sistema de classificação do CDC:

| Categorias de linfócitos TCD4+ | Categorias Clínicas | | |
|--|--|--|---|
| | A Infecção Aguda ou Assintomática pelo VIH, ou Linfadenopatia generalizada persistente | B Condições Sintomáticas, sem estarem incluídas em A e C | C Condições Indicadoras de SIDA |
| ≥ 500 Cél/μL (1) | A1 | B1 | C1 |
| $\geq 200 - 499$ Cél/μL (2) | A2 | B2 | C2 |
| < 200 Cél/μL (3) | A3 | B3 | C3 |

Quadro 1 – Sistema de Classificação do CDC

Contrastando com o sistema de classificação do CDC, o sistema desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde (revisto em 2005) pode ser utilizado facilmente, em situações de recursos limitados, sem o acesso à contagem de linfócitos TCD4+ ou outros métodos laboratoriais ou de diagnóstico. O sistema da Organização Mundial de Saúde classifica a infecção pelo VIH com base nas manifestações clínicas que podem ser reconhecidas e tratadas pelos médicos em diversas situações, incluindo situações de

recursos limitados, e ainda por médicos com vários níveis de experiência e treino relativamente ao tratamento de doentes infectados pelo VIH (World Health Organization, 2007).

O quadro seguinte sintetiza esse sistema de classificação:

| Sintomas Associados ao VIH | Estadio Clínico da OMS |
|-----------------------------------|-------------------------------|
| Assintomático | 1 |
| Sintomas Moderados | 2 |
| Sintomas Avançados | 3 |
| Sintomas Severos | 4 |

Quadro 2 – Sistema de Classificação da OMS

1.3.A Terapêutica Anti-Retrovítica

Desde que há 25 anos atrás foi descrita a Zidovudina (AZT), como o primeiro inibidor da replicação do VIH, que 25 fármacos anti-retrovíricos foram aprovados com vista à sua utilização clínica no tratamento dos doentes infectados pelo VIH. São eles, sete inibidores nucleósidos da transcriptase reversa (INTR): zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir e emtricitabina; um inibidor nucleótido da transcriptase reversa (INtTR): o tenofovir, na forma de pró-droga que pode ser administrada por via oral [tenofovir disoproxil fumarato (TDF)]; quatro inibidores não-nucleósidos da transcriptase reversa (INNTR): nevirapina, delavirdina, efavirenz e etravirina; dez inibidores da protease (IP): saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, atazanavir, fosamprenavir, tipranavir e darunavir; um inibidor da fusão (IF): enfuvirtida; um inibidor dos co-receptores CCR5 (ICR): maraviroc; e um inibidor da integrase (INI): raltegravir.

Aquilo que foi uma prática comum para o tratamento da tuberculose, também foi considerado para o tratamento da infecção pelo VIH onde são utilizadas combinações de três ou mais fármacos, desde que, estão disponíveis diferentes classes de anti-retrovíricos para o tratamento desta infecção (INTR, INNTR e IP). Às combinações de fármacos anti-retrovíricos que incluem a presença de IP foi atribuída a sigla HAART

(DeClerq, 2009). Assim, um grande avanço no tratamento da infecção pelo VIH-1 foi a introdução de IP potenciados, e a sua utilização na HAART. A utilização generalizada desta terapêutica reduziu bastante a morbidade e a mortalidade relacionada com o VIH, e ao mesmo tempo aumentou significativamente a esperança de vida dos indivíduos infectados pelo VIH nos países desenvolvidos (Molina e Hill, 2007).

As principais razões para se proceder a estas combinações de fármacos anti-retrovíricos devem-se ao facto de estes apresentarem uma actividade sinérgica, uma menor toxicidade e prevenirem o desenvolvimento de resistências aos fármacos, com o objectivo de atingir um máximo possível de benefício e tolerabilidade (DeClerq, 2009), tentando assim minimizar as complicações, normalmente, atribuídas à terapêutica anti-retrovírica, como é o caso da acidose láctica/esteatose hepática, hepatotoxicidade, hiperglicémia, lipodistrofia, hiperlipidémia, alterações da coagulação, osteonecrose, osteopenia, osteoporose e exantema/reacções de hipersensibilidade (Mota-Miranda *et al*, 2004).

Com a descoberta adicional de novas classes de inibidores do VIH (INtTR, IF, ICR e INI) aumentou o número de possíveis combinações de fármacos, no entanto, este número de combinações de fármacos de dose fixa, não aumentou na mesma proporção que o número de combinações teóricas praticáveis. A mais proeminente destas combinações de dose fixa trata-se do fármaco comercializado sob o nome de Atripla, que contém 300mg de tenofovir disoproxil fumarato, 200mg de emtricitabina e 600mg de efavirenz, num único comprimido e para uma única toma diária. Este fármaco foi aprovado nos Estados Unidos pela Food and Drug Administration (FDA) em Julho de 2006, e continua a ser a única combinação “três em um” para o tratamento da infecção pelo VIH (DeClerq, 2009).

Adicionalmente, os últimos quatro anos têm revelado uma actividade sem precedentes no desenvolvimento de fármacos anti-retrovíricos. Neste espaço de tempo, cinco novos fármacos de quatro classes, foram aprovados nos Estados Unidos e no Canadá com vista à sua utilização em doentes infectados pelo VIH. Dois desses fármacos que foram recentemente desenvolvidos, o maraviroc e o raltegravir, foram os primeiros das suas respectivas classes a serem aprovados. Adicionalmente, outro fármaco – rilpivirina – encontra-se na fase III do ensaio clínico, sendo de esperar que possa ser aprovado para utilização clínica no ano de 2010. Com o desenvolvimento destes novos fármacos, espera-se o aumento da probabilidade de atingir o objectivo de

suprimir os níveis de carga viral plasmática abaixo das 50 cópias/mL. No entanto, para que se possa extrair o máximo benefício destes novos fármacos, é crucial que os prestadores de cuidados de saúde possuam e compreendam as questões de farmacocinética, perfil de interações medicamentosas e de resistências associadas a estas novas drogas. Adicionalmente, é também importante que estejam familiarizados com os resultados dos ensaios clínicos que levaram à aprovação destes fármacos.

Assim, com o desenvolvimento destes fármacos anti-retrovíricos de segunda geração, tal como com as novas classes destes fármacos, torna-se possível tratar com sucesso doentes infectados pelo VIH com resistências múltiplas aos fármacos utilizados na prática clínica corrente. Os ensaios clínicos destes fármacos demonstraram que estes apresentam uma excelente actividade virológica, particularmente quando combinados com outros anti-retrovíricos, assim como uma tolerabilidade aceitável, ou seja, um perfil mais aceitável de reacções adversas, de interações medicamentosas e de toxicidade, o que, sem sombra de dúvida, pode potenciar a qualidade de vida dos doentes infectados pelo VIH (Hughes *et al*, 2009).

Deste modo, com os avanços obtidos na terapêutica anti-retrovírica na última década, a atenção têm-se centrado em diversos aspectos, tais como a melhoria na qualidade de vida dos doentes, a tolerabilidade aos fármacos e a gestão da população de doentes “difíceis de tratar”.

De acordo com o acima referido, durante a investigação de um dos fármacos recentemente desenvolvidos – o Darunavir – foram estudadas as questões relacionadas com a qualidade de vida dos doentes infectados pelo VIH. Assim, nesse estudo foi utilizado o instrumento de avaliação da qualidade de vida FAHI (“Functional Assessment of Human Immunodeficiency Virus Infection”) durante os estudos “POWER 1 e 2” com o objectivo de avaliar o impacto do Darunavir na QVRS dos doentes infectados pelo VIH. O questionário foi aplicado na semana 0 (zero) e na semana 48 dos ensaios “POWER 1 e 2”, e mediante os resultados os autores observaram que se verificou uma melhoria significativa ($p < 0.05$) na pontuação total do FAHI e também nas pontuações das sub-escalas de bem-estar físico e emocional, com a dose recomendada de Darunavir/r de 600mg/100mg duas vezes ao dia, contrastando com a deterioração da QVRS observada no grupo controlo em que foram utilizados outros IP. Estas melhorias significativas na QVRS, tanto a nível estatístico como clínico, quando observadas com darunavir/r nos ensaios POWER estão de acordo com os resultados

clínicos dos estudos POWER 1 e 2. Estes resultados são tão particularmente relevantes, como a melhoria da QVRS dos indivíduos infectados pelo VIH é um dos objectivos finais do tratamento anti-retrovírico de acordo com as orientações actuais (Molina e Hill, 2007).

Sintetizando, e tendo em conta que não é possível erradicar o VIH com a terapêutica actualmente disponível, devido, sobretudo, à constituição na fase inicial da infecção de um reservatório de células latentes TCD4⁺ infectadas, de semi-vida muito longa e que persistem após a supressão máxima da replicação vírica, podendo causar um efeito *rebound* após a falência do tratamento (Bruce *et al*, 1999). Tal facto leva a que o objectivo da terapêutica seja o de prolongar e melhorar a qualidade de vida do indivíduo, circunstância atingida através de uma supressão máxima e durável da carga viral. Esta estratégia deve ser precoce, de modo a que o sistema imunitário seja preservado ou de modo a que se possa retardar a sua progressiva destruição, a qual é responsável pela ocorrência de várias doenças oportunistas, as quais são a principal causa de morbidade e mortalidade. Para isso, é de importância extrema a adesão total a um esquema terapêutico complexo, que se traduz numa associação de vários fármacos, em doses frequentes e requisitos dietéticos específicos.

A utilização de regimes terapêuticos potentes está relacionada com uma inibição sustentada da replicação viral e, em geral, com uma resposta imunológica, que se pode traduzir numa subida de 100-200 linfócitos TCD4⁺/μL, por ano. Em alguns casos, este objectivo é mesmo alcançado, na ausência de supressão vírica máxima. A manutenção desses esquemas terapêuticos, com uma vigilância mais regular, pode-se traduzir numa boa opção. Finalmente, é de referir que a reconstituição do sistema imunitário induzida pela terapêutica pode levar à interrupção da profilaxia primária e, mesmo, secundária de infecções oportunistas (Mota-Miranda *et al*, 2004).

A partir do momento em que estão disponíveis novos fármacos anti-retrovíricos, novas formulações e ainda novas classes de fármacos, tornou-se essencial actualizar as recomendações para a utilização de fármacos anti-retrovíricos no tratamento da infecção pelo VIH.

As actualizações efectuadas nos Estados Unidos em 2008 referem que novos dados e considerações suportam a decisão de iniciar a terapêutica anti-retrovírica em doentes com contagem de linfócitos TCD4⁺ inferior a 350 células/μL. Em doentes com

350 células CD4/ μ L ou mais, a decisão acerca do início da terapêutica deve ser individualizada, tendo por base a presença de co-morbilidades, factores de risco para a progressão para SIDA e de outras doenças não relacionadas com a SIDA, e em doentes que revelem a disposição de receber o tratamento. Como ponto adicional às anteriores recomendações, em que uma elevada carga viral plasmática (>100.000 cópias/mL) e um rápido decréscimo da contagem de linfócitos TCD4+ (> 100 células/ μ L/ano) deve indicar o início do tratamento, também as co-infecções activas pelo vírus da hepatite B ou C, o risco de doença cardiovascular e a nefropatia associada ao VIH devem sugerir um início precoce do tratamento. Quanto ao regime terapêutico inicial, o painel recomenda que este deva ser individualizado, principalmente quando estão presentes co-morbilidades, e normalmente este inclui a utilização de efavirenz ou de um IP activado (por exemplo, o ritonavir), em conjunto com dois INTR (tenofovir/emtricitabina ou abacavir/lamivudina) (Hammer *et al*, 2008).

Na Suécia, ao longo dos últimos anos têm existido várias actualizações relativas às recomendações para o tratamento da infecção pelo VIH. A última actualização ocorreu em Novembro de 2008, onde foram formuladas as seguintes recomendações: (1) o início do tratamento passa a ser recomendado em contagens de linfócitos TCD4+ a rondar as 350 células/ μ L; (2) para a primeira linha de tratamento é recomendada a utilização de Abacavir/Lamivudina ou Tenofovir/Emtricitabina combinados com efavirenz ou um IP activado; (3) deve ser dada atenção aos fármacos que provocam lipoatrofia, promovendo a redução da sua utilização devido a esse facto; (4) todas as crianças (com idade inferior a 1 ano) devem iniciar a terapêutica anti-retrovirica, independentemente do estado imunitário; a contagem absoluta de linfócitos TCD4+, deve ser utilizada como uma regra para o início do tratamento em crianças com mais de 5 anos de idade (Josephson *et al*, 2009).

Em Espanha, as recomendações referem que o tratamento anti-retrovírico com combinações de três fármacos constitui o tratamento inicial de eleição da infecção crónica pelo VIH. Essas combinações devem incluir dois INTR ou INtTR e um INNTR, ou dois INTR e um IP potenciado com ritonavir (IP/r). Recomendam o início da terapêutica anti-retrovírica em doentes com infecção pelo VIH sintomática. Nos doentes assintomáticos, o início da terapêutica anti-retrovírica irá basear-se nos resultados da determinação dos linfócitos TCD4+, na carga viral plasmática e nas co-morbilidades que o doente apresenta. Assim, (1) se a contagem de linfócitos TCD4+ for inferior a 350

células/ μL , é recomendável iniciar a terapêutica; (2) nos casos em que a contagem de linfócitos TCD4+ esteja compreendida entre 350 e 500 células/ μL , recomenda-se a terapêutica em doentes com cirrose hepática, hepatite C crónica, hepatite B com critérios de tratamento, risco cardiovascular elevado, nefropatia provocada pelo VIH, carga viral superior a 100000 cópias/mL e proporção de linfócitos TCD4+ inferior a 14%; (3) se a contagem de linfócitos TCD4+ for superior a 500 células/ μL , geralmente não se inicia a terapêutica, no entanto pode-se considerar esse início se estiver presente qualquer uma das circunstâncias citadas anteriormente (Gesida e PNS, 2009).

Em Portugal, encontra-se em discussão pública um documento que visa estabelecer as recomendações para o tratamento anti-retrovírico. Nesse documento recomenda-se que, e de uma forma semelhante ao referido para os outros países acima mencionados, o esquema inicial de terapêutica anti-retrovírica seja composto por 3 fármacos: 2 INTR, associados a um INNTR ou a um IP, potenciado por ritonavir (IP/r). Quanto ao início da terapêutica anti-retrovírica em doentes sem terapêutica prévia, recomenda-se que deva ser iniciado o tratamento em doentes sintomáticos, e em doentes assintomáticos com contagem de linfócitos TCD4+ < a 200/ μL e entre 200 e 350 células CD4/ μL . Em doentes assintomáticos com contagem de linfócitos TCD4+ superior a 350/ μL é de considerar o início do tratamento se o doente tiver uma idade superior a 55 anos, apresentar uma carga viral superior a 100000 cópias/mL e/ou um decréscimo rápido de linfócitos TCD4+ e, em doentes co-infectados pelos vírus da hepatite B e C. Ainda de acordo com este documento, não se recomenda o início do tratamento em doentes assintomáticos com contagem de linfócitos TCD4+ superior a 500/ μL , no entanto, é recomendado um seguimento regular do doente caso este apresente uma carga viral elevada e um decréscimo acentuado de linfócitos TCD4+ (Coordenação Nacional para a Infecção VIH/SIDA, 2009).

Um dos estudos que suporta as recentes alterações às recomendações para o início do tratamento anti-retrovírico, foi o efectuado por Walensky e seus colaboradores. Walensky *et al* (2009), tendo por base o facto dos resultados dos ensaios clínicos que avaliam o início da terapêutica anti-retrovírica não estarem disponíveis durante alguns anos, decidiram efectuar uma análise de custo-efectividade utilizando um modelo de simulação da infecção pelo VIH, de forma a informar as decisões relativas ao tratamento do VIH, acerca do limiar óptimo de linfócitos TCD4+ a partir do qual se deve iniciar o tratamento na África do Sul, enquanto não estão disponíveis os

resultados dos ensaios clínicos. Utilizaram dados de estudos aleatórios e observacionais de doentes infectados pelo VIH na África do Sul e criaram três grupos de doentes, os não tratados, os que iniciaram tratamento com contagem de linfócitos TCD4+ inferior a 250/ μ L e os que iniciaram tratamento com contagem de linfócitos TCD4+ inferior a 350/ μ L. Como medidas de resultado foram utilizadas a morbilidade, a mortalidade, a esperança de vida e os custos médicos. Os resultados obtidos indicam que se 10% a 100% dos doentes infectados pelo VIH fossem identificados e tratados num limiar de contagem de linfócitos TCD4+ de 350/ μ L iria reduzir as infecções oportunistas severas de 22000 a 221000 e as mortes de 25000 a 253000 durante os próximos 5 anos, comparativamente ao início do tratamento num limiar das 250 células/ μ L; o aumento de custos irá variar de 142 milhões de dólares (10%) a 1.4 biliões de dólares (100%). De igual forma, a estratégia inicial para o tratamento anti-retrovírico (contagem de linfócitos TCD4+ inferior a 250/ μ L) aumenta a sobrevivência a longo prazo em 7.9 anos, com uma média de esperança de vida por pessoa de 3.8 anos no grupo de indivíduos que não faz terapêutica e de 12.5 anos nos indivíduos que iniciaram a terapêutica no limiar de contagem de linfócitos TCD4+ de 350/ μ L. Comparativamente ao início do tratamento no limiar da contagem de linfócitos TCD4+ inferior a 250/ μ L, o limiar de contagem de linfócitos TCD4+ de 350/ μ L apresenta um rácio custo-effectividade incremental de 1200 dólares por ano de vida salvo.

Após a análise dos resultados, os autores concluíram que o início precoce da terapêutica anti-retrovírica, na África do Sul, irá, provavelmente, reduzir a mortalidade e a morbilidade, aumentar a sobrevivência a longo prazo e ser custo-effectivo. Aconselham ainda, que enquanto se espera pelo resultado dos ensaios clínicos, o tratamento deve ser liberalizado de forma a que o seu início se faça num limiar de contagem de linfócitos TCD4+ de 350 células/ μ L, mais cedo do que era até aqui recomendado (Walensky *et al*, 2009).

Concluindo:

- (1) O objectivo da terapêutica anti-retrovírica é atingir uma carga viral plasmática indetectável, o que leva a que a adesão à terapêutica seja considerada um factor crucial para a duração da resposta antiviral.

(2) As opções terapêuticas após o fracasso da terapêutica anti-retrovírica são limitadas, no entanto, os novos fármacos recentemente introduzidos no mercado possibilitam atingir o objectivo da obtenção de uma carga viral plasmática indetectável em doentes muito tratados.

(3) A toxicidade é um factor cada vez menos limitante da terapêutica anti-retrovírica, em que os benefícios superam os possíveis riscos.

Sendo assim, a contagem de linfócitos TCD4+, a carga viral plasmática e as comorbilidades do doente são os factores de referência mais importantes para o início da terapêutica anti-retrovírica em doentes assintomáticos. Por outro lado, o número considerável de fármacos disponíveis, os métodos mais sensíveis para a monitorização da carga viral plasmática, e a possibilidade de determinar as resistências fazem com que as estratégias terapêuticas devam ser muito mais individualizadas para conseguir em qualquer circunstância o objectivo de atingir uma carga viral plasmática indetectável (Gesida e PNS, 2009).

1.4. Impacto da Infecção e Importância da Determinação da Carga Viral e do Estudo Imunológico

Segundo o último relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS), o número de pessoas infectadas pelo VIH em todo o mundo continuou a crescer em 2008, estimando-se que se situe agora nas 33,4 milhões de pessoas infectadas. Só em 2008, registou-se que 2.7 milhões de pessoas foram infectadas com o vírus e que cerca de 2 milhões morreram devido à infecção, em todo o mundo (UNAIDS, 2009). O desenvolvimento de uma vacina eficaz contra o VIH continua, assim, a ser considerado o maior desafio para combater a epidemia de SIDA, no entanto, esforços recentes verificaram-se mais uma vez ineficazes neste sentido (Miedema, 2008). Como facto adicional, recentemente, Watts *et al* identificaram o genoma completo do VIH (Watts *et al*, 2009), facto este que se tornou num marco bastante importante para o conhecimento do vírus. Como é do conhecimento geral, a utilização generalizada da HAART reduziu bastante a morbidade e a mortalidade relacionadas com o VIH, e ao mesmo tempo aumentou significativamente a esperança de vida dos indivíduos infectados pelo VIH nos países desenvolvidos (Molina e Hill, 2007), o que leva a que os doentes infectados pelo VIH se preocupem não só com a capacidade que o tratamento apresenta para

umentar o número de anos da sua vida, mas também com a qualidade de vida que este lhe permite obter (Clayson et al, 2006).

Para além das questões epidemiológicas da infecção, que por si só representam um forte impacto para o doente infectado pelo VIH, está estabelecido que a avaliação da carga viral e do número de linfócitos TCD4+, em conjunto com a condição clínica, constituem informação relevante para o médico, permitindo ter, em última análise, uma ideia do risco de progressão da doença. Quem primeiro verificou que a evolução para SIDA e para a morte era directamente proporcional ao valor inicial da viremia, foi Mellors e seus colaboradores. Mellors verificou que nos doentes com carga viral inferior a 5.000 cópias/mL, apenas 8% desenvolviam infecção sintomática ao fim de cinco anos, enquanto entre 26% e 62% dos infectados apresentava essa evolução quando os valores de viremia eram superiores a 30.000 cópias/mL, o que torna este marcador biológico um excelente parâmetro de avaliação do prognóstico da infecção (Mellors *et al*, 1996; Mellors *et al*, 1997)

De salientar ainda a importância do estudo imunitário – contagem de linfócitos TCD4+ e sub-populações – dado que este é um indicador do risco da ocorrência de infecções oportunistas e, nos dias de hoje, um dos principais indicadores de início de tratamento. Este estudo tem, igualmente, valor prognóstico, pois conhece-se que o risco de progressão para doença e para morte é inversamente proporcional ao número de linfócitos TCD4+. Para a tomada de decisão terapêutica, seja para o início, para a manutenção ou para a alteração do regime de tratamento, a realização periódica destes exames é fulcral.

No doente infectado e não tratado, a carga viral deve ser avaliada na altura do diagnóstico da infecção pelo VIH e, mais tarde, a cada três a seis meses, devendo adoptar-se o mesmo procedimento para a determinação dos linfócitos TCD4+ (a determinação da viremia deve ser sempre feita com o recurso à mesma técnica, sendo as mais correntemente usadas em Portugal a detecção do ARN por RT-PCR ou por b-ADN). A carga viral deve ser avaliada antes do início do tratamento e, posteriormente, ela far-se-á entre as duas e as oito semanas, com o objectivo de avaliar a eficácia da terapêutica. É expectável que, durante esse período, ocorra um decréscimo de cerca de 1.0 log₁₀ (10 vezes, ex. 500.000 - 50.000) e, na maioria dos doentes correctamente tratados, uma carga viral abaixo do limiar de detecção (<50 cópias/mL) às 16-24 semanas. Caso o objectivo não seja atingido devem ser considerados os seguintes

aspectos: má adesão à terapêutica, interações medicamentosas, inadequada potência ou níveis plasmáticos sub-óptimos dos anti-retrovíricos, desenvolvimento de resistência ou outros factores ainda não totalmente esclarecidos (Makinson *et al*, 2006; Mota-Miranda *et al*, 2004). Nestas circunstâncias, e após análise minuciosa da história medicamentosa e dos resultados dos testes de resistência, deverá alterar-se o esquema terapêutico. Quando se estabelece que o regime terapêutico é o adequado, deve ser determinada a carga viral cada três a quatro meses e a avaliação imunológica deve ser efectuada a cada três a seis meses.

Para efeitos de avaliação da evolução da infecção considera-se que um aumento ou um decréscimo da carga vírica de 0.5 log₁₀ (três vezes) constitui alteração significativa, levando a que as suas causas sejam identificadas. Do mesmo modo se deverá considerar uma descida do número de linfócitos TCD4+ superior a 30% do valor absoluto inicial. Em cerca de 20% dos casos as tendências da carga viral e do estudo imunológico não seguem a evolução esperada, podendo condicionar atitudes terapêuticas precipitadas (Mota-Miranda *et al*, 2004).

Pelo exposto, ficou demonstrado que tanto a carga viral plasmática como a contagem de linfócitos TCD4+, são fortes preditores da sobrevivência dos indivíduos infectados pelo VIH (Alabi *et al*, 2003; Anastos *et al*, 1999).

1.5. A Situação da Infecção em Portugal

Em Portugal, segundo dados regular e recentemente publicados pelo Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (Núcleo de Vigilância Laboratorial de Doenças Infecciosas) em colaboração com a Coordenação Nacional para a Infecção VIH/SIDA, à data de 31 de Dezembro de 2008, estavam notificados 34888 casos de infecção VIH/SIDA nos diferentes estádios de infecção (DDI-URVE, 2009). O gráfico seguinte representa a evolução do número de pessoas infectadas pelo VIH desde 1990 a 2007:

Número de pessoas infectadas pelo VIH, 1990 - 2007

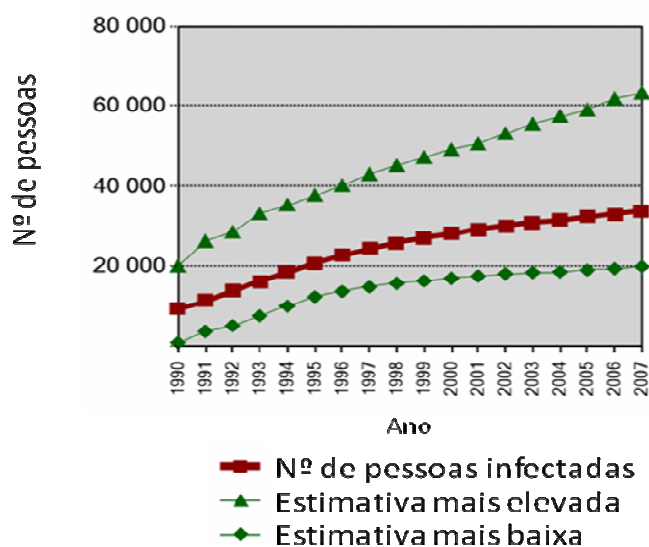


Gráfico 1 – Evolução do número de pessoas infectadas pelo VIH, em Portugal, desde 1990 a 2007 [Adaptado de WHO (UNAIDS), 2008]

E o gráfico 2, apresenta o número de mortes associadas à infecção pelo VIH, em Portugal, desde 1990 a 2007.

Estimativa do número de mortes associadas ao VIH, 1990 - 2007

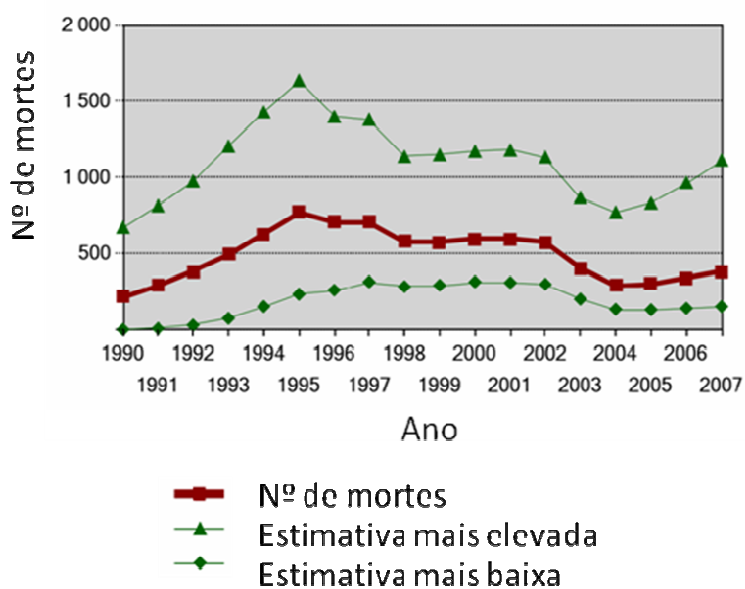


Gráfico 2 – Estimativa do número de mortes associadas ao VIH, de 1990 a 2007 [Adaptado de WHO (UNAIDS), 2008]

Em Portugal, contrariando a tendência dos restantes países desenvolvidos, a mortalidade associada à infecção VIH/SIDA mantêm-se estável e, apesar do acesso generalizado às terapêuticas altamente activas, não se detectou qualquer descida óbvia depois de 1996, nem na incidência de SIDA nem nas mortes por infecção. Os indicadores epidemiológicos portugueses exigem, assim, respostas integradas e mais eficazes (Lopes *et al*, 2008).

Fazendo referência à distribuição do número de casos pelos vários grupos, conhece-se que o maior número de casos notificados (acumulados) corresponde a indivíduos infectados que referem o consumo de drogas injectáveis (toxicodependentes), representando 42,5% (14835/34888) do número total de notificações, correspondendo à tendência inicial da epidemia no nosso país. O segundo grupo com mais casos acumulados de infecção corresponde aos indivíduos infectados por transmissão sexual (heterossexual) com 40% das notificações, enquanto a transmissão sexual (homossexual masculina) corresponde a 12,3% dos casos e as restantes formas de transmissão representam 5,2% dos casos totais notificados. Dos casos notificados de infecção pelo VIH/SIDA, os que correspondem à transmissão sexual (heterossexual) têm apresentado uma tendência evolutiva crescente nos últimos anos.

No que diz respeito aos casos de SIDA, a 31 de Dezembro de 2008, estes representam um total acumulado de 15020 notificações, sendo 485 causados pelo vírus VIH-2 e 189 referentes a infecção conjunta dos vírus VIH-1 e VIH-2. Quanto à distribuição de casos de SIDA por género, verifica-se que 81,7% correspondem ao sexo masculino e 18,3% ao sexo feminino. Por grupo etário, nos casos em que a idade é conhecida (n=14956) regista-se que, 83,9% correspondem aos grupos etários entre os 20 e 49 anos. Os casos de SIDA confirmam o padrão epidemiológico que se tem registado anualmente desde o ano 2000, ou seja uma diminuição ao longo dos anos. Tem-se verificado, ainda, um proporcional aumento do número de casos associados à transmissão heterossexual e consequente diminuição dos casos associados à toxicodependência.

Durante o ano de 2008, foram notificados 2668 casos de infecção pelo VIH nos seus vários estadios (portador assintomático, sintomáticos não-SIDA e SIDA), mas somente 45% (1201) destes foram diagnosticados neste período. Quanto às categorias de transmissão, de 1 de Janeiro a 31 de Dezembro de 2008, a transmissão heterossexual

representou 57,6% dos casos notificados, a transmissão associada à toxicodependência apresenta o valor de 21,9% e os casos homo/bissexuais representam 16,8% do total. (DDI-URVE, 2009). Em Portugal, a evolução epidemiológica tem-se caracterizado pela crescente preponderância da transmissão sexual, que veio a suplantar o risco associado ao uso de drogas endovenosas, embora este permaneça como um factor de risco significativo.

Algumas particularidades epidemiológicas estão ainda pouco esclarecidas, nomeadamente a prevalência relativa dos vários sub-tipos do VIH-1, assim como a influência destes na susceptibilidade/vias de resistência aos fármacos anti-retrovíricos disponíveis. De referir, ainda, a população de infectados por VIH-2, nos quais há igualmente dados escassos de susceptibilidade ao tratamento. Recentemente, tem vindo a ser sublinhado o número crescente de doentes diagnosticados já com idade avançada, reflectindo as novas características da evolução da epidemia em Portugal. Dada a idade média destes doentes ser relativamente elevada, é de esperar que as co-morbilidades eventualmente existentes venham a ter repercussão na resposta ao tratamento e em algumas particularidades dos efeitos indesejáveis dos fármacos. As co-infecções por VIH, Vírus da Hepatite C e tuberculose são frequentes em Portugal e estão associadas a importante morbidade e mortalidade nestes doentes, para além de acrescentar dificuldades acrescidas na orientação do tratamento anti-retrovírico, nomeadamente devido à potenciação da sua toxicidade e eventuais interações medicamentosas (Coordenação Nacional para a Infecção VIH/SIDA, 2009).

Descritos os vários aspectos da infecção pelo VIH em termos epidemiológicos, do tratamento anti-retrovírico e das várias determinantes da infecção que apresentam impacto para os indivíduos infectados pelo VIH, no capítulo seguinte serão abordados os aspectos relacionados com a qualidade de vida desses indivíduos.

Capítulo 2

2. Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde

Muito frequente na literatura, o termo qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS) tem sido utilizado com objectivos semelhantes aos do conceito mais geral. A utilização deste termo num contexto de saúde, não é só importante por uma questão humanitária, como também por uma questão de avaliação da eficácia dos serviços de saúde, isto porque factores como o bem-estar ou mal-estar psicológico parecem ter influência no funcionamento do organismo e na evolução da doença, no efeito da terapêutica e até na própria longevidade (Pinto e Ribeiro, 2006).

Através do reconhecimento de que um dos principais objectivos dos cuidados de saúde é melhorar a qualidade de vida dos doentes, advém daí a importância do conceito e da avaliação da qualidade de vida no contexto da saúde. Associado a este reconhecimento, surge um movimento subjacente que visa a transição de contextos orientados por parâmetros tradicionais de avaliação da doença que têm em conta as avaliações epidemiológicas ou patofisiológicas para uma abordagem mais abrangente que tenha em conta a vida nas suas múltiplas dimensões (Pinto e Ribeiro, 2000).

O conceito de QVRS é de difícil definição, dadas as múltiplas variáveis que incidem sobre o seu significado, desde uma concepção individual do sujeito até aos contextos históricos, culturais, sociais, científicos e filosóficos que o ressignificam, evidenciando-se a variedade de contextos da experiência humana (Pinto e Ribeiro, 2006).

Vários autores apresentam diferentes definições e utilizações do termo “qualidade de vida relacionada com a saúde”:

“É a valorização subjectiva que o doente faz dos diferentes aspectos da sua vida, em relação ao seu estado de saúde.” (Guiteras e Bayés, 1993, p. 179)

“Refere-se aos vários aspectos da vida de uma pessoa que são afectados por mudanças no seu estado de saúde, e que são significativos para a sua qualidade de vida.” (Cleary et al., 1995, p. 91)

“É o valor atribuído à duração da vida, modificado pelos prejuízos, estados funcionais e oportunidades sociais que são influenciados por doença, tratamento ou políticas de saúde.” (Patrick e Erickson, 1993 cit in Ebrahim, 1995 – p. 1384)

“Numa perspectiva de cuidados de saúde, a qualidade de vida pode referir-se ao bem-estar social, emocional e físico dos doentes a seguir ao tratamento, resultados e estado de saúde e perspectivas futuras.” (Bowling, 1995 cit in Pinto e Ribeiro, 2000 – p.12)

*“A avaliação da qualidade de vida de pessoas que sofrem de uma doença tem a especificidade de o elemento central ser a saúde das pessoas, ou melhor, o que se avalia é em que medida os diversos domínios são influenciados pelas características da doença que afecta a pessoa. A qualidade de vida nesta perspectiva é frequentemente denominada *Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde*.” (Ribeiro, Meneses e Meneses, 1998 cit in Correia, 2007 – p.39)*

A QVRS é um conceito que se centra na avaliação subjectiva do doente, mas está inequivocamente relacionado com o impacto do estado de saúde na capacidade do indivíduo viver plenamente. Por sua vez, o conceito de qualidade de vida é mais geral e possui uma multiplicidade de condições que podem afectar a percepção do indivíduo, dos seus sentimentos e comportamentos relacionados com o seu dia-a-dia, incluindo, mas não se limitando, à sua condição de saúde e às intervenções médicas (Correia, 2007).

Luce e Elixhauser (1990) definem cinco dimensões principais de QVRS, são elas a *função física* que inclui aspectos como a mobilidade, a capacidade de cuidar de si próprio, a capacidade para realizar as actividades de vida diária, a dor física e sintomas físicos; a *função psicológica* que inclui aspectos como a depressão, o comportamento colérico, a ansiedade, a sensação de abandono e as expectativas acerca do futuro; a *função social* que inclui a participação em actividades sociais, a função sexual, o relacionamento familiar e as actividades recreativas; a *função cognitiva* que inclui aspectos como a memória, o estado de alerta e a capacidade de decisão/julgamento; e o *bem-estar geral* que se refere à saúde em geral, às percepções e satisfação com a vida.

Na sociedade actual, a qualidade de vida é um tema de extrema importância e é utilizada como uma medida de resultados dos cuidados e intervenções em saúde. Assim, e ao contrário do que se passava à cerca de 60 ou 70 anos atrás, a questão mais importante não reside em saber se o doente sobrevive ou se vai morrer, já que, os avanços na medicina resolveram, em grande parte, essa situação. Torna-se, então, fundamental saber se os indivíduos que vivem com determinada doença (essencialmente a doença crónica) conseguem viver a sua vida diária com a mesma qualidade de vida das pessoas que não sofrem de nenhuma doença.

Assim, no capítulo actual será explorado o impacto do VIH na qualidade de vida dos doentes infectados, ou seja, o impacto na própria pessoa. Será feita ainda referência à medição dessa mesma qualidade de vida nos doentes infectados pelo VIH, assim como a utilização da qualidade de vida nos estudos de avaliação económica.

2.1. Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde na Infecção pelo VIH/SIDA

A pandemia da infecção pelo VIH, com a conseqüente progressão para SIDA, permanece, nos dias de hoje, como uma doença que não tem cura, fortemente estigmatizante e com grande impacto na qualidade de vida dos indivíduos infectados.

Os indivíduos infectados pelo VIH enfrentam fortes implicações, quer sejam de índole física, quer psicológicas e/ou sociais, que são devidas à condição de viver com uma doença que permanece sem cura (Vieira, 2008).

Neste sentido, a infecção pelo VIH traduz-se numa experiência que gera um profundo impacto, quer por ser actualmente considerada como uma doença crónica com enorme impacto na qualidade de vida do indivíduo infectado, quer pela natureza fatal da mesma. São várias as condicionantes impostas pelo VIH que interferem em diversas áreas da vida dos doentes, nomeadamente a nível psicológico, social e familiar. Os doentes são afectados no seu auto-conceito e auto-estima, modificando a forma como se vêem a si próprios; sentindo sentimentos de desespero, desamparo e incerteza quanto ao seu futuro; e ainda estigmatização e/ou exclusão social, pela forma como são vistos pelos outros (Canavarro *et al*, 2005). Outro dos aspectos com forte impacto na qualidade de vida dos indivíduos infectados pelo VIH é o próprio tratamento que se encontra disponível para a infecção, o qual apresenta repercussões essencialmente

positivas, mas em que as negativas também geram forte impacto na qualidade de vida, como se descreve de seguida.

Assim, com o lançamento da terapêutica anti-retrovírica, nomeadamente a HAART, os doentes infectados pelo VIH viram o seu tempo de vida prolongado e, como consequência, as suas preocupações não se centram somente num tratamento que lhes prolongue a vida, mas também com a qualidade de vida que este lhes pode proporcionar. Paralelamente, as autoridades reguladoras começam a prestar uma maior atenção à utilização de medidas de QVRS em ensaios clínicos e nas reivindicações que são feitas com base nos seus resultados.

Há 28 anos atrás, quando foi identificado o VIH e a SIDA, ninguém poderia prever o significado que esse facto teria nos dias de hoje. Desde esses dias que, felizmente, têm sido dramáticas as melhorias na mortalidade e na sobrevivência sem SIDA dos doentes infectados pelo VIH. O facto era que, quer durante os anos 80, quer no início dos anos 90, a maioria dos doentes infectados pelo VIH progrediam rapidamente para SIDA e conseqüentemente para a morte. Mas, hoje em dia, uma variedade de factores, destacando, efectivamente, a introdução de uma HAART à mais de 10 anos, levou a que os doentes infectados pelo VIH pudessem ter uma vida mais longa e mais produtiva. Ainda recentemente (no ano de 2006) estimou-se que, nos Estados Unidos, tenham sido salvos 3 milhões de anos de vida em doentes infectados pelo VIH, como resultado directo dos avanços a nível da terapêutica anti-retrovírica verificados desde há alguns anos atrás (Clayson et al, 2006). Claro que, intimamente associado a estes avanços está o acentuado aumento nos custos associados ao tratamento da infecção pelo VIH (Davis e Pathak, 2001).

No entanto, os benefícios da HAART são muitas vezes acompanhados por consequências negativas quer a curto quer a longo prazo, incluindo o cansaço, a redistribuição da gordura corporal e alterações metabólicas fora do comum. Estas situações são, muitas vezes, difíceis de conciliar, particularmente em indivíduos que apresentam poucos sintomas, e onde o tratamento poderá levar à deterioração da sua qualidade de vida devido ao perfil de reacções adversas que este pode apresentar. Tendo em conta o perfil de reacções adversas de alguns tratamentos, e mesmo que este permita um aumento da sobrevida, mas leve a uma diminuição na qualidade de vida, alguns indivíduos poderão preferir viver menos tempo, mas com uma melhor qualidade de vida. Além disso, no caso da existência de tratamentos equivalentes em termos de

eficácia, torna-se importante avaliar as diferenças nos tratamentos em termos do impacto na percepção dos doentes acerca da sua vida. Por isso, é necessário ter em conta a quantificação da qualidade de vida dos indivíduos infectados pelo VIH, para que, quem toma as decisões, o faça de uma forma relevante e racional (Leplège *et al*, 1997).

Como resultado desta situação, os doentes infectados pelo VIH preocupam-se não só com a capacidade que o tratamento apresenta para aumentar o número de anos da sua vida, mas também com a qualidade de vida que este lhes permite obter. Ao mesmo tempo, e devido à grande melhoria no prognóstico dos doentes infectados pelo VIH que recebem a HAART, medidas como a incidência de infecções oportunistas e o tempo de progressão para SIDA ou mortes, deixaram de ser variáveis de particular interesse em ensaios clínicos de novos fármacos ou outras intervenções para o tratamento do VIH. Recentemente, tem sido ilustrada a necessidade de incluir, para além dos factores que indicam a severidade da doença (contagem de linfócitos TCD4+ e carga viral), outras variáveis como a QVRS como medida de eficácia das novas terapias (Clayson *et al*, 2006).

Existem na literatura numerosos estudos que pretendem medir a QVRS em doentes infectados com VIH. No entanto, relativamente poucos estudos procuram estabelecer a relação entre os marcadores clínicos da doença e a QVRS na era da HAART. E ainda menos estudos, comparam directamente a QVRS em indivíduos com e sem a infecção por VIH. Esta informação é útil para os decisores, porque permite que sejam feitas as estimativas relativas às perdas de morbilidade que poderiam ser evitadas através da prevenção da transmissão e modificando a progressão da doença em indivíduos já infectados (Miners *et al*, 2001).

De acordo com o acima referido passa-se de seguida a enumerar alguns estudos que focam as várias determinantes da QVRS em indivíduos infectados pelo VIH.

Assim, Miners *et al* (2001) realizaram um estudo que teve como objectivo comparar a QVRS de indivíduos infectados com VIH com a da população em geral, assim como a relação entre a QVRS e os marcadores de progressão da doença na era da HAART. Neste estudo concluíram que os indivíduos com VIH revelam uma QVRS inferior à população em geral, no entanto, as medidas de progressão da doença não estão claramente relacionadas com a redução da QVRS dos indivíduos com VIH.

Delate e Coons (2001) realizaram um estudo cujo objectivo era o de examinar a capacidade tanto do questionário MOS-HIV como do EQ-5D para efectuar a discriminação entre sujeitos que se encontram em determinados grupos predefinidos de severidade da doença, tendo como base os indicadores clínicos: contagem de linfócitos TCD4+ e carga viral. Através da análise de resultados, os autores concluíram que os scores do EQ-5D VAS, do índice de saúde do EQ-5D e do índice físico do MOS-HIV estão consistente e significativamente correlacionados com os indicadores clínicos de severidade da doença. Assim sendo, os autores concluíram que tanto o EQ-5D como o MOS-HIV são ferramentas eficazes para avaliar os estados de saúde a partir da perspectiva dos doentes.

Joyce *et al* (2009) realizaram uma investigação cujo objectivo foi o de avaliar e comparar abordagens alternativas de medir a QVRS através de instrumentos baseados nas preferências dos doentes e avaliar a sua associação com o estado de saúde e com as variáveis clínicas. Foram utilizados os instrumentos MOS-HIV, EQ-5D, HUI e as técnicas de “time trade-off” e “standard gamble”. Os autores concluíram que o estado de saúde dos doentes e as variáveis clínicas como a contagem de linfócitos TCD4+ e a carga viral estão relacionados com a QVRS.

Call *et al* (2000), partindo do pressuposto que os ensaios clínicos e os estudos intervencionais acerca da infecção por VIH se têm centrado nas medidas clínicas tradicionais de forma a medir os resultados de uma intervenção. Medidas essas que incluíam a mortalidade, a ocorrência de infecções oportunistas, a progressão para a síndrome de imunodeficiência adquirida e a ocorrência de reacções adversas. Que os marcadores biológicos têm sido utilizados como substitutos das medidas de resultados atrás referidas e tradicionalmente, as investigações têm foco nas alterações da contagem de linfócitos TCD4+. Nos últimos anos, a carga viral tem demonstrado estar relacionada com a progressão e com o prognóstico da doença, assim sendo tem surgido frequentemente como uma medida de resultado tanto na prática clínica como na investigação. E ainda que, os IP e o conceito de HAART mudaram tremendamente a área da infecção por VIH. A possibilidade de monitorizar a carga viral também contribuiu para melhorar a forma de abordar a doença. Têm-se verificado uma diminuição significativa nos eventos tradicionalmente associados a esta doença: existem menos mortes, menos infecções oportunistas, menos hospitalizações e menos doentes infectados a progredir para SIDA. Com a diminuição destes eventos, e com a infecção

por VIH estar a tomar um curso crónico, tem havido um deslocamento para a medição de outros resultados, principalmente os relacionados com a progressão e prognóstico da doença. Através da sua investigação, o autor concluiu que a relação entre a carga viral, uma medida da actividade da infecção por VIH, e várias dimensões do instrumento SF-36, uma medida de QVRS focada no doente, é forte e independente da contagem de linfócitos TCD4+. Esta descoberta sugere que o facto de o doente possuir uma baixa carga viral tem um impacto positivo na sua qualidade de vida.

Jia *et al* (2007) desenvolveram um estudo em que analisam a relação entre variáveis psicossociais e clínicas e 10 dimensões da QVRS, ao longo do tempo (mês 0 e mês 12), descobriram que a maioria das relações entre as variáveis psicossociais e clínicas e as dimensões da QVRS são consistentes ao longo do tempo. No entanto, existiram interacções entre o “tempo” e a contagem de linfócitos TCD4+ e algumas dimensões da QVRS. A contagem de linfócitos TCD4+ mostrou estar positivamente associada com o bem-estar emocional em ambos os pontos no tempo, mas a associação entre a contagem de linfócitos TCD4+ e cinco dimensões da QVRS foi negativa no ponto de partida, mas positiva ao fim de 12 meses. Estes resultados permitem reforçar a recomendação segundo a qual os médicos e os decisores na área da saúde devem, continuamente, melhorar o apoio social, gerir as co-morbilidades, e incorporar a variável “duração do diagnóstico com VIH” nos seus planos de tratamento. Dado que a relação entre a contagem de linfócitos TCD4+ e as dimensões da QVRS variam ao longo do tempo, é importante reconhecer que os resultados dos testes laboratoriais poderão ter diferentes implicações na qualidade de vida dos doentes em vários pontos de tempo da trajectória da doença.

Honiden *et al* (2006), partindo do pressuposto que a identificação precoce da infecção pelo VIH é, na actualidade, um factor muito importante pelo facto de hoje em dia estar ao alcance destes doentes terapêuticas que lhes prolongam a vida, a HAART. Apesar de a identificação precoce da infecção facultar o acesso à terapêutica, o diagnóstico da infecção pelo VIH, particularmente em doentes assintomáticos, representa uma diminuição na QVRS decorrente do ajustamento que os doentes têm de efectuar na sua vida diária, pelo facto de estarem infectados pelo VIH. Avaliar a QVRS torna-se importante pelo facto dos doentes terem em conta tanto a qualidade da sua vida como a quantidade da mesma. No estudo realizado por Honiden *et al* (2006), os autores obtiveram como resultados, o facto do diagnóstico da infecção pelo VIH diminuir a

QVRS dois meses, em média. No entanto este efeito diminui ao longo do tempo e difere de acordo com a população de doentes. Anos após o diagnóstico, apesar de metade dos doentes acreditarem que o diagnóstico reduziu a sua QVRS, um terço reportou uma melhoria na sua QVRS.

Liu *et al* (2006) referiu que vários estudos têm demonstrado os efeitos lesivos da infecção pelo VIH na qualidade de vida e que as alterações na qualidade de vida relacionadas com a utilização da HAART têm sido inconsistentes e não se sabem quais as diferenças na qualidade de vida depois do início da terapêutica anti-retrovírica comparativamente aos níveis relativos ao período antes da infecção. Assim, os autores utilizaram o instrumento SF-36 para efectuar a recolha de dados e utilizaram os scores da saúde física e mental como medida dos resultados. Através do seu estudo, os autores concluíram que a qualidade de vida dos participantes é dinâmica ao longo do decurso da infecção por VIH, que a infecção pelo VIH deteriora a qualidade de vida física mas não a mental e, no grupo estudado, apesar do score da saúde física, depois do início da HAART, permanecer mais baixo do que antes da infecção, a utilização da HAART levou a um aumento nos scores da saúde mental.

Perez *et al* (2005), através do seu estudo, analisaram como é que os factores clínicos, sociais, demográficos e psicológicos estavam relacionados com a qualidade de vida física e mental de doentes seropositivos para o VIH. Para tal, entrevistaram 320 doentes infectados pelo VIH, mediram a QVRS através do MOS-HIV e incluíram como variáveis independentes os aspectos sociodemográficos, aspectos relacionados com a terapêutica anti-retrovírica, aspectos psicossociais como a rede de apoio social e a morbilidade psicológica e ainda aspectos relacionados com factores de risco e variáveis clínicas. Através da análise de regressão linear múltipla, os autores descrevem que uma melhor qualidade de vida física está associada com a ausência de doença mental, apoio social, não utilizar drogas de abuso intravenosas e utilizar mais do que uma droga terapêutica não injectável. Descrevem ainda que, uma melhor qualidade de vida em termos mentais, está associada com a utilização à poucos anos de drogas terapêuticas não injectáveis, ter apoio social, não ter doença mental, não utilizar drogas intravenosas em conjunto com uma única toma de comprimidos, não ter qualquer dificuldade em tomar a medicação e ser do sexo feminino. Mediante estes resultados, os autores enfatizam a importância dos vários factores estudados que são independentes do estado clínico do doente, tal como a existência de outros factores psicológicos e

comportamentais que possam também estar relacionados com a qualidade de vida dos doentes infectados pelo VIH. Em conjunto com as suas conclusões, os autores referem ainda, que hoje em dia se sabe que a avaliação do estado de saúde deve incluir tanto os aspectos objectivos como os subjectivos, ser relevante para os doentes e ser sensível quanto ao impacto do tratamento. Para os doentes, é uma oportunidade para avaliarem o seu estado de saúde em termos do seu impacto no estilo de vida com a doença que sofrem e no conseqüente tratamento a que irão ser submetidos, o que se torna mais importante do que a avaliação convencional dos parâmetros clínicos. Para os médicos, é uma oportunidade para utilizar métodos alternativos para medir o resultado de um tratamento, resultando numa avaliação mais completa do estado de saúde do doente e aumentando o conhecimento do impacto do tratamento, o qual deve influenciar o processo de tomada de decisão em termos clínicos. Medir a QVRS é, provavelmente, o método que é mais utilizado para a avaliação subjectiva da saúde em doentes que sofrem de doenças crónicas, pela forma como reflectem adequadamente o “peso” da doença.

Rajagopalan *et al* (2008) revelam que a combinação dos efeitos negativos na função física e mental, assim como da auto-estima podem levar a um impacto negativo na QVRS, na atitude perante o tratamento, na adesão à terapêutica e na efectividade do tratamento. Assim, o objectivo do seu estudo foi o de analisar o impacto da lipoatrofia na QVRS de indivíduos infectados com VIH e realizando terapêutica anti-retrovírica. Os autores referem que os indivíduos infectados com o VIH relatam uma considerável redução na QVRS comparativamente à população em geral. E com o presente estudo os autores concluíram que as diminuições mais significativas na QVRS ocorrem em indivíduos infectados por VIH que apresentam lipoatrofia.

Mrus *et al* (2005) realizou um estudo cujo objectivo foi o de avaliar as diferenças na QVRS de acordo com o género dos participantes no estudo. Os autores concluíram que as mulheres infectadas com VIH/SIDA relatam uma pior QVRS que os homens com VIH/SIDA em vários domínios da QVRS. No entanto, com o decorrer do tempo e em resposta ao tratamento, as alterações nos scores de vários domínios não diferem significativamente, de acordo com o género.

Pelo exposto, pode-se observar que o impacto da infecção pelo VIH/SIDA pode criar alterações em diversas áreas da vida dos indivíduos infectados. Adicionalmente, a

investigação da qualidade de vida em indivíduos com uma doença incurável revela-se como uma estratégia de aproximação a uma realidade muitas vezes não demonstrada, apenas vivenciada. Enfrentar a problemática que representa as dificuldades que a condição serológica impõe em relação à qualidade de vida, tem sido demonstrada como um dos desafios dos indivíduos infectados pelo VIH/SIDA.

Sintetizando, e tendo em conta que actualmente a erradicação do VIH não é possível com os fármacos disponíveis, leva a que o objectivo do tratamento seja o de **prolongar e melhorar a qualidade de vida**, tentando alcançar o objectivo de manter a supressão da replicação vírica durante o máximo tempo possível, minimizando o risco de desenvolvimento de resistências e preservar/reconstituir o sistema imunitário.

Adicionalmente, os esquemas disponíveis de terapêutica anti-retrovírica estão associados a uma série de efeitos adversos, levando a médio e a longo prazo, a uma morbilidade relacionada com o próprio tratamento. Alguns destes efeitos indesejáveis diminuem a qualidade de vida do doente e podem originar falhas na adesão ao tratamento, com o conseqüente risco de desenvolvimento de resistências, limitando as opções terapêuticas subsequentes (Coordenação Nacional para a Infecção VIH/SIDA, 2009).

Assim, fundamenta-se a realização desta dissertação de mestrado, cujo objectivo se centra na avaliação da qualidade de vida dos doentes infectados pelo VIH, relacionando-a com os parâmetros clínicos que predizem a evolução desta infecção.

2.2. Medição da Qualidade de Vida nos Doentes Infectados pelo VIH

A medição da QVRS tem despertado um interesse crescente nos investigadores da área da saúde desde a década de 80. Para tal, tem sido utilizada uma extensa variedade de métodos para efectuar esta medição, dependentes dos interesses dos investigadores, dos recursos disponíveis e dos objectivos do estudo. Esta variedade é bastante compreensível e justifica-se pelo facto de, e dada a vastidão deste campo de investigação, ser de uma dificuldade extrema encontrar um instrumento de medição da qualidade de vida que satisfaça as pretensões de todos os investigadores e que possibilite obter os resultados desejados em todos os tipos de investigações.

2.2.1. Instrumentos de Medição da QVRS

Segundo a classificação proposta por Torrance (1997) os instrumentos utilizados para medir a QVRS podem ser divididos em três grupos:

- Instrumentos Específicos;
- Perfis Genéricos de Saúde;
- Medidas Baseadas na Preferência.

Os **instrumentos específicos** estão direccionados para: doenças específicas (e.g. o instrumento HIV-QL31 utilizado nesta investigação); populações específicas, como por exemplo uma ferramenta de avaliação de recursos e cuidados de saúde para pessoas idosas [e.g. OARS (Ferreira, Rodrigues e Nogueira, 2006)]; ou funções específicas, tal como a função visual [e.g. VFQ-25 (Silva, Ferreira e Oliveira, 2005)].

Os **perfis genéricos de saúde** podem ser aplicados a uma grande variedade de doentes, doenças e em indivíduos saudáveis. Fornecem pontuações relativas a várias dimensões e, normalmente, não estão agregados numa pontuação global única. Os dados são apresentados como um perfil em todas as dimensões [e.g. SF-36 Health Survey (Ferreira, 2000a, 2000b; Ferreira e Santana, 2003; McHorney et al., 1993, 1994; Ware e Sherbourne, 1992; Ware et al., 1993), “Sickness Impact Profile” (SIP) (Bergner et al., 1976a, 1976b, 1976c; Feio et al., 1999; Pollard et al., 1976) e o “Nottingham Health Profile” (NHP) (Hunt, 1984; Hunt et al., 1981, 1986; Melo et al., 2000)].

As **medidas baseadas na preferência** fornecem uma única pontuação global para a QVRS, que é baseada na medição das preferências dos indivíduos para com a QVRS em associação com as consequências do programa ou procedimento em saúde. Torrance distingue dois tipos de métodos para a obtenção dessa pontuação (utilidade): os métodos directos e os métodos indirectos. Os **métodos directos** são usados para medir as preferências dos indivíduos através de técnicas directas tal como a escala visual analógica (“Visual Analog Scale” – VAS), o compromisso em tempo (“Time Trade-Off” – TTO), o jogo padrão (“Standard Gamble” - SG) e a disposição para pagar (“Willingness to pay”). Nos **métodos indirectos** (mais simples de utilizar) o estado de saúde do doente é classificado num sistema que fornece a pontuação baseada na preferência, relativa ao estado de saúde do doente [e.g. “Quality of Well-Being” (QWB)

(Kaplan, Bush e Berry, 1976; Kaplan et al, 1998; Anderson et al, 1989), “Health Utilities Index” (HUI) (Feeny et al., 1995, 1996, 2002; Furlong et al., 2001; Horsman et al., 2003; Torrance et al., 1995, 1996), “EuroQol-5D” (EQ-5D) e SF-6D Health Survey Instrument (Brazier et al., 2002; Ferreira e Ferreira, 2006)] (Torrance, 1997).

Os vários instrumentos de medição da QVRS podem dar origem a perfis ou índices. Os perfis são definidos como os “valores individuais de cada dimensão, não sendo feita qualquer comparação entre as diferentes dimensões através do seu peso relativo” (Ferreira, 2003, pp. 58), enquanto “os índices resultam da agregação das diferentes dimensões através de um sistema em que se obtêm os pesos relativos de cada dimensão para determinar a utilidade de cada estado de saúde” (Nunes, 1998 *cit in* Ferreira, 2003, pp. 58).

Os instrumentos QWB, EQ-5D, HUI e SF-6D permitem o cálculo de um índice, podendo assim ser utilizados nas análises custo-utilidade, já que são instrumentos que possibilitam a obtenção do valor que corresponde à componente da qualidade de vida no cálculo dos anos de vida ajustados pela qualidade (QALY – Quality Adjusted Life Years). Estes instrumentos foram desenvolvidos tendo por base a teoria da utilidade multiatributo. Já outros instrumentos, como o NHP, SF-36, SF-12 e o SIP, não podem ser utilizados nas análises custo-utilidade, podendo sim ser utilizados em análises custo-efectividade, em cujo objectivo seja efectuar a comparação da utilização de terapias diferentes num mesmo grupo de doentes. (Ferreira, 2002; Ferreira, 2003). Assim, a medição da QVRS pode ser efectuada quer em termos de utilidade quer em termos de efectividade.

Do ponto de vista da economia da saúde, ao efectuar-se a medição da QVRS é de extrema importância medir a utilidade dos estados de saúde. Essa importância advém do facto das utilidades possibilitarem o desenvolvimento do conceito dos QALY que capta numa única medida os ganhos em quantidade e em qualidade de vida, possuindo a capacidade de utilização em análises e avaliações de intervenções em saúde (Ferreira, 2003).

2.2.2. Instrumentos de Medição da Qualidade de Vida Específicos para o VIH

Tendo em conta a infecção pelo VIH, são vários os instrumentos de medição da qualidade de vida específicos para os indivíduos infectados, incluindo o instrumento “HIV/AIDS-Targeted Quality of Life (HAT/QoL)”, o questionário “Medical Outcomes Study – HIV (MOS-HIV)”, o “Functional Assessment of Human Immunodeficiency Virus Infection (FAHI)”, o “HIV Overview of Problems – Evaluation System (HOPES)”, “HIV Patient Reported Status and Experience”, “HIV Quality of Life”, o questionário “HIV Quality of Life 31-question (HIV-QL31)”, o “AIDS Health Assessment Questionnaire”, o “Multidimensional Quality of Life Questionnaire for HIV/AIDS (MqoL-HIV)” e o questionário “Living with HIV” (Davis e Pathak, 2001).

Com a utilização de vários instrumentos genéricos e específicos para a avaliação da qualidade de vida de doentes infectados pelo VIH, quer em estudos observacionais quer em monitorizações de rotina destes doentes, têm surgido na literatura algumas revisões que avaliam a sua utilização e as suas propriedades psicométricas (Clayson *et al*, 2006; Mathews e May, 2007). Este tipo de revisões são importantes devido ao facto de muitos dos instrumentos específicos terem sido desenvolvidos antes do aparecimento da HAART e conseqüentemente, poderem estar a avaliar aspectos da QVRS que actualmente sejam pouco relevantes e ao mesmo tempo a omitir outros aspectos que se têm vindo a tornar mais importantes. Outra razão prende-se com o facto do VIH ser uma doença progressiva com diferentes sintomas que são evidenciados em diferentes estadios da doença, sendo essencial que o instrumento seleccionado seja sensível aos sintomas evidenciados pela população em estudo. Por último, as autoridades reguladoras estão, actualmente, a prestar mais atenção à utilização de medidas de QVRS em ensaios clínicos e às conseqüentes reivindicações que são feitas com base nos seus resultados (Clayson *et al*, 2006).

Uma dessas revisões foi efectuada por Clayson *et al* (2006) em que o objectivo do estudo foi o de efectuar a revisão das medidas de QVRS que têm sido utilizadas para avaliar os resultados em saúde dos doentes infectados pelo VIH e conseqüentemente discutir qual ou quais os instrumentos mais apropriados para utilizar em ensaios clínicos nesta área. Clayson *et al* (2006) referem que o número de instrumentos de medida que têm sido desenvolvidos e usados reflectem a falta de consenso relativamente ao que

constitui uma avaliação óptima da QVRS nesta população de doentes. No entanto, e tendo em conta os diferentes estadios da infecção pelo VIH, os quais impõem diferentes níveis e tipos de sobrecargas intimamente relacionadas com a QVRS, depreende-se que não seja fácil chegar a esse consenso. A selecção de um instrumento de medida ou de uma combinação de instrumentos deve ter em conta a população alvo e os objectivos do estudo. Isto porque, apesar de no essencial existirem dimensões em comum (para as quais um consenso possa ser possível), um ensaio clínico que envolva doentes com infecção assintomática pelo VIH envolve características diferentes de QVRS a serem avaliadas das de um ensaio que envolva sujeitos com doença avançada. Adicionalmente, certas características demográficas da população alvo devem ser consideradas, como por exemplo, adolescentes vs idosos.

Tendo em conta os resultados obtidos e relativamente aos instrumentos genéricos de medição da qualidade de vida, Clayson *et al* (2006) concluíram que o EQ-5D, o SF-36 e o HUI são instrumentos que vale a pena considerar em ensaios clínicos, em conjunto com um instrumento específico da doença, já que a inclusão de um instrumento genérico permite obter informação complementar. No caso destes três instrumentos, estão disponíveis os dados gerais da população e podem ser calculadas as pontuações relativas às preferências da população relativamente aos estados de saúde, o que é bastante útil para os estudos de avaliação económica. Tendo em conta os critérios utilizados, os autores revelam que o SF-36 é o instrumento que apresentou, até à data do estudo, maior evidência que fundamenta a sua utilização em doentes infectados pelo VIH/SIDA. No entanto, o tamanho do questionário SF-36 é considerado um problema no contexto de um ensaio clínico e como alternativa viável, tem sido referida na literatura a utilização do SF-12. A menor quantidade de evidência é a disponível para o HUI, no entanto, os dados emergentes revelam-se positivos. No que diz respeito ao EQ-5D, e devido ao seu pronunciado “efeito tecto” em populações relativamente saudáveis, este pode não ser a melhor escolha em ensaios clínicos que envolvam indivíduos com infecção recente e com infecção assintomática. No entanto, em ensaios com indivíduos num estado mais avançado da doença, a brevidade de resposta do EQ-5D é considerada uma vantagem, associado à utilização de um instrumento específico para o VIH/SIDA.

Tendo em conta os critérios seleccionados, os instrumentos específicos da doença FAHI e o MOS-HIV foram considerados os preferidos. Ambos os instrumentos são breves e práticos de administrar, as opiniões dos doentes foram usadas para o seu

desenvolvimento, existe evidência estabelecida da sua fiabilidade e validade, e ambos os instrumentos foram já utilizados com sucesso em ensaios clínicos. No entanto, surge a preocupação acerca da recomendação de um dos dois questionários, particularmente do MOS-HIV. Segundo Clayson *et al* (2006), o MOS-HIV parece ser o instrumento de escolha em vários ensaios clínicos, mas tal razão pode-se dever ao facto de ter sido o instrumento mais recentemente desenvolvido. Este possui excelentes propriedades psicométricas e esta elevada utilização tem a vantagem de permitir efectuar a comparação entre estudos, mas tal facto pode não justificar o domínio deste instrumento na área do VIH.

Clayson *et al* (2006) concluíram que, tendo como base este tipo de revisão, é impossível seleccionar um ou dois instrumentos de medida da QVRS que possa ser considerado óptimo, tendo em conta as necessidades de medida em todos os ensaios clínicos relacionados com o VIH/SIDA. Adicionalmente, esta área de medição está longe de ser estática, já que, pelo menos duas escalas relevantes foram criadas desde a realização desta revisão efectuada por Clayson *et al* (2006), sendo uma delas a desenvolvida por Bucciardini *et al* (2006), designada de ISSQoL (Bucciardini *et al*, 2006). A maioria dos instrumentos avaliados nesta revisão foi desenvolvida antes da utilização massiva da HAART. Nessa altura, era um imperativo monitorizar a QVRS dos doentes que desenvolviam sequelas associadas com a infecção pelo VIH, tal como o cancro (sarcoma de Kaposi), infecções oportunistas (pneumonia por *Pneumocystis Carinii*) e demência por SIDA. No entanto, desde o desenvolvimento da HAART, a infecção emergiu como uma doença crónica e a QVRS tornou-se, assim, um aspecto de enorme importância em termos clínicos. É essencial que as medidas utilizadas sejam receptivas ao fardo que representa a QVRS, contemplando doentes em todos os estadios da doença e o seu tratamento (Clayson *et al*, 2006).

Como dado adicional, nos Estados Unidos, a FDA aprova um fármaco para o tratamento de uma doença se ele respeitar um de três critérios fundamentais:

- Ser curativo para a doença ou ser curativo para uma parte daqueles que sofrem da doença;
- Possa prolongar a sobrevivência sem a doença;
- Pode melhorar a qualidade de vida enquanto a terapêutica é administrada.

Como o primeiro critério não se aplica ao VIH e o segundo é difícil de atingir em termos clínicos, a QVRS torna-se assim um factor fundamental a avaliar em ensaios clínicos de novos fármacos para o VIH (Clayson *et al*, 2006).

Outra revisão anteriormente efectuada foi a realizada por Davis e Pathak (2001), cujo objectivo foi o de realizar uma avaliação comparativa das propriedades psicométricas de três ou mais instrumentos de medição da qualidade de vida específicos para a infecção pelo VIH. Para tal, os autores efectuaram uma pesquisa bibliográfica para indagar acerca de quais os instrumentos disponíveis e após os terem identificado seleccionaram os instrumentos a avaliar através dos critérios desenvolvidos por McHorney e Tarlov, com a finalidade de avaliar os instrumentos genéricos de qualidade de vida (McHorney e Tarlov, 1995) e por Shumaker *et al* com a finalidade de avaliar os instrumentos de qualidade de vida específicos para a infecção pelo VIH (Shumaker *et al*, 1997).

Aplicados os critérios, foram seleccionados para avaliação os instrumentos: “HIV/AIDS-Targeted Quality of Life (HAT/QoL)”, “Medical Outcomes Study – HIV (MOS-HIV)”, “Functional Assessment of Human Immunodeficiency Virus Infection (FAHI)”, “HIV Overview of Problems – Evaluation System (HOPES)”. Mediante os resultados obtidos, os autores revelam que nenhum instrumento demonstrou possuir propriedades psicométricas ideais tendo em conta os critérios avaliados, e que o MOS-HIV foi o único instrumento para o qual foram publicados resultados para sete das oito categorias avaliadas. Consequentemente, uma decisão não pode ser tomada quanto ao melhor instrumento a utilizar na medição da qualidade de vida de doentes infectados pelo VIH. Davis e Pathak concluíram ainda que os dados publicados mediante os resultados obtidos através da aplicação dos instrumentos apresentam várias limitações, tais como, o tamanho da amostra, o desenho do estudo e as características demográficas da população. Por último, os autores recomendam que devem ser efectuados mais testes a estes questionários antes da sua utilização em qualquer estudo para determinar a sua adequação, fiabilidade e validade; e que os instrumentos actuais e futuros de medição da qualidade de vida específicos para os doentes infectados pelo VIH devem considerar questões relacionadas com a utilização da medicação e o seu respectivo peso na qualidade de vida dos doentes (Davis e Pathak, 2001).

Num estudo realizado em Portugal, Cruz (2004) propôs a medição do impacto de terapêuticas anti-retrovíricas alternativas, na qualidade de vida dos doentes infectados

pelo VIH/SIDA. Para tal, utilizou três questionários, sendo um genérico (EQ-5D) e dois específicos da doença (MOS-HIV e HIV-QL31), de forma a cumprir o objectivo do seu estudo, o qual era avaliar o comportamento dos três questionários relativamente a parâmetros sócio-demográficos, clínicos, laboratoriais e farmacoterapêuticos específicos da doença. Após a aplicação dos questionários e do tratamento dos dados, o autor concluiu que o EQ-5D, sendo um questionário genérico, possui a capacidade de discriminar a população estudada em termos dos parâmetros clínicos, laboratoriais, e ainda, perante alguns aspectos da terapêutica anti-retrovírica que influenciam a qualidade de vida. O MOS-HIV, tendo em conta o seu índice mental e físico, demonstrou a sua especificidade para com a doença, apresentando capacidade discriminatória perante os vários parâmetros clínicos, laboratoriais e farmacoterapêuticos. No entanto, o autor refere que o índice mental do MOS-HIV, não mostrou grande correlação com os indicadores clínicos de doença, sendo assim necessário avaliar a parte mental dos doentes, independentemente das melhorias nos aspectos clínicos e laboratoriais. Utilizado na prática clínica, o MOS-HIV possibilita a discriminação da população em estudo nas suas várias dimensões, detectando os défices que os doentes apresentem, podendo, assim, serem adoptadas medidas compensatórias para os défices registados. No que diz respeito ao HIV-QL31, Cruz (2004) concluiu que este mostrou ser um questionário mais específico da doença VIH/SIDA, apresentando uma capacidade discriminatória superior ao EQ-5D para os parâmetros farmacoterapêuticos relativos à doença em estudo. Para além desta capacidade discriminatória perante os vários parâmetros avaliados, o autor faz ainda referência à possibilidade de utilização dos questionários aplicados nas avaliações económicas em saúde, concluindo que, por possuir um *score* compreendido entre 0 e 1, o questionário EQ-5D pode ser utilizado em avaliações de custo-utilidade. Já o instrumento HIV-QL31 pode ser utilizado em avaliações de custo-efectividade.

Cruz (2004), refere, ainda, que parece aconselhável a utilização em conjunto dos questionários EQ-5D e HIV-QL31, na avaliação da QVRS para subsequente incorporação nos estudos de avaliação económica de medicamentos, já que a utilização de ambos permite avaliar o impacto tanto da própria infecção pelo VIH/SIDA e suas comorbilidades, como do tratamento farmacológico que é levado a cabo. Refere também a utilização conjunta dos dois questionários acima referidos em situações em que seja desejável comparar a afectação de recursos em saúde de populações de indivíduos

infectados pelo VIH/SIDA, sem se verificar (na população estudada) perda de informação acerca do impacto da doença e do tratamento anti-retrovírico, na QVRS (Cruz, 2004).

2.3.A Qualidade de Vida nos Estudos de Avaliação Económica em Saúde

A importância da avaliação económica na área da saúde é, nos dias de hoje, fulcral. Nos últimos anos tem vindo a assistir-se a um aumento exponencial dos recursos disponíveis para melhorar a saúde da população e, conseqüentemente, ao aumento dos custos associados a esses recursos. Por exemplo, na área do medicamento, a avaliação da eficácia, qualidade e segurança de novos medicamentos através de ensaios clínicos controlados, não é a única ferramenta para a introdução no mercado desses medicamentos. São os estudos de avaliação económica, a ferramenta que complementa a anterior, verificando-se quer uma crescente utilização nos últimos anos quer um diálogo crescente entre a ciência médica e a económica, visível através da publicação de vários estudos elaborados em conjunto por profissionais das duas áreas e na publicação de artigos relacionados com a avaliação económica em revistas médicas. Saber escolher entre os vários caminhos que se abrem à frente do gestor de saúde é hoje, além de uma arte, uma ciência que se baseia no uso de instrumentos testados e validados, cuja utilização deve entrar na rotina das actividades organizacionais de qualquer estrutura de saúde. A economia da saúde não é uma ciência que forneça prescrições de conduta ou de escolha, mas sim que demonstra que cursos de acção alternativos têm vantagens e inconvenientes, cabendo ao decisor a escolha, usando frequentemente parâmetros adicionais a nível social, organizacional e político. Um factor sempre presente é que toda a escolha tem um preço, cabendo ao decisor a opção (Sá, 2002). No entanto, e como Mintzberg refere, “nunca a economia da saúde poderá ser utilizada para justificar a menorização dos princípios sociais básicos por que nos regemos” (Mintzberg, 1989 *cit in* Sá, 2002, p.348). Vivendo o mundo actual uma crise económica instalada, à qual Portugal também não escapou, a utilização dos instrumentos de avaliação económica constituem não só uma necessidade técnica, mas também um imperativo ético perante a população que recorre aos serviços de saúde.

Um dos temas em foco nos estudos realizados pelos investigadores da economia da saúde é a medição da QVRS, especificamente captando as preferências dos indivíduos relativamente a certos resultados em saúde (Ferreira e Ferreira, 2006). Assim, este ponto da dissertação pretende explorar a aplicação da medição da qualidade de vida nos estudos de avaliação económica em saúde, dando ênfase à teoria da Utilidade e aos QALY, sem deixar de fazer referência aos princípios básicos da avaliação económica em saúde e aos vários métodos de avaliação económica.

Os estudos de avaliação económica utilizam a teoria económica para facilitar a escolha entre as várias alternativas terapêuticas existentes quando os recursos são escassos (Kernick, 1998). Segundo Torrance “a avaliação económica dos programas de saúde consiste na análise comparativa das várias alternativas existentes quer em termos dos seus custos quer das suas consequências, com o objectivo de informar a tomada de decisão” (Torrance , 1997, p.S8). O diagrama 1 ilustra este princípio:

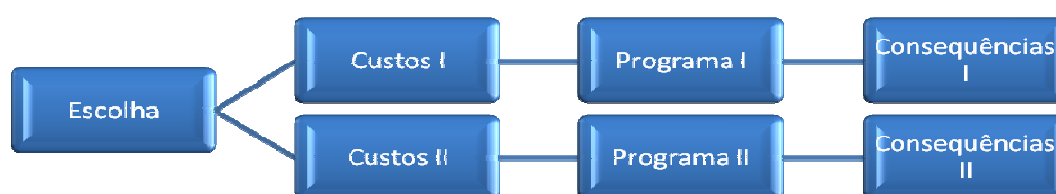


Diagrama 1 – Princípio da avaliação económica

No diagrama 1 considera-se uma escolha entre duas alternativas, o “Programa I” e o “Programa II”. O comparador do “Programa I”, que neste caso é o “Programa II”, no qual se foca o interesse da escolha, não tem propriamente de ser um tratamento activo, pode ser, inclusivamente, nada fazer. Mesmo quando dois tratamentos activos são comparados, é importante considerar a linha de partida que é nada fazer, ou então a alternativa de mais baixo custo. Isto acontece porque o “Programa II” poderá ser ineficaz, e é importante numa avaliação económica que todas as alternativas relevantes sejam consideradas. A avaliação económica de programas alternativos (neste caso “Programa I” e “Programa II), regra geral, baseia-se na comparação da diferença dos custos com a diferença das consequências, através de uma análise incremental. A identificação dos vários tipos de custos e a sua consequente medição em unidades monetárias é realizada de uma forma idêntica na maioria das avaliações económicas, no entanto, a natureza das consequências decorrentes das alternativas a serem examinadas, diferem consideravelmente (Drummond et al, 2005). A avaliação económica é uma

ajuda à tomada de decisão, não uma ferramenta para a mesma, já que não pode substituir factores cruciais como o senso comum e a incerteza, sendo necessária uma cuidadosa deliberação (Torrance, 1997).

O princípio básico da avaliação económica é o custo de oportunidade: a utilização de recursos para satisfazer uma necessidade tem um custo de oportunidade que é equivalente ao benefício que se poderia ter obtido no melhor uso alternativo daqueles recursos. Existe eficiência quando os benefícios são maximizados e os custos de oportunidade minimizados (Mateus, 2004).

A classificação mais clássica para os principais métodos de avaliação económica utilizados no âmbito do sector da saúde é a avaliação de minimização de custos, a avaliação custo-benefício, a avaliação custo-efectividade e a avaliação custo-utilidade (Drummond *et al*, 2005). Cada um dos métodos referidos envolve a identificação sistemática, a medição e, se for o caso, a valorização de todos os custos e consequências relevantes das opções que se encontram em avaliação (Robinson, 1993). Apesar de todas as técnicas referidas anteriormente partilharem o mesmo objectivo de ajudar os decisores a tomar decisões informadas acerca dos programas de saúde, todas elas provêm de experiências teóricas diferentes e relacionam-se de forma diferente com a disciplina de Economia (Torrance, 1997).

Os estudos de avaliação económica podem ser utilizados para negociações de preços, decisões de reembolso, decisões de integração em formulários locais, desenvolvimento de protocolos clínicos e comunicação com os prescritores (Mateus, 2004).

Como referido anteriormente, são quatro os métodos de avaliação económica utilizados no âmbito do sector da saúde. Seguidamente, é apresentado um quadro comparativo entre esses quatro métodos, no que diz respeito aos custos e medidas de resultado a incluir na respectiva avaliação a efectuar. Logo após, será efectuada uma breve descrição desses quatro métodos, dando um ênfase acrescido à avaliação custo-efectividade e à avaliação custo-utilidade, já que são os métodos onde poderão ser utilizados os resultados obtidos na presente investigação.

| <u>Método</u> | <u>Custos</u> | <u>Medida dos Resultados</u> |
|------------------------------|---------------|------------------------------|
| Minimização de Custos | Monetários | Não Aplicável |
| Custo-Benefício | Monetários | Monetários |
| Custo-Efectividade | Monetários | Resultados de Saúde |
| Custo-Utilidade | Monetários | Medida de Utilidade |

Quadro 3 – Métodos de Avaliação Económica e Respectivos Custos e Medidas de Resultado

Assim, se os resultados de programas ou procedimentos alternativos em avaliação forem os mesmos ou muito similares, a atenção irá centrar-se nos custos, de forma a se conseguir identificar a alternativa que acarrete menores custos. O método de avaliação económica associado é, assim, a *avaliação de minimização de custos* (Kernick, 1998;Robinson, 1993). No entanto, se é esperado que os resultados não sejam os mesmos, então, ambos os custos e consequências das alternativas em avaliação necessitam de ser considerados. A principal diferença entre a *avaliação custo-benefício* e os outros métodos de avaliação económica, é que este tipo de análise valoriza em termos monetários tanto os custos como as consequências (neste caso, os benefícios) dos cuidados de saúde. Para além de outras coisas, esta avaliação permite que o retorno monetário do investimento em saúde possa ser comparado com os retornos que possam ser obtidos através do investimento em outras áreas da economia. No que diz respeito ao sector da saúde, a associação dos valores monetários às consequências de determinado programa, permite a possibilidade de afirmar que determinado procedimento ou programa pode oferecer um ganho para a sociedade, desde que os benefícios totais excedam os custos totais. A concepção de que os resultados complexos dos cuidados de saúde podem ser reduzidos a uma medida monetária única não é fácil, e é o principal motivo que leva a que a avaliação custo-effectividade e custo-utilidade sejam utilizadas com maior frequência no sector da saúde (Robinson, 1993).

A *avaliação custo-effectividade* é o método de avaliação económica em que os custos da intervenção são comparados com medidas de resultado expressas em unidades naturais, sendo a apresentação dos resultados efectuada em termos do rácio custo-effectividade incremental. Para que seja possível efectuar esta avaliação é necessário que

existam medidas de efectividade adequadas. As medidas de efectividade devem, acima de tudo, depender dos objectivos particulares das intervenções que serão avaliadas. No entanto, em todas as avaliações custo-efectividade, as medidas de efectividade devem ser definidas em unidades naturais apropriadas, e preferencialmente, expressas numa única dimensão. Vários exemplos de medidas de efectividade podem ser dados, como: vidas salvas; casos tratados apropriadamente; anos de vida ganhos; dias sem dor ou sintomas de doença; casos diagnosticados com sucesso ou complicações evitadas (Robinson, 1993). Os dados de efectividade a serem utilizados nas avaliações custo-efectividade podem ser obtidos de diversas maneiras, entre elas os ensaios clínicos e a literatura médica publicada. No entanto, tem-se verificado que existe falta de uma boa evidência epidemiológica que relacione quer os *inputs* quer os *outputs* em saúde, particularmente no caso das novas tecnologias, que é, onde maioritariamente se focam as avaliações económicas. E, mesmo quando os dados estão acessíveis, é importante assegurar que são relevantes no contexto em que é efectuada a avaliação. Se, nem os ensaios clínicos nem a literatura publicada fornecerem os dados necessários na sua totalidade para a avaliação a efectuar, esta pode ter de se basear em suposições acerca da evidência clínica. Apesar de tal situação poder parecer uma prática difícil de aceitar, existe muitas vezes uma série de situações em que dominam as considerações relativas aos custos, e, então, as variações que existem quanto à efectividade não são susceptíveis de alterar a opção preferida. Nestes casos, os resultados devem ser sujeitos a uma série de diferentes hipóteses acerca da efectividade, sendo que, tal deve ser efectuada pela análise de sensibilidade. A análise de sensibilidade deve ser aplicada quando existir incerteza relativamente aos custos e à efectividade das diferentes alternativas em avaliação e investiga até que ponto os resultados são sensíveis a hipóteses alternativas relativas às variáveis chave (Kernick, 1998; Robinson, 1993). Este tipo de análise apresenta uma limitação importante que é o facto de não permitir a comparação de intervenções em que sejam utilizados resultados em saúde diferentes. Assim, a avaliação custo-efectividade é mais apropriada à comparação de duas, ou mais, estratégias ou programas de saúde que apresentem os mesmos resultados para uma mesma população (Mateus, 2004).

Concluindo esta referência à avaliação custo-efectividade deve-se referir que esta é, por vezes, usada para aludir a todas as formas de avaliação económica. No seu sentido mais preciso, a avaliação custo-efectividade mede os resultados de

procedimentos ou programas alternativos em unidades naturais. Desde o início dos anos 80 que a avaliação custo-efectividade tem sido o método de avaliação económica mais utilizado. No entanto, desde então, limitações impostas por medidas de resultado específicas para determinadas doenças, levou ao desenvolvimento de medidas de resultado que incorporam a QVRS. Esse desenvolvimento tem sido bem relatado através de estudos que avaliam a utilização e publicação de estudos relativos à avaliação custo-utilidade (Brauer *et al*, 2006; Neumann *et al*, 2000; Neumann *et al*, 2005).

Assim, e porque esta dissertação foca uma doença que, dada a sua natureza e as alterações na sua história natural, exige a medição de resultados em termos da qualidade de vida, passa-se à referência do método de avaliação económica que incorpora na sua análise os aspectos relacionados com a qualidade de vida dos indivíduos que sofrem desta doença.

A *avaliação custo-utilidade* é, assim, uma variante da avaliação custo-efectividade onde os resultados de uma intervenção são medidos em unidades físicas combinados com aspectos qualitativos. O resultado da avaliação custo-utilidade é geralmente expresso como o custo total líquido por medida de qualidade (Mateus, 2004). As consequências das diversas alternativas consideradas podem ser unidimensionais ou multidimensionais e não são necessariamente comuns a ambas as alternativas. As consequências são medidas como anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) ou anos de vida ajustados pela incapacidade. Os QALY são uma medida de resultado em saúde que combinam num simples índice numérico, a mortalidade (quantidade de vida) e a morbilidade (qualidade de vida). As consequências são, assim, ajustadas pelos valores atribuídos aos diferentes estados de saúde, ou seja, os estados de saúde associados com os resultados são valorizados uns relativamente aos outros. Isto significa que se pode valorizar a qualidade dos anos de vida ganhos, e não apenas o mero valor dos anos. A avaliação custo-utilidade permite assim, a comparação de diferentes resultados em saúde, medindo-os todos numa única medida – os QALY (Robinson, 1993). Para que tal seja possível, a cada estado de saúde é atribuído um valor de utilidade medido numa escala que varia desde o valor 0.0 (correspondente ao pior estado de saúde imaginável) até ao valor 1.0 (correspondente ao melhor estado de saúde imaginável, ou seja, a saúde perfeita) (Kernick, 1998). O resultado de cada intervenção em saúde pode então ser calculado como o produto dos ganhos em utilidade resultantes da intervenção, pelo tempo em anos em que essa melhoria é obtida. Quando

é necessário proceder à tomada de decisão acerca da distribuição de recursos escassos, as intervenções que produzam menos QALY, tendo em conta os custos inerentes, ou seja, um menor rácio custo por QALY, são os que receberão menor prioridade (McGregor, 2003).

A avaliação custo-utilidade propõe que a distribuição dos recursos da saúde seja efectuada tendo em conta o princípio da maximização dos QALY, por unidade de custo. Com efeito, quando se pretende distribuir recursos em saúde, efectua-se a comparação entre os QALY obtidos com uma determinada intervenção e o custo atribuído a esse resultado, sendo o resultante custo por QALY calculado e comparado entre diferentes programas de saúde e/ou doentes. Normalmente, sob restrições orçamentais e com o objectivo de potenciar os ganhos de saúde da sociedade, é dada prioridade aos programas com um menor custo por QALY. Assim, o utilitarismo está implícito neste método de distribuição de recursos, ao assumir que o melhor esquema distributivo é aquele que maximiza o número de anos de vida (saudáveis) na sociedade, para um determinado orçamento. No entanto, este tipo de avaliação económica tem tido um impacto limitado, principalmente quando é aplicada à priorização (ou hierarquização) de doentes ou grupos de doentes, dado o reconhecimento de que não incorpora os efeitos distributivos (Pinho e Veiga, 2009). Assim, as limitações associadas a este tipo de avaliação residem nos métodos utilizados para medir a QVRS e em serem mais adequados para medir resultados de intervenções em doenças crónicas do que agudas. Assim, esta abordagem é bastante útil para os tratamentos ou intervenções que prolonguem a vida à custa de efeitos secundários ou tratamentos que levem à redução de morbilidade e não de mortalidade (Mateus, 2004).

Descritos os métodos de avaliação económica, de seguida faz-se referência à teoria das utilidades e aos QALY, de uma forma mais pormenorizada.

Assim, a existência de uma medida numérica única que reflecta de uma forma compreensiva e válida a melhoria total em saúde que pode ser esperada através de uma série de tratamentos alternativos ou programas de saúde, pode ser bastante útil em todos os tipos de tomada de decisão relacionados com os cuidados de saúde. Essa medida deve captar os ganhos em saúde obtidos a partir dos ganhos, quer em quantidade de vida quer em qualidade de vida. Os ganhos em quantidade de vida podem ser medidos em termos de anos de vida ganhos. Os ganhos em qualidade de vida podem ser medidos usando uma definição de saúde que incorpore vários conceitos, tal como a mobilidade e

a função física, a função psicológica e emocional, a função sensorial, a função cognitiva, a dor e os cuidados pessoais. Assim, o objectivo é capturar numa medida numérica única, a melhoria total em saúde, incorporando quer a quantidade de vida quer a qualidade de vida. São as utilidades e os QALY, dois conceitos distintos que englobam este objectivo, podendo ser usados separadamente ou juntos.

As utilidades são números que representam a intensidade das preferências individuais em relação a determinados resultados, quando confrontadas com a incerteza (Torrance, 1986; Torrance e Feeny, 1989).

Os valores de utilidade, para a realização de um estudo, podem ser determinados de três formas possíveis:

- Podem ser estimados através da capacidade crítica e opinião de peritos (*“judgment”*);
- Podem ser utilizados os valores publicados na literatura;
- Podem ser medidos.

Segundo Torrance (1986), a medição dos valores de utilidade é a melhor forma de os obter. Dada esta razão, na presente dissertação de mestrado optou-se por calcular os valores de utilidade correspondentes aos estados de saúde medidos através do instrumento EQ-5D quando aplicado a indivíduos infectados pelo VIH/SIDA.

A medição das utilidades envolve a identificação dos estados de saúde, a preparação da descrição dos estados de saúde e a selecção dos sujeitos (doentes, profissionais de saúde, decisores, população em geral), e a utilização de instrumentos adequados para a sua medição (Torrance, 1986).

As utilidades, segundo Torrance (1986), podem ser medidas com dois tipos de escalas: ordinais ou cardinais. As utilidades ordinais são, somente, uma ordenação dos estados de saúde ou resultados com base na preferência sobre os mesmos. Estas são as mais simples de obter e as menos exigentes em termos de pressupostos. Para obter este tipo de utilidades, pede-se a um indivíduo que ordene numa escala os estados de saúde (com a mesma duração e prognóstico) que lhe são apresentados, de acordo com as suas preferências. Por seu turno, as utilidades cardinais são um conjunto de números atribuídos aos estados de saúde, que representam a intensidade da preferência, numa escala cardinal, que pode ser traduzida em intervalos ou *rácios*, dependendo do método utilizado para a sua obtenção. Torrance (1986) refere ainda que, as escalas intervalares

são as mais adequadas para serem utilizadas em avaliações custo-utilidade (Torrance, 1986). Existem vários métodos de medição das utilidades cardinais, são eles a Escala de Pontuação (Rating Scale), o Jogo Padrão (Standard Gamble) e a Técnica de Compromisso em Tempo (Time-Trade-Off) (Ferreira, 2002; Ferreira&Ferreira, 2006).

Descrita a teoria das utilidades e as suas características, passa-se de seguida à caracterização da medida de resultado em saúde designada por QALY e a sua relação com a avaliação custo-utilidade.

Os QALY, como conceito, foi desenvolvido nos anos 70 e é designado como um método que permite integrar numa medida única de melhoria do estado de saúde, para determinado indivíduo, as melhorias em saúde, tendo em conta as alterações quer na qualidade (morbilidade), quer na quantidade de vida (mortalidade), e que pode agregar essas melhorias num grupo de indivíduos (Torrance e Feeny, 1989).

O conceito dos QALY ganhos, está representado na figura 2:

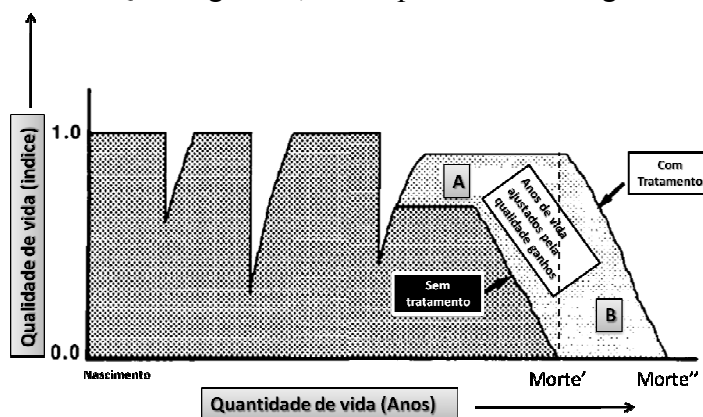


Figura 2 – Conceito dos QALY (Adaptado de Torrance e Feeny, 1989)

No eixo horizontal está representada a quantidade de vida (em anos), e no eixo vertical está representada a qualidade de vida (a QVRS, mais especificamente), em que o valor “0.0” representa a “morte” e o valor “1.0” representa a “saúde perfeita”. Considerando uma pessoa que, sem a intervenção de determinado programa, segue a linha correspondente e morre no tempo correspondente a *Morte'*. E ainda que, com a intervenção do programa em que a pessoa irá seguir a linha “com o tratamento” e morre mais tarde, no tempo correspondente a *Morte''*. A área entre as duas linhas representa a melhoria adquirida no estado de saúde e é medida em QALY. Na figura 2, a área A representa o ganho em qualidade de vida, e a área B representa os ganhos em quantidade de vida. De uma forma mais específica podemos dizer que a área A é o

ganho em qualidade de vida durante o tempo em que a pessoa estaria viva com ou sem a intervenção, e a área B é o ganho em quantidade de vida ajustada pela qualidade dessa extensão de vida (Torrance, 1997). A diferença entre os QALY gerados com ou sem o tratamento, corresponde ao ganho (ou perda) em QALY provocado pelo tratamento ou intervenção em saúde. Para clarificar o conceito, alguns exemplos são dados seguidamente, baseados nos efectuados por Torrance e Feeny (1989). Assim, tendo em conta um indivíduo em que a sua qualidade de vida foi reduzida em 0,02 durante 20 anos por estar submetido a uma terapia para a hipercolesterolemia, obtendo um ganho de 15 anos de vida com um nível de qualidade de 0,8, os QALY ganhos para esse indivíduo serão $15 \times 0,8 - 20 \times 0,02 = 11,6$. E, considerando um programa que prolongue a vida de um indivíduo por 3 anos com um nível de qualidade de 0,6 e melhore a qualidade de vida de outro indivíduo de 0,6 para 0,8 durante os mesmos três anos, os QALY ganhos pelo grupo dos dois indivíduos será $3 \times 0,6 + 3 \times 0,2 = 2,4$.

A abordagem dos QALY fornece, assim, uma medida padrão que permite a comparação entre doenças e programas/intervenções em saúde quando se realiza a avaliação económica de tecnologias. Quanto mais programas forem analisados mediante esta abordagem e à medida que a qualidade das análises efectuadas for aumentando, essa comparação tornar-se-á cada vez mais poderosa. Assim, quando se pretende efectuar uma comparação entre diferentes intervenções, deverá calcular-se os valores dos custos por QALY ganhos com cada intervenção. Deverão ser escolhidas as intervenções que apresentem os valores de custos por QALY ganhos mais baixos. No entanto, essa comparação pode carecer de uma análise cuidada que é feita tendo em conta determinadas doenças, como é o caso do cancro, em que os tratamentos podem gerar um decréscimo dos QALY no curto prazo, de forma a poder obter-se um ganho em QALY no longo prazo. Ao invés, também poderão existir certos tratamentos ou intervenções que provoquem melhorias no curto prazo, mas que apresentem uma série de efeitos secundários ao longo do tratamento (Ferreira, 2002).

O conceito dos QALY não especifica como é que os índices de qualidade de vida devem ser determinados. De acordo com Torrance e Feeny (1989) estes índices devem ser determinados mediante as preferências dos indivíduos e, assim, são as utilidades os índices apropriados para a determinação dos estados de saúde. De notar, que os resultados que vão ocorrer no futuro devem ser actualizados para o seu valor

equivalente no presente, isto porque, os indivíduos e a sociedade revelam preferências dependentes do tempo, situação esta que inclui os QALY ganhos no futuro. As razões para tal actualização e a respectiva taxa têm causado na comunidade científica alguma controvérsia, no entanto, todos os investigadores concordam que a actualização é apropriada e que a sua falta pode levar a que se obtenham resultados inconsistentes nas análises efectuadas. Apesar da taxa a utilizar não ser consensual, em vários países (Reino Unido, Canadá e Portugal, por exemplo) é utilizada uma taxa de actualização de 5% (Torrance e Feeny, 1989).

Segundo Torrance e Feeny (1989) existem dois pressupostos fundamentais inerentes à abordagem dos QALY. Assim, por um lado, e tendo em conta a agregação acima referida, 1 ano de vida ganho no melhor estado de saúde conta como 1.0, independentemente do indivíduo. Isto implica que os QALY sejam independentes da idade, ou seja, segundo este pressuposto um ano de vida ajustado pela qualidade num indivíduo de 30 anos é equivalente a um ano de vida ajustado pela qualidade num indivíduo de 80 anos, sendo assim um pressuposto alvo de críticas que serão referidas mais à frente. Por outro lado, outro pressuposto fundamental é que um QALY ganho é um QALY ganho, independentemente da forma como é obtido. Ou seja, um ganho em qualidade de 0.6 num indivíduo é equivalente a um ganho em qualidade de 0.3 em dois indivíduos e ainda, um ganho em qualidade de 0.6 por um ano é equivalente a um ganho em qualidade de 0.3 por dois anos.

O conceito dos QALY assume que os mesmos são uma unidade apropriada de medida para capturar o conceito da agregação da melhoria dos estados de saúde, ou seja, quantos mais QALY melhor.

A abordagem dos QALY assume que os valores obtidos através dos diferentes sistemas e instrumentos de medição são apropriados, o problema é que devido às diferenças consideráveis nos mesmos, estes podem produzir valores significativamente diferentes, levando ao pressuposto de que nem todos podem ser válidos, sendo assim necessária mais investigação para explorar os métodos mais apropriados de medição. A potencialidade da abordagem dos QALY provém da sua agilidade, pelo menos na teoria, de captar numa única medida (os QALY ganhos), a melhoria em saúde obtida pela adopção de determinado programa ou tecnologia independentemente da doença, do tipo de doente, ou do tipo de programa. Esta potencialidade permite uma ampla comparação

entre os vários tipos de tecnologias de saúde. No entanto, esta abordagem também apresenta as suas desvantagens. Assim, dentro de programas específicos, é difícil para os médicos e decisores na área da saúde, interpretar o significado prático de uma conclusão que reflecta que uma determinada alternativa terá melhor desempenho que a alternativa concorrente em tantos QALY ganhos. Mediante o exposto, Torrance e Feeny (1989) recomendam que a abordagem dos QALY seja usada em conjunto com outra medida de qualidade de vida, tal como a resultante da aplicação de instrumentos de medida específicos para determinada doença ou medidas de perfis de saúde, definindo assim, as duas abordagens a utilizar como complementares, com o objectivo de ajudar os decisores quanto à tomada de decisão de acordo com as alternativas em discussão (Torrance e Feeny, 1989).

Tendo em conta o exposto, a dissertação de mestrado efectuada combina dois instrumentos de medição da qualidade de vida, um específico da doença (HIV-QL31) e outro genérico (EQ-5D) que permite o cálculo de utilidades atribuídas aos estados de saúde e que por sua vez permite o cálculo dos QALY.

Inerentes ao conceito dos QALY estão alguns aspectos distributivos e de equidade. Assim, quando se tomam decisões quanto à distribuição de recursos em saúde, os ganhos em saúde não são a única fonte de valor social, tal como o não é a abordagem da sua maximização, isto porque, as preocupações pela justiça e pela equidade na distribuição de recursos são consideradas igualmente importantes pela sociedade. A incorporação da visão da sociedade, enquanto elemento no processo de tomada de decisão, permite auxiliar os decisores na tomada de decisão e assegurar que essas decisões são, se não as ideais, pelo menos as preferidas pela sociedade. A abordagem dos QALY aborda apenas uma parte da questão da equidade. A nível individual, a equidade é definida no modelo como, tratando igualmente cada QALY ganho pelo indivíduo, independentemente da idade, sexo, raça, ou outras características sócio-demográficas. Assim, e como refere Pinho e Veiga (2009), dependendo da interpretação do conceito de igualdade em saúde, essas ponderações pela equidade podem ser aplicadas ao algoritmo da maximização dos QALY, ou então, ser incorporadas como um parâmetro de aversão à desigualdade em função do bem-estar social, relacionadas com a saúde. Os QALY, como referido anteriormente, são uma medida de resultado em saúde, sendo no entanto, também considerada uma medida de

utilidade, já que a sua fundamentação teórica está associada à teoria da utilidade. Ao ser considerada como medida de saúde, o resultado total de um programa de saúde pode ser avaliado pela soma dos QALY individuais ganhos, enquanto que, quando é entendida como medida de utilidade, surge o problema da comparação interpessoal de utilidades, o que leva a que a utilidade seja uma medida cardinal e perfeitamente comparável entre os indivíduos quando se incorporam considerações distributivas sociais. E, para permitir a comparação interpessoal de utilidades, Torrance (1997) propôs a avaliação dos QALY numa escala intervalar entre 0 (zero) e 1 (um), em que é atribuído o valor 0 à morte e o valor 1 à saúde perfeita, ficando assim ultrapassado o problema da agregação dos QALY. Ao se definirem esses dois pontos fixos (zero e um) pressupõe-se que a diferença de utilidade entre a morte e a saúde perfeita é igual para todas as pessoas, considerando-se assim o método igualitário na área da saúde, na medida em que o valor da saúde é igual para todos os indivíduos. Sendo os QALY uma medida que combina o valor de diferentes estados de saúde com a sua duração, um QALY é, assim, equivalente a um ano de vida num estado de saúde perfeito. Em termos individuais, a avaliação custo-utilidade agrega o número de QALY ganhos pelos doentes de acordo com a regra da sua maximização para um determinado custo. Em termos sociais, para um determinado programa de saúde, o valor social de um ganho de saúde (sem ter em conta a incerteza e a preferência temporal) traduz-se segundo três factores, são eles, o ganho: em termos da esperança de vida, em termos da qualidade de vida; e o número de doentes que recebem o programa de saúde. Tendo em conta dois programas de saúde com o mesmo custo será escolhido aquele que produza um maior número de QALY. Isto, leva ao pressuposto de que a sociedade deseja, tendo em conta os recursos disponíveis, potenciar a soma dos benefícios de saúde dos doentes quando a sua participação só se manifesta na dimensão da qualidade de vida. No entanto, a sociedade não revela preferências distributivas neutras. Apesar, da eficiência ser reconhecida pela sociedade como um elemento importante, é a equidade na distribuição dos cuidados de saúde o factor considerado na tomada de decisão. Assim, e como uma distribuição equitativa dos ganhos em saúde não significa que seja a mais eficiente, quem toma as decisões enfrenta assim um conflito entre a eficiência (maximização dos QALY) e a equidade (distribuição dos QALY).

Quando a avaliação custo-utilidade é avaliada do ponto de vista da sociedade, multiplicam-se as considerações relativas à justiça na distribuição dos recursos em saúde, podendo estas resumir-se a três tipos que se relacionam: com as características dos efeitos dos tratamentos na saúde dos doentes; com as características pessoais daqueles que recebem os tratamentos; com o número de pessoas que recebem o tratamento. A abordagem dos QALY ao incorporar no seu conceito alterações no estado de saúde, reflectidas pela diferença entre a saúde pós e pré-tratamento, leva a que as informações sobre o estado de saúde antes do tratamento também constituam uma fonte de valor social. Essa preocupação pelo estado de saúde inicial é reconhecida apenas indirectamente pela avaliação custo-utilidade. Assim, se os indivíduos que se encontram mais doentes são também os que mais benefícios retiram do tratamento, então, e para iguais custos, será dada prioridade a estes doentes. No entanto, se os indivíduos mais doentes são os que geram menos ganhos de saúde, a avaliação custo-utilidade não lhes confere prioridade. Ao ser ignorado o estado de saúde inicial, admite-se conferir o mesmo grau de prioridade a indivíduos que venham a ser beneficiados com o mesmo ganho em saúde decorrente de um tratamento ou programa de saúde. No entanto, os indivíduos podem partir de estados de saúde iniciais diferentes, o que poderá também levar a estados de saúde finais igualmente diferentes. A evidência empírica mostra que os QALY ganhos pelos indivíduos mais gravemente doentes são mais valorizados pela sociedade. A sociedade parece também sensível às limitações no potencial ganho de saúde por parte de alguns doentes, isto para além da gravidade do estado de saúde. A avaliação custo-utilidade é acusada de ser discriminatória contra os doentes crónicos e/ou incapacitados. Ou seja, tendo em conta dois doentes com o mesmo “*stock*” inicial de saúde, através da avaliação custo-utilidade será dada preferência àquele que revelar maior capacidade para obter benefício do tratamento. No entanto, a evidência mostra que a sociedade não pretende discriminar os doentes de acordo com a sua “função produção”. Podem ser introduzidas em modelos de valorização numérica, as considerações pela gravidade da doença e pelo potencial ganho de saúde, através da multiplicação dos ganhos de utilidade no modelo convencional dos QALY por ponderações que reflectam a gravidade do estado de saúde inicial ou o potencial ganho de saúde por parte do doente. Para além do atrás referido, também as características pessoais dos doentes (a idade do doente, o seu papel social e a sua, eventual, influência no aparecimento da doença) devem ser consideradas nas decisões quanto à distribuição

de recursos em saúde, atribuindo ponderações pela equidade aos QALY. Assim, as ponderações pela equidade têm como objectivo corrigir desigualdades na saúde entre diferentes grupos sociais. Os QALY são acusados de ser uma medida discriminatória contra os doentes mais velhos, mas, no entanto, deve-se ter em conta que no cálculo dos QALY a idade surge apenas de forma subentendida. O elemento constituinte dos QALY é sim a esperança de vida, e por conseguinte é então feita referência à idade. Assim, e uma vez que às idades mais jovens está, na maioria das vezes, associada uma maior esperança de vida, é colocada a questão se será correcto tratar com consideração especial as faixas etárias mais jovens, como decorre da aplicação da avaliação custo-utilidade. Do ponto de vista da sociedade e tendo em conta a evidência, quando o ganho de saúde é o mesmo e a idade dos doentes é diferente, esta tende a preferir um indivíduo a outro em função somente da idade. Sintetizando, e de acordo com Pinho e Veiga (2009), são as ponderações uma forma de introduzir na análise custo-utilidade as preferências sociais pelas características pessoais dos doentes. Estas ponderações permitem que os ganhos obtidos a partir de um programa de saúde sejam, no momento da agregação, previamente ponderados em função, por exemplo, da idade ou de outros atributos pessoais.

Tendo em conta o número de pessoas que recebem determinado tratamento ou intervenção em saúde, o algoritmo dos QALY não efectua a distinção entre uma distribuição dos ganhos em saúde por muitos indivíduos ou uma distribuição que concentre os mesmos ganhos em poucos doentes. Assim, ao serem comparados programas de saúde, a avaliação custo-utilidade ignora as diferenças na distribuição de um ganho total de saúde entre os doentes. No entanto, exemplificando, pode não ter o mesmo valor social atribuir 100 QALY a 1 indivíduo ou 1 QALY a 100 indivíduos, ou ainda, 5 QALY a 20 indivíduos, ainda que o ganho total seja o mesmo. Tendo em conta a perspectiva da sociedade, esta não é indiferente perante os dois perfis distributivos, preferindo o programa de saúde que leve benefícios a mais doentes ou que reparte esses benefícios de forma mais igualitária entre a população (Pinho e Veiga, 2009).

A facilidade com que se compara directamente os custos de diferentes resultados em saúde é bastante atractiva para quem toma decisões na área da saúde. No entanto, a utilização dos QALY para este efeito apresenta diversas limitações, as quais devem ser entendidas, principalmente por aqueles que usam os QALY como ferramenta de ajuda à

tomada de decisão. Interessa então saber quais são essas limitações e quando é que se deve questionar a evidência quando baseada neste tipo de análise. Primeiramente, não se pode deixar de referir que os QALY, tal como outra unidade de medida, devem ser significativos (o seu significado deve ser entendido pelo utilizador), válidos (deve medir o que é suposto medir), fidedignos (a capacidade de obter os mesmos resultados quer pelo mesmo investigador, quer por outros) e relevantes (aplicável à população afectada pela intervenção em questão). No entanto, quando se entra em aspectos práticos, e apesar de desejável, é praticamente impossível ter a certeza que estas condições estão presentes. Assim, e tendo em conta o facto do significado dos QALY ser compreensível pelo utilizador, McGregor (2003) ao citar Russel em Gold *et al* realça o facto de que a avaliação custo-efectividade pode ser usada para avaliar intervenções para o tratamento da esquizofrenia ou para tratar as doenças cardíacas (entre outras), só que, como os resultados em saúde são tão diferentes é muito difícil capturá-los num mesmo sistema de medida e a comparação directa dos QALY criados pelas duas intervenções poderá não ser possível. No que diz respeito ao facto dos QALY serem uma medida válida e se medem aquilo que devem medir, McGregor (2003) refere que o conceito de utilidade segundo o qual os QALY se baseiam, pretende reflectir o nível de preferência para o resultado em saúde em questão, tendo como base o compromisso para com os recursos sociais (McGregor, 2003). Acontece que esta situação só é conseguida parcialmente, e tal como expresso por Nord (1999), o pressuposto da “neutralidade distributiva” que está inerente aos QALY, frequentemente viola as preocupações sociais acerca da equidade na distribuição dos recursos atribuídos aos cuidados de saúde. Exemplificando, normalmente, e da perspectiva da sociedade, esta não considera como sendo de igual valor uma unidade de saúde ganha por um indivíduo muito doente comparativamente com uma unidade de saúde ganha por um indivíduo que não esteja tão doente. Da mesma forma, um QALY ganho pela correcção da disfunção erétil não poderá ser equivalente a um QALY ganho na hemodiálise realizada por um indivíduo que de outra forma morreria por falência renal (Nord, 1999). Ignorar esta e outras diferenças que existem no valor social dos QALY pode, segundo McGregor (2003), induzir em erro de uma forma séria as decisões relativas às políticas de saúde. Outra questão pode ser colocada quanto ao facto de os QALY serem uma medida fidedigna com base na qual as decisões relativas às políticas de saúde podem ser tomadas e quanto à sua repetibilidade. Como atrás referido as utilidades podem ser medidas através de

diferentes técnicas, e, assim, os resultados podem variar de acordo com o método utilizado. Assim, a diversidade segundo a qual os índices de preferência são recolhidos, marcadamente, constrange a capacidade de comparar análises de uma forma credível, em que as medidas de efectividade sejam apresentadas em QALY. Mesmo quando os próprios investigadores utilizam iguais métodos para medir as utilidades, a repetibilidade das estimativas individuais de utilidade, quer dentro ou entre estudos, pode ser muito medíocre. Assim, e segundo McGregor (2003), a fiabilidade não pode ser assumida, especialmente quando as utilidades são medidas através de diferentes técnicas. No que diz respeito ao facto de os QALY serem uma medida relevante, que permita a aplicação do estudo à população que irá ser influenciada pela política ou intervenção/programa de saúde, McGregor (2003) refere que as estimativas das utilidades variam de acordo com quem executa essas estimativas, e o mesmo autor exemplifica a situação ao fazer referência a um estudo relativo ao princípio activo *sildenafil*, em que os homens inquiridos através da técnica do TTO, estimam, relativamente à saúde perfeita, que a perda de utilidade provocada pela impotência apresenta um valor de 0.26 (ou seja, consideram perder 26% da sua saúde perfeita pelo facto de serem impotentes), já o resultado da inquirição, através da mesma técnica, das suas mulheres, é bastante diferente, sendo 0.02. Já os médicos que tratam doentes com cancro da próstata estimam a perda de utilidade relativa à impotência em valores que variam entre 0.05 e 0.15. Daqui se retira que é difícil a unanimidade acerca do ponto de vista a utilizar quando se tomam decisões acerca de políticas de saúde. Mediante o exposto, McGregor (2003), propõe que até que seja encontrada uma medida que seja universalmente aceite como significativa, válida, fidedigna e relevante, os resultados devem ser reportados em unidades naturais, tal como os anos de vida ganhos, a redução dos valores de LDL (entre outros). Para além do referido por McGregor (2003), já outros autores, ao focarem a sua atenção na utilização dos QALY e da avaliação custo-utilidade como ajuda à tomada de decisão acerca da distribuição de recursos em saúde, referem que a utilização dos QALY pode ser problemática e especulativa (La Puma & Lawlor, 1990), visto que a avaliação custo-utilidade não permite estabelecer um consenso, a não ser que tanto os custos como as consequências (“utilidades”) sejam medidas de uma forma perfeita (Goold, 1996) e ainda que os resultados de uma avaliação custo-utilidade devem ser interpretados de uma forma cautelosa, recomendando que, por enquanto as avaliações custo-utilidade não devam ser utilizadas

para efectuar comparações directas de eficiência entre todos os tipos de serviços de cuidados de saúde (De Neeling, 2004).

No entanto, e referindo Schwappach (2002) que a maioria dos economistas da saúde concorda que as preferências da população devem desempenhar um papel importante no estabelecimento de critérios para a distribuição de recursos escassos, sendo os QALY uma medida de resultado baseada nas preferências, Williams (1996) vaticinou que os QALY, apesar de não serem uma medida perfeita, iriam desempenhar um papel significativo nesta área de investigação.

Terminando o capítulo actual, importa ainda referir a importância dos estudos de avaliação económica, particularmente os estudos farmacoeconómicos, a três níveis de actuação: a nível da Autoridade do Medicamento, a nível da assistência hospitalar e a nível dos cuidados de saúde primários.

Assim, a nível da Autoridade do Medicamento, a utilidade dos estudos farmacoeconómicos no processo de tomada de decisão, traduz-se, por um lado, na ajuda no processo de fixação do preço do novo medicamento, funcionando assim como um dado adicional. Por outro lado, são estudos chave para o processo de determinação da comparticipação dos medicamentos pelo Estado. A nível da assistência hospitalar a utilidade dos estudos farmacoeconómicos como ajuda à tomada de decisão baseia-se em três questões fundamentais: a inclusão nos formulários hospitalares das opções terapêuticas mais eficientes, o que resultará numa melhor utilização dos recursos disponíveis e num aumento da qualidade assistencial; a demonstração aos agentes decisores de como a utilização dos medicamentos mais eficientes vai permitir redistribuir melhor os recursos existentes a nível hospitalar; a incorporação nos protocolos e guias práticos dos medicamentos que apresentam uma melhor relação custo-efectividade e/ou utilidade. A nível dos cuidados de saúde primários, a utilidade deste tipo de estudos como suporte ao processo de tomada de decisão é semelhante ao que se passa em meio hospitalar, e passa pela utilização na rotina clínica dos medicamentos mais eficientes, permitindo uma distribuição mais lógica e racional dos recursos disponíveis, maximizando o benefício social dos mesmos; pela recomendação nos boletins terapêuticos de cada área de saúde, do uso dos medicamentos mais eficazes, mais seguros e com uma melhor relação custo-efectividade e/ou utilidade; e pela avaliação do medicamento de uma forma global, desde o ponto de vista económico

e não só, simplesmente, pelo custo de aquisição do medicamento, já que vai permitir racionalizar os recursos que assim poderão ser aplicados a outras áreas da saúde (Álvarez, 2001).

Parte Empírica

1. Objectivos

Podem ser definidos dois tipos de objectivos para a parte experimental:

- **Objectivo Geral**

O objectivo geral desta dissertação de mestrado é indagar quais as variáveis com mais impacto na qualidade de vida dos doentes infectados pelo VIH, através dos instrumentos atrás referidos, relacionando-as com diversas características clínicas e sócio-demográficas.

- **Objectivo Específico**

O objectivo específico desta dissertação de mestrado prende-se com a avaliação da capacidade das pontuações fornecidas por estes instrumentos, em discriminar entre os indivíduos presentes em grupos pré-definidos, grupos esses baseados e formados tendo em conta os indicadores de progressão da doença (contagem de linfócitos TCD4+ e Carga Viral).

2. Metodologia

2.1 População e Amostragem

A população alvo deste estudo é constituída por um grupo de indivíduos infectados por VIH/SIDA, seguidos na consulta de Imunodeficiência do Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra e na consulta externa de Medicina do Hospital de Abrantes do Centro Hospitalar do Médio Tejo.

No que diz respeito à dimensão da amostra, tendo em conta que não existem publicados na literatura quaisquer dados referentes às diferenças esperadas nos valores da qualidade de vida da população em estudo com a utilização dos dois questionários, não foi possível efectuar o cálculo da dimensão da amostra que é necessária para obter diferenças estatisticamente significativas nos valores de QVRS. Devido a este facto, optou-se por efectuar um estudo exploratório em que se tentou recrutar o maior número possível de indivíduos, por forma a que se atingisse um número superior a trinta para cada um dos intervalos de linfócitos TCD4+ definidos no estudo. Este valor assegura que se possa utilizar a teoria estatística para as grandes amostras. A amostra deste estudo é, assim, de 152 indivíduos. Na selecção dos indivíduos foram aplicados os seguintes critérios:

- Critérios de inclusão:
 - Indivíduos com infecção conhecida pelo VIH/SIDA;
 - Indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos;
 - Indivíduos com capacidade para ler, compreender e completar com sucesso os questionários apresentados;
 - Indivíduos em regime de terapêutica anti-retrovírica.
- Critérios de exclusão:
 - Entrega de questionários incompletos (no entanto, foram considerados quando o número de itens em falta era muito pequeno);
 - Entrega de questionários imperceptíveis.

Tipo de estudo

O estudo aqui descrito é do tipo correlacional e transversal.

2.2 Instrumentos de Medição da Qualidade de Vida

Tendo em conta a fundamentação apresentada, na presente dissertação de mestrado optou-se por combinar a utilização de dois instrumentos de medição da qualidade de vida, são eles o EQ-5D (instrumento genérico) e o HIV-QL31 (instrumento específico para a infecção pelo VIH). A utilização conjunta dos dois instrumentos deve-se ao facto do HIV-QL31 ser um instrumento que se destina a avaliar o efeito das intervenções clínicas no campo da investigação clínica e de saúde pública relacionada com a infecção pelo VIH (Leplège *et al*, 1997) sendo complementado com o questionário EQ-5D, o qual foi, particularmente, elaborado para complementar outros instrumentos de medição da qualidade de vida (Ferreira, 2002), e ainda pelo facto de medir utilidades, possibilitando o desenvolvimento do conceito dos QALY possuindo, assim, a capacidade de utilização em análises e avaliações de intervenções em saúde (Ferreira, 2003).

Adicionalmente, Torrance e Feeny (1989) recomendam que a abordagem dos QALY seja usada em conjunto com outra medida de qualidade de vida, tal como a resultante da aplicação de instrumentos de medida específicos para determinada doença ou medidas de perfis de saúde, definindo assim, as duas abordagens a utilizar como complementares, com o objectivo de ajudar os decisores quanto à tomada de decisão de acordo com as alternativas em discussão (Torrance e Feeny, 1989).

De uma forma complementar e, de acordo com o estudo efectuado por Cruz (2004), parece aconselhável a utilização em conjunto dos questionários EQ-5D e HIV-QL31, na avaliação da QVRS para subsequente incorporação nos estudos de avaliação económica de medicamentos, já que a utilização de ambos permite avaliar o impacto tanto da própria infecção pelo VIH/SIDA e suas co-morbilidades, como do tratamento farmacológico que é levado a cabo. O autor refere também a utilização conjunta dos dois questionários em situações em que seja desejável comparar a afectação de recursos em saúde de populações de indivíduos infectados pelo VIH/SIDA, sem se verificar (na população estudada) perda de informação acerca do impacto da doença e do tratamento anti-retrovírico, na QVRS (Cruz, 2004).

De forma a caracterizar a amostra em termos sócio-demográficos e clínicos, foram utilizados, em conjunto com o EQ-5D e o HIV-QL31, um questionário para recolha dos dados sócio-demográficos e outro para os dados clínicos.

Assim, passa-se de seguida a uma breve descrição destes instrumentos.

Questionário do grupo Euroqol : EQ-5D

O grupo Euroqol, que foi formado em Maio de 1987 por investigadores de vários países, ao partilharem um interesse comum pela medição da QVRS, teve como principal objectivo executar um instrumento genérico que possibilitasse a descrição e medição da QVRS, surgindo assim, o instrumento Euroqol (EQ-5D). Um dos objectivos do instrumento era o de poder originar um índice cardinal único do estado de saúde, de forma a ser utilizado como medida de resultado em saúde e assim, ser utilizado quer em avaliação económica, quer clínica. O EQ-5D foi desenvolvido de forma a apresentar um perfil multidimensional útil para várias situações, e adicionalmente, em que muitas delas será necessário um índice (tal como nas técnicas de avaliação económica designadas por análise custo-efectividade e análise custo-utilidade). Foi também desenvolvido de forma a poder ser utilizado em grandes pesquisas na população em geral, podendo o questionário ser preenchido pelo próprio indivíduo e eventualmente enviado e devolvido por correio, devendo para tal, o mesmo ser curto e simples de preencher. Ao longo de vários anos, o EQ-5D foi sofrendo alterações de acordo com as várias experiências que eram efectuadas, tendo sido, igualmente, desenvolvidas várias traduções e adaptações culturais. O EQ-5D foi, particularmente, elaborado para complementar outros instrumentos de medição da qualidade de vida (Ferreira, 2002).

Assim, na presente dissertação de mestrado utilizou-se o EQ-5D para avaliar o estado de saúde genérico dos indivíduos inquiridos e complementou-se a avaliação com um instrumento específico para os indivíduos infectados pelo VIH/SIDA, o HIV-QL31.

Nos dias que correm, o Euroqol é constituído por duas partes distintas e eventualmente complementares, em que uma delas pretende medir o estado de saúde do indivíduo (EQ-5D) e a outra parte pretende avaliar os estados de saúde definidos pelo EQ-5D, sendo estas duas partes distribuídas em versões separadas. O EQ-5D é composto por um sistema descritivo que avalia cinco dimensões da saúde: a mobilidade, os cuidados pessoais, as actividades habituais, a dor/mal-estar e a ansiedade/depressão. Cada uma das dimensões pode ser avaliada em três níveis, desde não ter problemas, passando por ter problemas moderados, até ao facto de ter problemas extremos. Após o indivíduo responder às cinco dimensões atrás descritas, é-lhe pedido que avalie qual o seu estado de saúde actual, comparativamente aos últimos 12 meses, indicando se é melhor, se é o mesmo ou se é pior. Como cada dimensão possui três categorias, é possível definir 243 estados de saúde possíveis, tendo sido acrescentados a estes mais dois estados possíveis: a morte e a inconsciência. Dado que, em cada dimensão, só pode ser escolhida uma categoria, irá obter-se um número de cinco algarismos, o qual, por sua vez, irá definir um estado de saúde que deverá estar compreendido entre 0 e 1. O EQ-5D é ainda constituído por uma escala visual analógica (EQ-5D VAS), semelhante a um termómetro, em que a base da mesma representa o pior estado de saúde imaginável e o topo representa o melhor estado de saúde imaginável. Esta parte do questionário tem como intuito a avaliação da própria saúde por parte do indivíduo que está a responder ao questionário, tendo o mesmo de marcar qual o valor que atribui ao seu estado de saúde actual. De forma a ser definido mais precisamente o estado de saúde do indivíduo, deve-se utilizar esta escala visual analógica associada às cinco dimensões atrás descritas (Oppe, Rabin e de Charro, 2008).

Qualquer um dos 243 estados de saúde possíveis de obter através da aplicação do sistema descritivo do EQ-5D, pode ser convertido num índice sumário único, através de uma fórmula que, basicamente, atribui valores (também designados por pesos ou coeficientes) a cada um dos níveis de cada dimensão. A definição desses valores ou coeficientes foi efectuada, em vários países, através da aplicação das técnicas de valorização – Escala Visual Analógica do EQ-5D (EQ-5D VAS) e Compromisso em Tempo (TTO). A maioria destas definições foi obtida através da utilização de uma

amostra representativa da população geral, tentando, ao mesmo tempo, assegurar que representam a perspectiva da sociedade (Oppe, Rabin e de Charro, 2008).

Um dos coeficientes que se utiliza para o cálculo do índice sumário único foi obtido através de uma regressão do modelo desenvolvido a partir de valores recolhidos com a técnica do TTO, no Reino Unido (Kind *et al*, 1999). Os coeficientes são os presentes na tabela seguinte:

| Dimensão Euroqol | Coeficiente | |
|-----------------------|-------------|---------|
| | Nível 2 | Nível 3 |
| Mobilidade | 0,069 | 0,314 |
| Cuidados Pessoais | 0,104 | 0,214 |
| Actividades Habituais | 0,036 | 0,094 |
| Dor/Mal-estar | 0,123 | 0,386 |
| Ansiedade/Depressão | 0,071 | 0,236 |
| Constante | 0,081 | |
| N3 | 0,269 | |

Tabela 1 – Coeficientes Euroqol (EQ-5D) [Adaptado de Kind *et al*, 1999]

Assim, os índices dos estados de saúde podem ser calculados através da subtracção do coeficiente apropriado (segundo a tabela 1) a 1, o valor atribuído à saúde perfeita (ou seja, o estado de saúde 11111) (Oppe, Rabin e de Charro, 2008). O valor designado por “Constante” deve ser utilizado desde que exista algum problema de saúde (i.e. alguma dimensão com valor diferente de 1) e o valor “N3” deve ser utilizado desde que pelo menos uma dimensão seja de nível 3. O valor de cada dimensão é escolhido com base no nível assinalado pelos doentes em cada dimensão (Ferreira, 2002).

Adaptando o exemplo fornecido por Kind *et al* (1999), poderá verificar-se a facilidade com que se calculam estes índices:

Considerando o estado de saúde 11223, temos então que o valor estimado para o estado de saúde é:

| | |
|--|---------|
| Saúde Perfeita | 1,000 |
| Constante (utilizado para qualquer estado de saúde diferente de 11111) | - 0,081 |
| Mobilidade (nível 1) | - 0 |
| Cuidados Pessoais (nível 1) | - 0 |
| Actividades habituais (nível 2) | - 0,036 |
| Dor/Mal-estar (nível 2) | - 0,123 |
| Ansiedade/Depressão (nível 3) | - 0,236 |
| N3 (utilizado desde que pelo menos uma das dimensões seja de nível 3) | - 0,269 |
| Valor estimado para o estado de saúde | = 0.255 |

O EQ-5D é, assim, um instrumento de medição genérico que, ao fornecer dados no formato acima exemplificado, de forma a permitir o cálculo dos QALY, é útil em avaliações custo-utilidade. O EQ-5D é passível de ser utilizado em várias situações, com vários objectivos, como: descrever e avaliar o estado de saúde do próprio indivíduo, através do sistema descritivo das cinco dimensões; comparar grupos de referência ou obter a evolução da saúde dos doentes ao longo do tempo, através do EQ-5D VAS; avaliar qualquer estado de saúde através das preferências obtidas para uma determinada população, efectuando-se posteriormente comparações similares; e, analisar a informação descritiva e/ou da valorização dos estados de saúde de acordo com as características sócio-demográficas dos inquiridos (Delate e Coons, 2001; Ferreira, 2002).

O instrumento HIV Disease Quality of Life 31 item instrument (HIV-QL31)

Leplège liderou o grupo de investigadores que realizou o projecto de desenvolvimento de um instrumento de medição da qualidade de vida com base no ponto de vista de indivíduos infectados pelo VIH. Tal necessidade deve-se ao facto de, até à data do mesmo, nenhum questionário dos que são, normalmente, utilizados para avaliar o impacto da infecção pelo VIH, ter sido especificamente desenvolvido através da análise das preocupações dos indivíduos infectados pelo VIH. Mais recentemente também Bucciardini *et al* (2006) consideraram o envolvimento directo dos doentes infectados pelo VIH como um aspecto crucial ao desenvolverem um novo instrumento específico para o VIH/SIDA, o ISSQoL (Bucciardini *et al*, 2006). Outro factor foi o facto de todos os instrumentos disponíveis até à altura serem provenientes dos Estados Unidos, não estando disponíveis na Europa. Estas razões levaram Leplège e os seus colaboradores a desenvolverem um instrumento novo e específico para avaliar a qualidade de vida de doentes infectados pelo VIH. Este instrumento pretende ser específico para com os problemas enfrentados pelos indivíduos infectados pelo VIH. Foi desenvolvido para quantificar o impacto global da doença e do tratamento, do ponto de vista dos indivíduos infectados pelo VIH. Uma vez que esta medida é acerca de um único conceito, antecipadamente é considerada unidimensional. Neste aspecto, pensa-se que seja diferente dos componentes físicos e mentais existentes noutras medidas do estado de saúde multidimensionais, tal como o SF-36. Particularmente, este instrumento destina-se a avaliar o efeito das intervenções clínicas no campo da investigação clínica e

de saúde pública relacionada com a infecção pelo VIH. Os autores previram que as melhores áreas de investigação irão surgir na sequência da observação do comportamento do instrumento em diversas situações de referência, tal como a sensibilidade para alterações a nível clínico. Tendo em conta a população alvo, não existem *a priori* limitações no que diz respeito a indivíduos que apresentem poucos ou nenhuns sintomas da doença. Assim, foram envolvidos doentes em todos os estados da doença.

Para o desenvolvimento deste novo instrumento os autores seguiram a metodologia clássica usada para o desenvolvimento do instrumento Sickness Impact Profile (SIP). Esta metodologia incluiu uma reunião inicial com peritos, entrevistas qualitativas aos doentes, análise de conteúdo dessas entrevistas, elaboração de uma lista inicial de questões candidatas, administração dessas questões a uma amostra de indivíduos infectados pelo VIH, análise dos dados, selecção psicométrica e conceptual das questões para efectuar o questionário, re-análise da base de dados para obter uma caracterização psicométrica preliminar do questionário e administração do questionário reduzido a outra amostra de indivíduos por forma a avaliar até que ponto ele é aceitável. Assim, e primeiramente, os autores efectuaram uma pesquisa bibliográfica com vista a estudar os instrumentos já utilizados na infecção pelo VIH. Depois, peritos na área do VIH e membros de associações de doentes foram entrevistados para avaliar até que ponto era oportuno o desenvolvimento de um novo instrumento para avaliação da qualidade de vida destes doentes. Depois destas fases, foi estabelecida uma metodologia para o desenho e construção deste novo instrumento. Inicialmente, foram realizadas 20 entrevistas a doentes infectados pelo VIH. Da análise dessas entrevistas saltaram à vista várias preocupações reveladas pelos indivíduos entrevistados, as quais se referiam a aspectos psicológicos (sentimento de bem-estar geral, depressão, enfrentar o futuro e sentimento de bem estar com os filhos), aspectos de relacionamento (comunicação, amor e vida sexual), aspectos relacionados com a infecção (obsessão pela doença, negação perante a doença e reorganização mental), aspectos relacionados com as actividades (vida social – independência, lazer e vida profissional; e actividades diárias), aspectos somáticos (sono, locomoção, fadiga e dieta) e aspectos relativos ao impacto do tratamento e dos cuidados (condições de vida – ter casa e condições financeiras). Da análise destas 20 entrevistas, foram geradas 118 questões candidatas. Estas questões foram submetidas a uma amostra de 102 doentes e finalmente foram

obtidas uma série de 31 questões, pela interpretação dos resultados obtidos através de avaliação psicométrica clássica e também através de outros métodos (teoria de resposta ao item e modelo de Rasch). Surgiu assim o instrumento: “HIV Disease Quality of Life 31 item instrument (HIV-QL31)”.

Tendo em conta a avaliação psicométrica, a baixa taxa de falta de resposta demonstrou que o questionário era aceitável. A fiabilidade, avaliada através do coeficiente α de Cronbach (0.93) para os 31 itens do questionário, sugere uma boa homogeneidade da escala, também pelo grande número de itens. Pela análise da curva obtida através do cálculo faseado do coeficiente α de Cronbach, os autores sugerem que é possível elaborar uma escala igualmente fiável, com um número mais reduzido de itens. Através da análise do modelo de Rasch, foi confirmada a unidimensionalidade dos itens retidos. Os autores relatam ainda que o instrumento HIV-QL31 tem uma boa capacidade discriminatória no que diz respeito à severidade da doença. E ainda que a resposta à mudança não foi avaliada, já que não possuíam dados longitudinais. Em conclusão, os autores revelam que o HIV-QL31 poderá ser, certamente, melhorado, mas poderá ser utilizado tal como foi elaborado, permitindo recolher informação útil e relevante e enfatizam o facto de o questionário dever ser seriamente considerado quando se pretender avaliar o impacto da doença e do tratamento em doentes infectados pelo VIH (Leplège *et al*, 1997).

Questionário de dados sócio-demográficos e clínicos:

Com vista à caracterização da amostra em termos sócio-demográficos, os indivíduos que participaram no estudo foram inquiridos acerca da sua idade, sexo, estado civil, habilitações literárias, situação laboral e rendimento mensal líquido.

No que diz respeito à caracterização clínica foram recolhidos dados acerca da contagem de linfócitos TCD4+ e da carga viral (correspondendo às últimas análises efectuadas), da terapêutica anti-retrovírica (a que o indivíduo se encontrava a tomar), do período de conhecimento da doença e do período em terapêutica anti-retrovírica e ainda da classificação CDC.

2.3 Procedimentos

Após a obtenção das autorizações por parte dos respectivos Conselhos de Administração e Comissão de Ética para efectuar a recolha de dados (ver em anexo), foram recrutados, para aplicação dos questionários os doentes inscritos na Consulta de Imunodeficiência do Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra e os doentes inscritos na Consulta de Medicina da Unidade de Abrantes do Centro Hospitalar do Médio Tejo, que se apresentaram na referida consulta no período compreendido entre Maio de 2009 e Janeiro de 2010, de uma forma aleatória.

Foram aplicados conjuntamente, o questionário específico para a infecção pelo VIH/SIDA – HIV-QL31, o questionário genérico EQ-5D, e ainda os questionários de recolha de dados sócio-demográficos e de dados clínicos (ver questionários em anexo).

O método de aplicação dos questionários consistiu na entrega dos mesmos aos doentes com infecção VIH/SIDA, que os completaram e entregaram no próprio dia. Não foram efectuadas quaisquer entrevistas para preenchimento do questionário, no entanto, e sempre que necessário, foram esclarecidas algumas dúvidas que surgiam durante o seu preenchimento. Os vários questionários foram agrafados num só, de forma a facilitar o seu preenchimento.

Foi efectuada uma breve explicação acerca do âmbito e dos objectivos do estudo, nomeadamente nas questões relacionadas com a QVRS e com a terapêutica anti-retrovírica.

A todos os doentes incluídos no estudo foi solicitada a sua concordância em participar no preenchimento dos questionários de avaliação da QVRS, salientando o anonimato e confidencialidade do mesmo.

Os questionários foram preenchidos pelos doentes antes da consulta médica e entregues pelos mesmos ao seu médico assistente no próprio dia do preenchimento, sendo posteriormente recolhidos pelo autor.

Os dados sócio-demográficos foram preenchidos pelo próprio doente, juntamente com os questionários de qualidade de vida e para a recolha de dados clínicos foi solicitada a colaboração da equipa médica que assiste estes doentes, com vista ao seu preenchimento.

A contagem de linfócitos TCD4+ e a carga viral de cada indivíduo do estudo foi recolhida a partir do seu processo clínico, correspondendo às últimas análises efectuadas.

De forma a representar a severidade da doença, foram criadas duas variáveis:

(1) Categorias de Linfócitos TCD4+ (tendo como base as definidas por Hubben *et al*, 2007):

- i. < 50 cél/ μ l;
- ii. 51 – 200 cél/ μ l;
- iii. 201 – 350 cél/ μ l;
- iv. 351 – 500 cél/ μ l;
- v. > 501 cél/ μ l;

(2) Categorias de Carga Viral (tendo como base as definidas por Mathews e May, 2007):

- i. < 1000 cópias/ml;
- ii. \geq 1000 cópias/ml.

Estas variáveis foram utilizadas para examinar a capacidade discriminatória das pontuações fornecidas pelos instrumentos de medição da qualidade de vida utilizados nesta investigação. De notar que, para examinar essa capacidade discriminatória, cada categoria apresentada deve preencher o requisito de, no mínimo, incluir 30 indivíduos da amostra em estudo (requisito este que será devidamente explorado em “Resultados”).

Hipóteses a testar

Através da realização deste estudo procurou testar-se as seguintes hipóteses:

H1: O estado de saúde dos indivíduos com VIH é dependente das variáveis sócio-demográficas e clínicas.

H2: O estado de saúde dos indivíduos com VIH é dependente da carga viral e da contagem de linfócitos TCD4+.

2.4 Análise Estatística

Os dados foram introduzidos e trabalhados recorrendo ao programa informático SPSS v16.0 para o Windows. As estatísticas utilizadas são as descritas de seguida:

Estatística Descritiva:

- Caracterização sócio-demográfica da amostra;
- Caracterização clínica, laboratorial e farmacoterapêutica da amostra;
- Caracterização da QVRS proveniente dos questionários EQ-5D e HIV-QL31;

Estatística Analítica:

- Avaliação da normalidade das variáveis Índice de Saúde do EQ-5D, Escala Visual Analógica do EQ-5D e Dimensões do HIV-QL31, através do teste de *Kolmogorov-Smirnov*;
- Utilização do teste T e ANOVA para comparação de médias em dois ou mais grupos de variáveis, respectivamente, que respeitam os critérios de normalidade;
- Utilização do teste Mann-Whitney e Kruskal-Wallis para comparação de um ou mais grupos de variáveis independentes, respectivamente, que não verificam a normalidade ou a homogeneidade das variâncias;
- As diferenças estatísticas com um valor de $p < 0.05$ são consideradas significativas.

3. Resultados

Procede-se, de seguida, à apresentação do relatório dos resultados encontrados. Começa-se pela caracterização da amostra em termos sócio-demográficos e clínicos, seguindo-se a sua caracterização em termos de qualidade de vida, finalizando com a apresentação da significância quer das variáveis sócio-demográficos e clínicos, quer da carga viral e contagem de linfócitos TCD4+.

Com o objectivo de caracterizar a amostra deste estudo, recorreu-se a uma análise de frequências para as variáveis categoriais, e a uma análise estatística descritiva para as variáveis numéricas.

3.1. Caracterização das variáveis sócio-demográficas e clínicas

Neste ponto são apresentados os resultados obtidos para as variáveis sócio-demográficas e clínicas.

Características Sócio-Demográficas:

Analisando os resultados obtidos para as várias variáveis sócio-demográficas (ver tabela 2) verifica-se que, de acordo com a variável sexo, a amostra é constituída por 102 indivíduos do sexo masculino e por 50 indivíduos do sexo feminino. Quanto ao estado civil, 67 indivíduos indicaram ser solteiros, 47 casados, 6 viúvos e 31 divorciados. No que diz respeito às habilitações literárias, cerca de metade dos indivíduos possui o ensino secundário (47,4%) e somente 15,7% dos indivíduos possui formação superior (bacharelato, licenciatura e mestrado). Quanto à situação laboral, metade da amostra encontra-se empregada, enquanto a outra metade se encontra desempregada (27,6%) e reformada (22,4%). No que se refere ao rendimento mensal 48,6% dos indivíduos revela receber um rendimento igual ou inferior a 450€ e somente 6,2% indica auferir um rendimento superior a 1350€ mensais. No que diz respeito à idade (n=152) a amostra deste estudo apresenta uma média de idades de 42,25 anos (intervalo [24 – 75 anos]), sendo o grupo etário mais representativo o correspondente ao intervalo dos 35 – 44 anos (44,1%), como se pode verificar pelo gráfico 3.

| Característica | Nº. (%) de Indivíduos | n |
|--------------------------------|-----------------------|-----|
| Sexo | | 152 |
| Masculino | 102 (67,1) | |
| Feminino | 50 (32,9) | |
| Estado Civil | | 151 |
| Solteiro (a) | 67 (44,4) | |
| Casado (a) | 47 (31,1) | |
| Viúvo (a) | 6 (4,0) | |
| Divorciado (a) | 31 (20,5) | |
| Habilitações Literárias | | 152 |
| Ensino Primário | 27 (17,8) | |
| Ensino Básico | 29 (19,1) | |
| Ensino Secundário | 72 (47,4) | |
| Bacharelato | 6 (3,9) | |
| Licenciatura | 14 (9,2) | |
| Mestrado | 4 (2,6) | |
| Situação Laboral | | 152 |
| Empregado | 76 (50,0) | |
| Desempregado | 42 (27,6) | |
| Reformado | 34 (22,4) | |
| Rendimento Mensal | | 146 |
| < ou = 450€ | 71 (48,6) | |
| 451€ a 900€ | 44 (30,1) | |
| 901€ a 1350€ | 22 (15,1) | |
| > a 1350€ | 9 (6,2) | |

Tabela 2 – Características Sócio-Demográficas da amostra em estudo.

Distribuição da Amostra por Grupo Etário

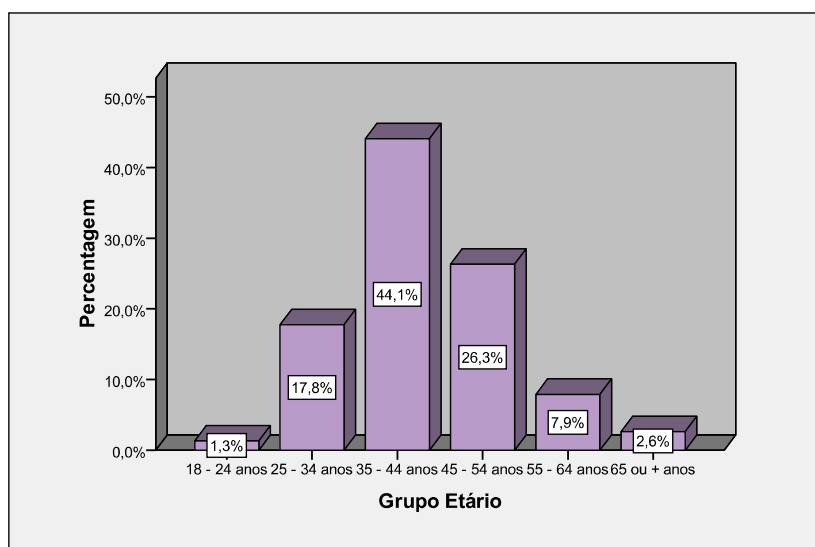


Gráfico 3 – Distribuição da Amostra por Grupo Etário

Características Clínicas e Laboratoriais:

Em termos clínicos, a amostra em estudo apresenta (ver tabela 3) uma média de contagem de linfócitos TCD4⁺ de 448,1 células/ μ l, e uma carga viral média de $1,17 \times 10^4$ cópias/ml. Em termos do período de conhecimento da doença, a média ronda os 7 anos e, no que diz respeito ao período em TARV, a média é ligeiramente superior a 5 anos (5,36 anos).

| Variável | Média | Desvio Padrão | Moda | Mínimo | Máximo | n |
|---|---------|---------------|------|--------|--------|-----|
| Contagem de Linfócitos TCD4 ⁺ (células/ μ l) | 448,1 | 291,83 | 800 | 26 | 1566 | 152 |
| Carga viral (cópias/ml) | 11664,4 | 60486,87 | 40 | 20 | 500000 | 152 |
| Período de conhecimento da doença (anos) | 7,04 | 4,75 | 7,0 | 0,17 | 23,0 | 152 |
| Periodo em TARV (anos) | 5,36 | 3,99 | 6,0 | 0,08 | 20,0 | 152 |

Tabela 3 – Características Clínicas e Laboratoriais da Amostra

No que diz respeito à TARV, verificou-se que, na amostra em estudo, existe uma combinação bastante diversificada de fármacos (36 esquemas terapêuticos diferentes), sendo os esquemas terapêuticos mais utilizados os que combinam Emtricitabina/Tenofovir + Efavirenz (16,4%), Lamivudina/Zidovudina + Lopinavir/Ritonavir (11,2%) e Lamivudina/Zidovudina + Efavirenz (7,9%) (ver tabela em Anexo).

Para além dos dados acima mencionados, foram também recolhidos os referentes à classificação clínica, recorrendo-se para tal à recomendada pelo CDC. Assim, na amostra em estudo (n=152), 68,8% dos indivíduos encontram-se classificados na categoria A, sendo que 15,1% estão na categoria A1, 33,6% na A2 e 15,1% na A3. De referir ainda a classificação de 14,5% dos indivíduos na categoria C3.

Distribuição da Amostra por Classificação CDC

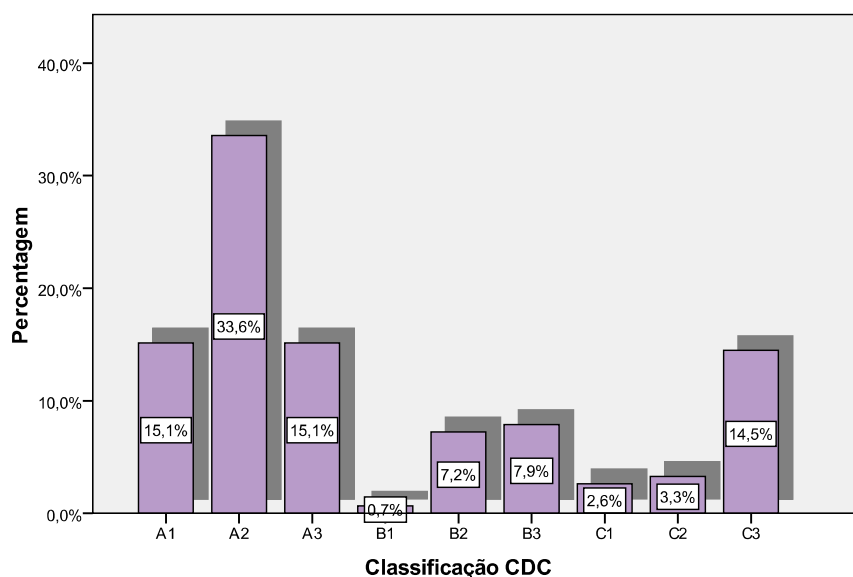


Gráfico 4 – Distribuição da Amostra por Classificação CDC

Para além das variáveis apresentadas, e com o intuito de cumprir os objectivos propostos, foram criadas outras duas, tal como referido anteriormente na metodologia.

Assim, a distribuição é a apresentada na tabela 4.

Tendo em conta a variável “**Categorias TCD4⁺**”, verifica-se que as duas primeiras categorias [≤ 50] e [51 – 200] não são passíveis de cumprir o requisito anteriormente referido na metodologia. Assim sendo, para dar cumprimento ao mesmo, optou-se por agregar as duas categorias numa só, designando-se a nova categoria por [≤ 200], sendo a distribuição a apresentada na variável “**Categorias_2 TCD4⁺**”, a qual será utilizada para examinar a capacidade discriminatória proposta nos objectivos.

No que diz respeito à variável “carga viral” e para além da distribuição apresentada para as categorias definidas por Mathews e May (2007), importa verificar qual a distribuição da amostra segundo a carga viral ser detectável ou não, já que um dos objectivos da terapêutica anti-retrovírica é tornar a carga viral indetectável. Assim, a tabela seguinte mostra que dos 152 indivíduos estudados, 90 apresentam uma carga viral inferior ou igual a 50 cópias/mL.

| Variável | Nº. (%) de Indivíduos | n |
|--|-----------------------|-----|
| Categorias TCD4⁺ | | 152 |
| [≤ 50] | 6 (3,9) | |
| [51 - 200] | 25 (16,4) | |
| [201 - 350] | 36 (23,7) | |
| [351 - 500] | 33 (21,7) | |
| [≥ 501] | 52 (34,2) | |
| Categorias_2 TCD4⁺ | | 152 |
| [≤ 200] | 31 (20,4) | |
| [201 - 350] | 36 (23,7) | |
| [351 - 500] | 33 (21,7) | |
| [≥ 501] | 52 (34,2) | |
| Carga Viral (Mathews e May, 2007) | | 152 |
| < 1000 Cópias/mL | 112 (73,7) | |
| ≥ 1000 Cópias/mL | 40 (26,3) | |
| Carga Viral | | 152 |
| ≤ 50 Cópias/mL (CV indetectável) | 90 (59,2) | |
| > 50 Cópias/mL (CV detectável) | 62 (40,8) | |

Tabela 4 – Distribuição da amostra pelas categorias TCD4⁺ e carga viral

3.2. Caracterização da qualidade de vida

Neste ponto, caracteriza-se a qualidade de vida da amostra, através da análise dos questionários EQ-5D e HIV-QL31.

Questionário EQ-5D

Relativamente ao questionário EQ-5D, e nos indivíduos em estudo, a média do índice de saúde (n=152) é de $0,768 \pm 0,268$, com um intervalo de [-0,261 – 1] e uma moda de 1. No que diz respeito à escala visual analógica, o valor médio (n=151) é de $71,7 \pm 16,4$, com um intervalo de [35,0 – 100] e uma moda de 70,0.

Analisando o índice de saúde do EQ-5D, este revela que 34,9% (n=53) dos indivíduos inquiridos indica que não possui qualquer problema de saúde. Adicionalmente, analisando a escala visual analógica do mesmo questionário verifica-se que 4,6% (n=7) dos inquiridos classificaram o seu estado de saúde como o melhor estado de saúde imaginável, ou seja, 100.

| Estatísticas | EQ-5D - Índice de Saúde (n=152)* | Escala Visual Analógica (n=151) |
|---------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Média | 0,768 | 71,7 |
| Mediana | 0,848 | 70,0 |
| Moda | 1,0 | 70,0 |
| Desvio Padrão | 0,268 | 16,4 |
| Variância | 0,072 | 267,9 |
| Mínimo | - 0,261 | 35,0 |
| Máximo | 1,0 | 100,0 |

*Valores obtidos através da aplicação do coeficiente apresentado por Kind *et al*, 1999.

Tabela 5 – Estatísticas Descritivas do Questionário EQ-5D

De seguida é apresentada, sob a forma de gráfico, a distribuição correspondente aos valores da escala visual analógica, o mesmo apresenta a representação da curva normal, sendo a normalidade avaliada através do teste de *Kolmogorov-Smirnov*.

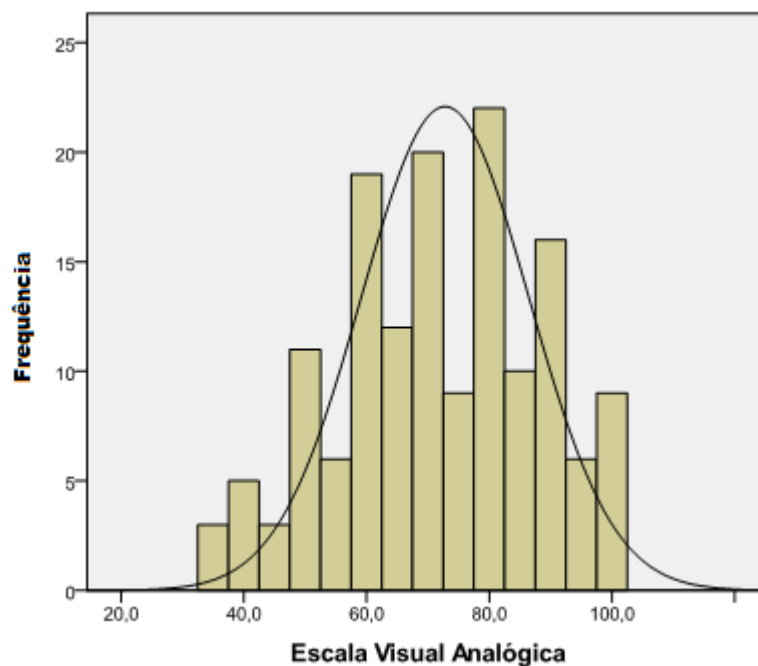


Gráfico 5 – Distribuição dos valores da escala visual analógica, com curva normal.

Pela análise do teste de *Kolmogorov-Smirnov* para a variável correspondente à escala visual analógica, e tendo em conta o valor de significância, pode-se dizer que esse valor é suficientemente elevado para se assumir a normalidade ($Z=1,089$; $p=0,186$). Assim, pode-se dizer que a variável segue a distribuição normal.

A mesma representação gráfica e teste de *Kolmogorov-Smirnov* são, de seguida, apresentados para a variável correspondente ao Índice de Saúde do EQ-5D.

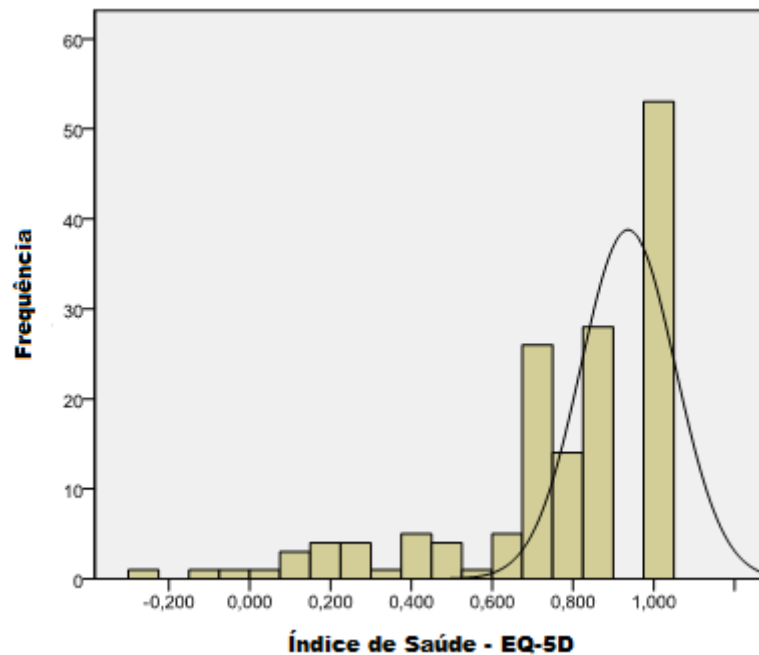


Gráfico 6 – Distribuição dos valores do índice de saúde do EQ-5D, com curva normal.

Pela análise do teste de *Kolmogorov-Smirnov* para a variável correspondente ao índice de saúde do EQ-5D, e tendo em conta o valor de significância, pode-se dizer que esse valor não é suficientemente elevado para se assumir a normalidade ($Z=2,538;p=0,0$). Assim, pode-se dizer que a variável não segue a distribuição normal.

O gráfico seguinte, agrupa a distribuição relativa aos valores da escala visual analógica e do índice de saúde do EQ-5D. Pela análise do mesmo verifica-se uma tendência para se registarem valores inferiores da escala visual analógica relativamente ao índice de saúde do EQ-5D. Tal facto foi já, anteriormente, reportado num estudo realizado em Portugal, em que se verificaram valores mais baixos na escala visual analógica, relativamente às pontuações do índice de saúde do EQ-5D e do SF-6D (Ferreira, Ferreira e Pereira, 2008).

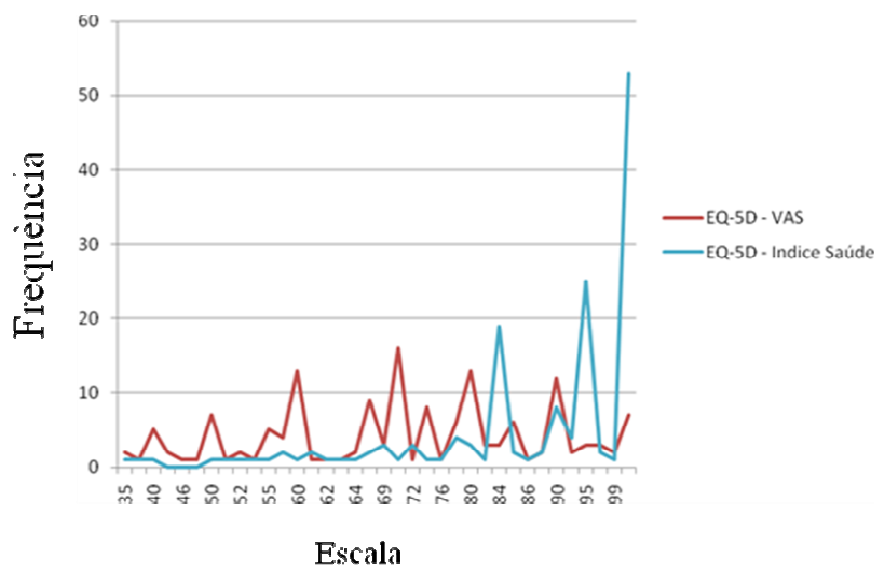


Gráfico 7 – Distribuição da escala visual analógica e índice de saúde do EQ-5D.

De seguida, é apresentada a distribuição relativa aos itens das 5 dimensões do questionário, assim como a relativa à alteração do estado de saúde.

| Dimensão | Nº. (%) de Indivíduos | n |
|---|------------------------------|----------|
| Mobilidade | | 152 |
| Não tenho problemas em andar | 129 (84,9) | |
| Tenho alguns problemas em andar | 20 (13,2) | |
| Tenho de estar na cama | 3 (2,0) | |
| Cuidados Pessoais | | 152 |
| Não tenho problemas em cuidar de mim | 141 (92,8) | |
| Tenho alguns problemas a lavar-me ou vestir-me | 10 (6,6) | |
| Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho/a | 1 (0,7) | |
| Actividades Habituais | | 152 |
| Não tenho problemas em desempenhar as minhas actividades habituais | 122 (80,3) | |
| Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas actividades habituais | 26 (17,1) | |
| Sou incapaz de desempenhar as minhas actividades habituais | 4 (2,6) | |
| Dor/Mal Estar | | 152 |
| Não tenho dores ou mal estar | 94 (61,8) | |
| Tenho dores ou mal estar moderados | 53 (34,9) | |
| Tenho dores ou mal estar extremos | 5 (3,3) | |

| Dimensão | Nº. (%) de Indivíduos | n |
|--|------------------------------|----------|
| Ansiedade/Depressão | | 152 |
| Não estou ansioso(a) ou deprimido(a) | 70 (46,1) | |
| Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a) | 69 (45,4) | |
| Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a) | 13 (8,6) | |
| Alteração do Estado de Saúde | | 152 |
| Melhor | 56 (36,8) | |
| O mesmo | 73 (48,0) | |
| Pior | 23 (15,1) | |

Tabela 6 – Distribuição da amostra pelas dimensões do questionário EQ-5D

Analisando a tabela verifica-se que, no que diz respeito às dimensões “mobilidade”, “cuidados pessoais” e “actividades habituais”, a maioria das pessoas revela não possuir problemas, 84,9%, 92,8% e 80,3%, respectivamente. Quanto à dimensão “dor/mal estar” ainda se verifica uma grande percentagem de indivíduos que revela não ter dores ou mal estar (61,8%), no entanto 34,9% revelam ter dores ou mal estar moderados. Já no que diz respeito à dimensão “ansiedade/depressão”, 46,1% dos indivíduos revela não estar ansioso ou deprimido e 45,4% revelam estar moderadamente nessa condição.

Questionário HIV-QL31

No que diz respeito ao questionário HIV-QL31, foi efectuada uma análise factorial de forma a identificar as várias dimensões. Através dessa análise foram identificados três componentes, os quais estão assinalados na tabela seguinte.

| Pergunta | Componente | | |
|----------|------------|-------|-------|
| | 1 | 2 | 3 |
| P15 | ,748 | ,248 | ,249 |
| P12 | ,716 | ,081 | ,385 |
| P2 | ,700 | ,133 | ,107 |
| P16 | ,672 | ,160 | ,044 |
| P8 | ,651 | ,034 | ,338 |
| P5 | ,648 | ,178 | -,117 |
| P6 | ,633 | ,399 | -,005 |
| P19 | ,615 | ,471 | ,004 |
| P1 | ,613 | ,181 | ,161 |
| P11 | ,613 | ,016 | ,363 |
| P13 | ,603 | ,297 | ,312 |
| P7 | ,583 | ,172 | -,074 |
| P9 | ,560 | ,280 | ,203 |
| P17 | ,486 | ,445 | -,099 |
| P3 | ,476 | ,246 | ,065 |
| P14 | ,360 | ,321 | ,173 |
| P23 | ,215 | ,751 | -,022 |
| P20 | -,037 | ,691 | ,457 |
| P18 | ,409 | ,621 | ,003 |
| P22 | ,225 | ,612 | -,024 |
| P21 | ,076 | ,588 | ,524 |
| P10 | ,021 | -,026 | ,708 |
| P4 | ,288 | ,070 | ,647 |

Tabela 7 – Análise factorial do questionário HIV-QL31

Através da análise da tabela 7, definiram-se 3 dimensões, as quais foram designadas de “interacção social”, “impacto sexual” e “ impacto genérico na saúde”, agrupando as seguintes questões:

| Dimensão | Questões |
|----------------------------------|---|
| Impacto genérico na saúde | 15, 12, 2, 16, 8, 5, 6, 19, 1, 11, 13, 7, 9, 17, 3 e 14 |
| Impacto sexual | 23, 20, 18, 22 e 21 |
| Interacção social | 10 e 4 |

Tabela 8 – Dimensões do HIV-QL31 e respectivas questões.

Após a determinação das três dimensões definidas pelo questionário em avaliação, procedeu-se à análise estatística dessas mesmas dimensões.

| Estatísticas | | | |
|---------------------|-------------------|-------------------|--------------------------|
| | Sexual (n=152) | Social (n=152) | Impacto Saúde (n=152) |
| Média | 3,56 | 3,89 | 4,16 |
| Desvio padrão | 0,922 | 1,177 | 0,641 |
| Mínimo | 1,00 | 1,00 | 2,31 |
| Máximo | 5,00 | 5,00 | 5,00 |

Tabela 9 – Estatísticas das dimensões do HIV-QL31

De seguida é apresentada, sob a forma de gráfico, a distribuição correspondente às variáveis “sexual”, “social” e “impacto saúde”, os mesmos apresentam a representação da curva normal, sendo a normalidade avaliada através do teste de *Kolmogorov-Smirnov*.

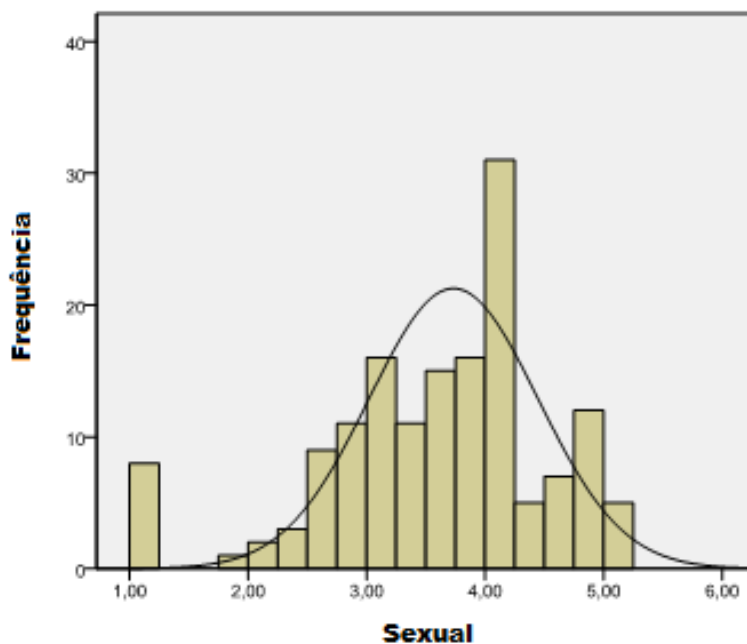


Gráfico 8 – Distribuição da variável “sexual”, com curva normal.

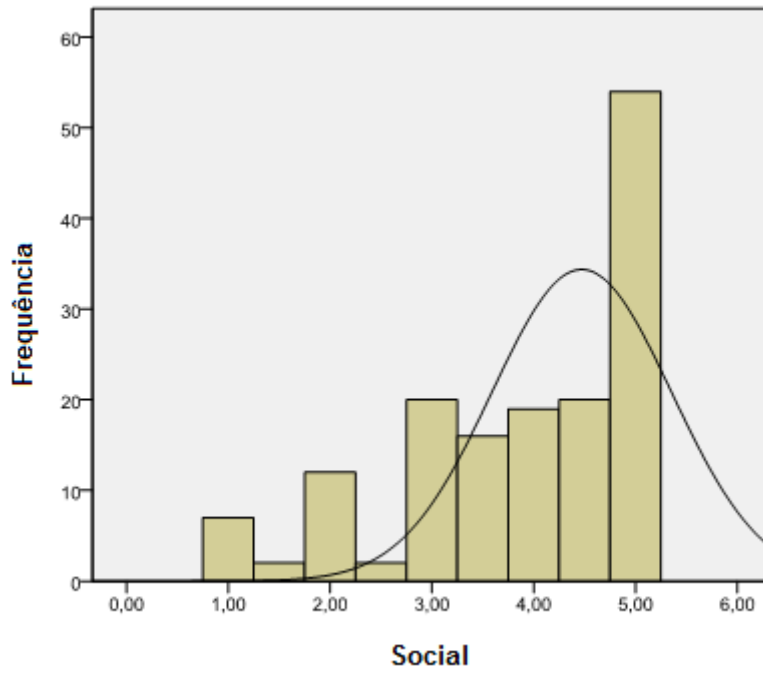


Gráfico 9 – Distribuição da variável “social”, com curva normal.

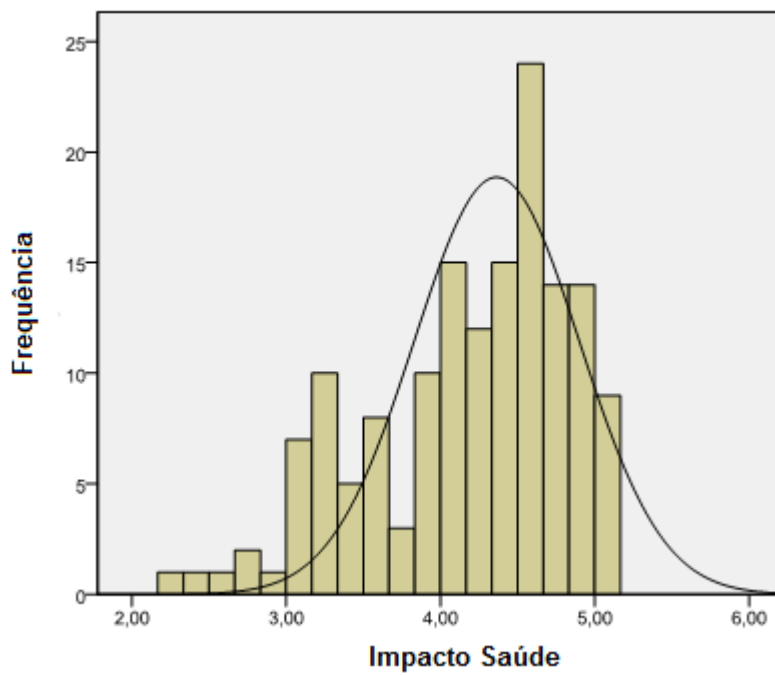


Gráfico 10 – Distribuição da variável “impacto saúde”, com curva normal.

Pela análise do teste de *Kolmogorov-Smirnov* para as variáveis apresentadas e tendo em conta o valor de significância, pode-se dizer que, para as variáveis “social” ($Z=2,284;p=0,0$) e “impacto saúde” ($Z=1,551;p=0,016$), esse valor não é suficientemente elevado para se assumir a normalidade ($p<0,05$) podendo-se assim dizer que as variáveis não seguem a distribuição normal. Quanto à variável “sexual” ($Z=1,340;p=0,055$), tendo em conta que $p>0,05$, pode-se assumir que a mesma segue a distribuição normal.

3.3. Significância das variáveis sócio-demográficas e clínicas

De seguida, irá proceder-se à análise das associações entre as pontuações fornecidas pelos questionários utilizados e as variáveis sócio-demográficas e clínicas, respondendo à hipótese H1, anteriormente definida.

Assim, tendo em conta as características sócio-demográficas, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ($p<0,05$) na variável grupo etário pela dimensão social do HIV-QL31, na variável sexo pelas dimensões sexual e impacto na saúde do HIV-QL31 e ainda pelo índice de saúde e VAS do EQ-5D, na variável estado civil pela dimensão sexual do HIV-QL31 e pelo índice de saúde do EQ-5D, e na variável habilitações literárias pelas dimensões social e sexual do HIV-QL31. Foram ainda encontradas diferenças estatisticamente significativas nas variáveis situação laboral e rendimento mensal por todas as dimensões do HIV-QL31 e índice de saúde e VAS do EQ-5D.

| | Grupo Etário | Sexo | Estado Civil | Habilitações Literárias | Situação Laboral | Rendimento Mensal |
|---------------------------------|---------------------|------------------|---------------------|--------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| EQ-5D - VAS | NS [¥] | $p<0,05^*$ | NS [¥] | NS [¥] | $p<0,05^¥$ | $p<0,05^¥$ |
| EQ-5D – Índice de Saúde | NS ^θ | $p<0,05^{**}$ | $p<0,05^θ$ | NS ^θ | $p<0,05^θ$ | $p<0,05^θ$ |
| HIV-QL31 - Social | $p<0,05^θ$ | NS ^{**} | NS ^θ | $p<0,05^θ$ | $p<0,05^θ$ | $p<0,05^θ$ |
| HIV-QL31 - Sexual | NS [¥] | $p<0,05^*$ | $p<0,05^¥$ | $p<0,05^¥$ | $p<0,05^¥$ | $p<0,05^¥$ |
| HIV-QL31 – Impacto Saúde | NS ^θ | $p<0,05^{**}$ | NS ^θ | NS ^θ | $p<0,05^θ$ | $p<0,05^θ$ |

* - Teste T de Student

** - Teste de Mann-Whitney

¥ - Análise ANOVA

θ – Teste de Kruskal Wallis

NS – Não Significativo

Tabela 10 – Análise das características sócio-demográficas

No que diz respeito às características clínicas, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas variáveis período de conhecimento da doença e período em TARV. Já para a variável classificação CDC foram encontradas diferenças estatisticamente significativas pelas dimensões sexual e impacto saúde do HIV-QL31.

| | Período de conhecimento da doença | Período em TARV | Classificação CDC |
|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------|---------------------|
| EQ-5D - VAS | NS* | NS* | NS [‡] |
| EQ-5D – Índice de Saúde | NS** | NS** | NS ^θ |
| HIV-QL31 -Social | NS** | NS** | NS ^θ |
| HIV-QL31 - Sexual | NS* | NS* | p<0,05 [‡] |
| HIV-QL31 – Impacto Saúde | NS** | NS** | p<0,05 ^θ |

* - Teste T de Student

** - Teste de Mann-Whitney

[‡] - Análise ANOVA

^θ - Teste de Kruskal Wallis

NS – Não Significativo

Tabela 11 – Análise das características clínicas

3.4. Significância da Carga Viral e Contagem de Linfócitos TCD4+

De forma a cumprir os objectivos específicos propostos para esta dissertação de mestrado e respondendo à hipótese H2, anteriormente definida, seguidamente explora-se a capacidade discriminatória das pontuações fornecidas pelos questionários utilizados perante os indivíduos presentes em grupos pré-definidos, grupos esses baseados e formados tendo em conta os indicadores de progressão da doença (contagem de linfócitos TCD4+ e Carga Viral).

| | Carga Viral | | p | Carga Viral | | p |
|---------------------------------|---------------------|---------------------|----------------|------------------|------------------|----------------|
| | < 1000 Cópias/mL | ≥ 1000 Cópias/mL | | ≤50 Cópias/mL | >50 Cópias/mL | |
| EQ-5D – VAS | 74,32±15,41 | 64,50±16,97 | 0,002* | 75,07±16,16 | 66,95±15,58 | 0,002* |
| EQ-5D – Índice de Saúde | 0,80±0,24 | 0,68±0,33 | 0,011** | 0,82±0,22 | 0,69±0,31 | 0,001** |
| HIV-QL31 –Social | 3,82±1,23 | 4,08±0,93 | 0,557** | 3,76±1,29 | 4,07±0,98 | 0,261** |
| HIV-QL31 – Sexual | 3,61±0,89 | 3,44±0,99 | 0,357* | 3,59±0,90 | 3,50±0,95 | 0,554* |
| HIV-QL31 – Impacto Saúde | 4,25±0,59 | 3,92±0,72 | 0,008** | 4,30±0,57 | 3,96±0,68 | 0,002** |

* - Teste T de Student

** - Teste de Mann-Whitney

Tabela 12 – Capacidade discriminatória das pontuações dos questionários perante as categorias de carga viral

Pela análise da tabela 12, verifica-se que as pontuações obtidas para o índice de saúde e VAS do EQ-5D e para a dimensão impacto na saúde do HIV-QL31 possuem capacidade discriminatória entre os dois grupos pré-definidos tendo por base a carga viral. Ou seja, detectaram diferenças com significado estatístico, nos valores de qualidade de vida quer em indivíduos com carga viral <1000 e ≥ 1000 cópias/mL, quer com carga viral ≤ 50 e >50 cópias/mL (valores de $p < 0,05$ destacados a “bold”).

No que diz respeito à contagem de linfócitos TCD4+, verifica-se que, da mesma forma que para a carga viral, as pontuações obtidas para o índice de saúde e VAS do EQ-5D e para a dimensão impacto na saúde do HIV-QL31 possuem capacidade discriminatória entre os grupos pré-definidos tendo por base a contagem de linfócitos TCD4+. Ou seja, detectaram diferenças com significado estatístico, nos valores de qualidade de vida em indivíduos presentes nas várias categorias definidas para a contagem de linfócitos TCD4+ (valores de $p < 0,05$ destacados a “bold” na tabela 13).

| | Categorias Linfócitos TCD4+ | | | | p |
|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|
| | ≤ 200 cél/ μ l | 201 – 350 cél/ μ l | 351 – 500 cél/ μ l | ≥ 501 cél/ μ l | |
| EQ-5D - VAS | 64,13 \pm 16,48 | 70,36 \pm 16,21 | 73,06 \pm 14,84 | 76,47 \pm 15,97 | 0,009[¥] |
| EQ-5D – Índice de Saúde | 0,63 \pm 0,35 | 0,72 \pm 0,27 | 0,83 \pm 0,19 | 0,85 \pm 0,21 | 0,002^θ |
| HIV-QL31 - Social | 3,94 \pm 0,84 | 4,26 \pm 0,87 | 3,50 \pm 1,51 | 3,85 \pm 1,24 | 0,209 ^θ |
| HIV-QL31 - Sexual | 3,28 \pm 0,92 | 3,50 \pm 0,95 | 3,54 \pm 0,82 | 3,78 \pm 0,93 | 0,108 [¥] |
| HIV-QL31 – Impacto Saúde | 3,88 \pm 0,67 | 4,04 \pm 0,70 | 4,23 \pm 0,54 | 4,38 \pm 0,57 | 0,003^θ |

[¥] - Análise ANOVA

^θ – Teste de Kruskal Wallis

Tabela 13 – Capacidade discriminatória das pontuações dos questionários perante as categorias de Linfócitos TCD4+

Descritos os principais resultados obtidos com esta investigação, passa-se de seguida à discussão dos mesmos.

4. Discussão

Nos dias de hoje, a medição da QVRS tem um papel preponderante nas investigações relacionadas com o VIH/SIDA. São inúmeros os estudos publicados acerca desta temática, e vários os instrumentos utilizados para essa medição. Alguns autores, para além de efectuarem a medição da QVRS, estabelecem a sua relação com os parâmetros clínicos de progressão da doença (Delate e Coons, 2001; Mathews e May, 2007). Esta dissertação de mestrado, para além de pretender descrever as variáveis que representam um maior impacto na qualidade de vida dos indivíduos infectados pelo VIH, pretende, especificamente, explorar a capacidade discriminatória das pontuações fornecidas pelos questionários utilizados perante grupos pré-definidos com base na contagem de linfócitos TCD4+ e carga viral (indicadores de progressão da doença).

Na análise efectuada, tendo como base as pontuações fornecidas pelos questionários EQ-5D e HIV-QL31 e as características sócio-demográficas da amostra em estudo, foram identificadas diferenças com significado estatístico em todas as variáveis. Destacam-se as diferenças estatisticamente significativas encontradas pela quase totalidade das pontuações em estudo para a variável sexo (excepto pela dimensão social do HIV-QL31) e pela totalidade das mesmas para as variáveis situação laboral e rendimento mensal. Ao analisar a tabela 10, pode-se verificar uma boa complementariedade entre os questionários utilizados, já que, permitiram a identificação de diferenças com significado estatístico em todas as variáveis sócio-demográficas em estudo, destacando-se ainda a dimensão sexual do HIV-QL31 que, na amostra estudada, encontrou diferenças com significado estatístico em cinco das seis variáveis em estudo (excepto a variável grupo etário). De referir ainda, que na literatura consultada (Mrus *et al*, 2005; Perez *et al*, 2005), não existe um padrão definido acerca das diferenças com significado estatístico dos valores de QVRS relativamente às variáveis sócio-demográficas. Adicionalmente, num estudo realizado no nosso país por Cruz (2004), não foram encontradas diferenças com significado estatístico entre os valores de QVRS e qualquer das variáveis sócio-demográficas utilizadas (Cruz, 2004). Tal situação pode ficar a dever-se às próprias características das amostras em estudo. Apesar das diferenças descritas entre os vários estudos, considera-se essencial a avaliação destas características como um complemento à avaliação clínica, já que muitas vezes os aspectos independentes do estado clínico do doente (nomeadamente os psicológicos e

comportamentais) podem também estar relacionados com a qualidade de vida dos doentes infectados pelo VIH (Perez *et al*, 2005).

No que diz respeito à análise das pontuações dos questionários relativamente às características clínicas, verificou-se que nenhuma das pontuações detectou diferenças estatisticamente significativas nas variáveis período de conhecimento da doença e período em terapêutica anti-retrovírica (na referida análise estas duas variáveis foram divididas em duas categorias, tendo em conta a média das mesmas, ou seja, para o período de conhecimento da doença, ≥ 7 e < 7 anos, e para o período em terapêutica anti-retrovírica, ≥ 5 e < 5 anos), já no que diz respeito à classificação CDC foram detectadas diferenças estatisticamente significativas com as dimensões sexual e impacto na saúde do HIV-QL31. Analisando estes resultados, e tendo em conta o período de conhecimento da doença, não se detectou um impacto desta variável na qualidade de vida dos indivíduos em estudo. Tal situação pode dever-se às características da própria amostra de doentes e pelo facto de ao longo do tempo se verificar que o impacto inicial do conhecimento da doença se desvaneça, tal como descrito por Honiden *et al* (2006), num estudo em que concluiu que o diagnóstico da infecção pelo VIH diminui a QVRS dois meses, em média, e que esse efeito diminui ao longo do tempo e difere de acordo com a população de doentes (Honiden *et al*, 2006). No que diz respeito à variável período em terapêutica anti-retrovírica, seria de esperar que existissem diferenças entre os dois grupos em estudo pelo facto da terapêutica induzir um bom prognóstico na doença, no entanto e como é referido na literatura, aos esquemas disponíveis de terapêutica anti-retrovírica estão associados uma série de efeitos adversos, levando a médio e a longo prazo, a uma morbilidade relacionada com o próprio tratamento. Alguns desses efeitos indesejáveis diminuem a qualidade de vida do doente e podem originar falhas na adesão ao tratamento, com o conseqüente risco de desenvolvimento de resistências (Coordenação Nacional para a Infecção VIH/SIDA, 2009).

Quanto à variável carga viral, foram efectuadas duas análises distintas, uma utilizando as categorias < 1000 cópias/mL e ≥ 1000 cópias/mL (baseadas nas definidas por Mathews e May, 2007) e outra utilizando as categorias ≤ 50 cópias/mL e > 50 cópias/mL, uma vez que um dos objectivos da terapêutica anti-retrovírica é o de tornar a carga viral indetectável (ou seja, ≤ 50 cópias/mL) (Hughes *et al*, 2009). Assim, foram detectadas diferenças com significado estatístico nas categorias < 1000 cópias/mL e ≥ 1000 cópias/mL, pela pontuação da escala visual analógica do EQ-5D ($74,32 \pm 15,41$ e

64,50±16,97, respectivamente, p=0,002), pela pontuação do índice de saúde do EQ-5D (0,80±0,24 e 0,68±0,33, respectivamente, p=0,011) e pela pontuação da dimensão impacto na saúde do HIV-QL31 (4,25±0,59 e 3,92±0,72, respectivamente, p=0,008). No que diz respeito às categorias ≤50 cópias/mL e >50 cópias/mL, foram detectadas diferenças com significado estatístico pelas mesmas pontuações que nas categorias anteriores. Assim, para a escala visual analógica do EQ-5D os valores foram, respectivamente, 75,07±16,16 e 66,95±15,58 (p=0,002), para o índice de saúde do EQ-5D, 0,82±0,22 e 0,69±0,31 (p=0,001) e para a dimensão impacto na saúde do HIV-QL31, 4,30±0,57 e 3,96±0,68 (p=0,002). Verifica-se que, com os resultados apresentados, a valores mais baixos de carga viral correspondem pontuações mais elevadas de qualidade de vida. Estes resultados vão de encontro com o descrito na literatura, em que uma baixa carga viral tem um impacto positivo na qualidade de vida (Call *et al*, 2000) e que a evolução para SIDA e para a morte é directamente proporcional ao valor inicial da carga viral, sendo este marcador biológico um excelente parâmetro de avaliação do prognóstico da infecção (Mellors *et al*, 1996; Mellors *et al*, 1997). No entanto, é de referir que para o doente é assintomático o facto de possuir uma elevada carga viral, pelo menos enquanto esta não afectar a deplecção de linfócitos TCD4+. Assim, uma elevada carga viral poderá não ser percebida pelo doente até que este conheça o seu valor. Após esse conhecimento, poderá verificar-se uma maior sensibilidade do doente perante o impacto que uma elevada carga viral poderá ter no prognóstico da sua doença e, assim, a dimensão impacto genérico na saúde do HIV-QL31 poderá ter detectado esta situação.

Outra variável estudada foi a contagem de linfócitos TCD4+, tendo, para tal, sido utilizadas as categorias ≤200 cél/μl, 201-350 cél/μl, 351-500 cél/μl e ≥501 cél/μl, já definidas anteriormente. Assim, de acordo com as categorias definidas foram detectadas diferenças com significado estatístico nas pontuações atribuídas à qualidade de vida, pela escala visual analógica do EQ-5D (64,13±16,48, 70,36±16,21, 73,06±14,84 e 76,47±15,97, respectivamente, p=0,009), pelo índice de saúde do EQ-5D (0,63±0,35, 0,72±0,27, 0,83±0,19 e 0,85±0,21, respectivamente, p=0,002) e pela dimensão impacto na saúde do HIV-QL31 (3,88±0,67, 4,04±0,70, 4,23±0,54 e 4,38±0,57, respectivamente, p=0,003). Com os resultados apresentados pode-se verificar que, a uma maior contagem de linfócitos TCD4+ corresponde uma maior pontuação de qualidade de vida. A literatura refere que a contagem de linfócitos TCD4+ é um indicador do risco da

ocorrência de infecções oportunistas e, nos dias de hoje, um dos principais indicadores de início de tratamento. Essa contagem tem, igualmente, valor prognóstico, pois conhece-se que o risco de progressão da doença e para a morte é inversamente proporcional ao número de linfócitos TCD4+ e, os indivíduos com contagem de linfócitos TCD4+ de 200 cél/ μ l têm um risco maior de progredir para SIDA. Adicionalmente, para a tomada de decisão terapêutica, seja para o início, para a manutenção ou para a alteração do regime de tratamento, é fulcral a determinação desta contagem (Mellors *et al*, 1996; Mellors *et al*, 1997).

Os resultados obtidos para a carga viral e contagem de linfócitos TCD4+ são consistentes com os resultados obtidos por Delate e Coons (2001), Mathews e May (2007) e Joyce *et al* (2009) em que a contagem de linfócitos TCD4+ e a carga viral estão relacionados com a QVRS.

Analisando o trabalho efectuado, podem-se apontar desde logo algumas limitações ao mesmo, começando desde logo pelo tamanho da amostra, a qual apresenta um valor relativamente mais baixo que outros estudos publicados. Consequentemente, uma maior amostra permitiria, *a priori*, a inclusão de um maior número de indivíduos nas várias categorias, por exemplo, de linfócitos TCD4+, permitindo eventualmente resultados mais consistentes entre as várias categorias. Analisada a amostra de doentes incluídos no estudo, verifica-se que esta possui uma média de linfócitos TCD4+ de cerca de 450 células/ μ l e que cerca de um terço da amostra apresenta uma contagem de linfócitos TCD4+ superior a 500 células/ μ l. Este facto, associado a uma pequena amostra, levou a que não fosse possível explorar categorias mais baixas de linfócitos TCD4+ (como efectuado por Mathews e May, 2007), sendo categorias importantes, às quais estão, normalmente, associados valores mais baixos de qualidade de vida, muito devido à existência de co-infecções e co-morbilidades associadas.

O estudo efectuado não contemplou um seguimento a nível clínico dos doentes durante um determinado período de tempo, o que pode limitar a interpretação dos resultados obtidos, uma vez que podem haver alterações a nível clínico que não são captadas, já que é diferente, por exemplo, um doente passar de um estado em que possui uma contagem de linfócitos TCD4+ de 300 células/ μ l para um estado em que possui uma contagem de linfócitos TCD4+ de 150 células/ μ l, relativamente à situação inversa.

Este factor foi identificado por Jia *et al* (2007), referindo que dado que a relação entre a contagem de linfócitos TCD4+ e as dimensões da QVRS variam ao longo do tempo, é importante reconhecer que os resultados dos testes laboratoriais poderão ter diferentes implicações na qualidade de vida dos doentes em vários pontos de tempo da trajectória da doença.

No estudo efectuado também não foram incluídas variáveis como a presença de lipodistrofia, a qual apresenta um impacto negativo na qualidade de vida dos doentes infectados pelo VIH (Nabais, 2004), podendo fornecer informação complementar acerca do impacto do VIH na QVRS.

5. Conclusão

Através da realização desta investigação, foi possível concluir que, relativamente às características sócio-demográficas, as pontuações obtidas pelos questionários EQ-5D e HIV-QL31 (nas suas dimensões – impacto genérico na saúde; social e sexual) demonstraram uma boa complementariedade entre si ao encontrarem, de uma forma global, diferenças estatisticamente significativas em todas as variáveis em estudo. É de salientar, as diferenças estatisticamente significativas encontradas pela quase totalidade das pontuações em estudo para a variável sexo (excepto pela dimensão social do HIV-QL31) e pela totalidade das mesmas para as variáveis situação laboral e rendimento mensal, e ainda o facto da dimensão sexual do HIV-QL31, na amostra estudada, ter encontrado diferenças com significado estatístico em cinco das seis variáveis em estudo (excepto a variável grupo etário). Assim, fica reforçado o pressuposto de que estas variáveis representam um impacto na QVRS dos indivíduos infectados pelo VIH, e que podem ser um complemento à informação clínica dos mesmos.

No que diz respeito às características clínicas, e considerando as variáveis “período de conhecimento da doença” e “período em terapêutica anti-retrovírica” conclui-se que nenhum dos questionários utilizados possuiu capacidade discriminatória perante as categorias ≥ 7 e < 7 anos, para o período de conhecimento da doença e, ≥ 5 e < 5 anos, para o período em terapêutica anti-retrovírica. Quanto à “classificação CDC” foram detectadas diferenças estatisticamente significativas com as dimensões sexual e impacto na saúde do HIV-QL31, podendo concluir-se que existe um bom desempenho deste questionário quanto a esta variável.

Fazendo agora referência às conclusões relativas ao objectivo específico desta dissertação de mestrado, verificou-se que tanto para as categorias de carga viral utilizadas, como para as categorias de linfócitos TCD4+, foram encontradas diferenças de qualidade de vida com significado estatístico entre elas, pela escala visual analógica e índice de saúde do EQ-5D e pela dimensão impacto na saúde do HIV-QL31. Conclui-se, assim, que na amostra em estudo, tanto a escala visual analógica e índice de saúde do EQ-5D como a dimensão impacto na saúde do HIV-QL31 possuem uma boa capacidade em discriminar os indivíduos presentes em grupos pré-definidos com base nos indicadores de progressão da doença (contagem de linfócitos TCD4+ e Carga Viral). Verificando-se, no entanto, uma melhor performance por parte do questionário EQ-5D.

Pode-se assim concluir que, a contagem de linfócitos TCD4+ e a carga viral, enquanto indicadores clínicos de progressão da doença, estão relacionados com a QVRS dos doentes infectados pelo VIH.

As conclusões apresentadas sugerem que os instrumentos utilizados são úteis na monitorização do estado de saúde dos doentes infectados pelo VIH, quer na prática clínica quer em ensaios clínicos. Apresentam, ao mesmo tempo, uma grande utilidade em estudos de avaliação económica em saúde, nomeadamente em avaliações de custo-efectividade e de custo-utilidade, fornecendo informação complementar para a tomada de decisão acerca da afectação de recursos em saúde. E, se pensarmos, especificamente, nos estudos de avaliação económica de medicamentos, serão úteis na hierarquização de esquemas terapêuticos, relativamente ao seu custo-efectividade e/ou custo-utilidade.

De salientar ainda a necessidade de continuidade deste tipo de estudos de forma a obter dados cada vez mais consistentes com aquilo que é, nos dias de hoje, a prática clínica corrente do tratamento dos doentes infectados pelo VIH, assim como com todas as determinantes que influenciam a qualidade de vida destes doentes.

Várias limitações podem ser apontadas a este estudo, podendo, para além das referidas anteriormente, admitir-se um eventual enviesamento dos resultados devido ao tipo de doentes que aceitaram participar no estudo, já que se põe a possibilidade dos doentes que se considerem com um bom estado de saúde terem uma maior predisposição para a participação neste tipo de estudos. Este facto pode, inclusivamente, ter sido detectado pelo facto do índice de saúde do EQ-5D não apresentar uma distribuição normal (ver gráfico 6), verificando-se a deslocação da curva para valores perto do topo da escala. Outro factor associado poderá ser a elevada média da contagem de linfócitos TCD4+, como referido anteriormente.

No final de um estudo fica sempre a sensação de que podia ter sido feito algo de diferente, assim, no presente incluiria outras variáveis clínicas como a presença de lipodistrofia e infecções oportunistas, as quais estão oportunamente descritas nesta dissertação como influenciando a qualidade de vida dos doentes infectados pelo VIH. Adicionalmente, optaria por efectuar um seguimento dos doentes em, por exemplo, dois pontos no tempo, de forma a tentar captar as alterações na qualidade de vida induzidas pela terapêutica anti-retrovírica e, ao mesmo tempo, pelas alterações a nível clínico e laboratorial.

Como trabalho futuro, propõe-se a realização de um estudo com uma amostra de doentes mais extensa de forma a possibilitar a utilização de mais categorias de linfócitos TCD4+ (nomeadamente para valores mais baixos, por exemplo, <50 e 50 a 199) e de carga viral, de forma a tentar captar as diferenças nos valores de qualidade de vida que possam existir entre elas. Propõe-se, ainda, a criação de um índice de saúde para o questionário HIV-QL31, de forma a que se possa obter um índice numérico único que reflecta o estado de saúde do doente, permitindo ainda a utilização deste questionário em avaliações de custo-utilidade.

Finalizando, salienta-se que, pensando com clareza, medindo cuidadosamente e interpretando com sensibilidade pode-se aumentar os ganhos em saúde, a esperança e a qualidade de vida.

6. Referências Bibliográficas

ALABI, AS *et al.* “Plasma viral load, CD4 cell percentage, HLA and survival of HIV-1, HIV-2, and dually infected Gambian patients”. *AIDS*, 2003; 17:1513–1520.

ÁLVAREZ, JS. “Estudios de farmacoeconomía: por qué, cómo, cuándo y para qué?”. *MEDIFAM*, 2001; 11(3): 147-155.

ANASTOS, K *et al.* “The relative value of CD4 cell count and quantitative HIV-1 RNA in predicting survival in HIV-1-infected women: results of the women’s interagency HIV study”. *AIDS*, 1999; 13:1717–1726.

ANDERSON, JP, KAPLAN, RM, BERRY, CC, BUSH, JW, RUMBAUT, RG. “Interday reliability of function assessment for a health status measure: The quality of well-being scale”. *Medical Care*, 1989; 27:1076–1083.

BADIA, X *et al.* “Evaluating changes in health status in HIV-infected patients: Medical Outcomes Study-HIV and Multidimensional Quality of Life-HIV quality of life Questionnaires”. *AIDS*, 2000; 14:1439-1447.

BEAGLEHOLE, R *et al.* “Epidemiologia básica”. Trad. Maria de Fátima C. P. Mendes Barata, Maria Madalena Cabeçadas, Mário Fernando Loureiro Carreira ; rev. Cient. Cipriano Justo. - 1ª. Edição portuguesa. - Lisboa : Escola Nacional de Saúde Pública - ENSP, 2003.

BERGNER M, BOBBITT R, POLLARD W, MARTIN D, GILSON B. “The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure”. *Medical Care*, 1976a; 19: 787-805.

BERGNER M, BOBBITT RA, KRESSEL S, POLLARD WE, GILSON BS, MORRIS JR. “The sickness impact profile: conceptual formulation and methodology for the development of a health status measure”. *Int J Health Serv*, 1976b; 6(3): 393-415.

BERGNER M, BOBBITT RA, POLLARD WE, MARTIN DP, GILSON BS. “The sickness impact profile: validation of a health status measure”. *Medical Care*, 1976c; 14(1): 57-67.

BRAUER, CA *et al.* “Trends in the measurement of health utilities in Published cost-utility analyses”. *Value in Health*, 2006; 9(4):213-218.

BRAZIER J, ROBERTS J, DEVERILL M. “The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36”. *Journal of Health Economics*, 2002; 21: 271-92.

BRUCE KP, DENNIS JC, MARK HK, *et al.* “Cell-associated HIV-1 messenger RNA and DNA in T-helper cell and monocytes in asymptomatic HIV-1-infected subjects on HAART plus an inactivated HIV-1 immunogen”. *AIDS*, 1999; 13:1607–1611.

BUCCIARDINI, R *et al.* “ISSQol: A new Questionnaire for evaluating the quality of life of people living with HIV in the HAART era”. *Quality of Life Research*, 2006; 15:377-390.

BULPITT, CJ. “Quality of life as an outcome measure”. *Postgrad Med J*, 1997;73:613-616.

CALL *et al.* “Health Related quality of life and virologic outcomes in an HIV clinic”. *Quality of Life Research*, 2000; 9: 977-985.

CANAVARRO, MC *et al.* “Desenvolvimento dos instrumentos de avaliação da qualidade de vida na infecção VIH da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL – HIV; WHOQOL- HIV BREF) para português de Portugal: apresentação de um projecto”. In: 6º VIRTUAL CONGRESS HIV/Aids, 2005. [Disponível em: http://www.aidscongress.net/article.php?Id_comunicacao=270, Acedido em: 2 de Novembro de 2009]

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. “1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults”. MMWR Recomm Rep, 1992 Dec 18;41(RR-17):1-19. [Disponível online em: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>]

CENTER FOR THE EVALUATION OF VALUE AND RISK IN HEALTH, 2009. Acedido em 01-03-2010. [Disponível online em <https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx>]

CIANCHETTA-SVORIA, M *et al.* “Do CD8+ CD25+ cells predict immune reconstitution syndrome in HIV-positive patients who begin HAART?”, AIDS, 2007; 21:2341–2353.

CLAYSON, DJ *et al.* “A Comparative Review of Health-Related Quality-of-Life Measures for use in HIV/AIDS Clinical Trials”. Pharmacoeconomics, 2006;24(8):751-765.

CLEARY, PD, WILSON, PD, FOWLER, FJ. “Health – related quality of life in HIV-infected persons: a conceptual model”. In: Dimsdale JE, Baum A, editors. Quality of life in behavioral medicine research . New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates; 1995. pp. 191-204.

COORDENAÇÃO NACIONAL PARA A INFECÇÃO VIH/SIDA. “Recomendações Portuguesas para o Tratamento da Infecção VIH/SIDA”. Documento para discussão pública, Fevereiro 2009. [Disponível em <http://www.sida.pt>]

CORREIA, AC.”Qualidade de vida em doentes seropositivos para o VIH”. Instituto Superior Miguel Torga [Dissertação de Mestrado], Coimbra, Março de 2007.

CRUZ, JP. “Medição do Impacto de Terapêuticas Anti-Retrovíricas, na Qualidade de Vida dos doentes com Infecção por VIH/SIDA”. Dissertação de Mestrado em Farmácia Hospitalar, Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, 2004.

DAVIS, EA, PATHAK, DS. “Psychometric evaluation of four HIV disease-specific quality-of-life instruments”. *The Annals of Pharmacotherapy*, 2001; 35(5):546-552.

De CLERCQ, E. “The history of antiretrovirals: key discoveries over the past 25 years”. *Rev. Med. Virol*, 2009; 19: 287–299.

DELATE, T, COONS, SJ. “The Use of 2 Health-Related Quality-of-Life Measures in a Sample of Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus”. *Clinical Infectious Diseases*, 2001; 32:e47-52.

De NEELING, JN. “Cost-utility analysis; uncertainties restrict applicability”. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2004 May 29;148(22):1106-10.

DRUMMOND, MF *et al.* “Methods for the Economic Evaluation of health care programmes”. 3^a edição, Oxford University press, 2005, pp.2.

EBRAHIM, S. “Clinical and public health perspectives and applications of health-related quality of life measurement”. *Soc Sci Med*, 1995; 41:1383-94.

FEENY D, FURLONG W, BOYLE M, TORRANCE GW. “Multiattribute health status classification systems: Health Utilities Index”. *Pharmacoeconomics*, 1995; 7: 490-502.

FEENY DH, FURLONG W, BOYLE M, TORRANCE GW. “Health Utilities Index”. In: Spilker B, ed. *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. 2nd edition. Philadelphia: Lipponcott-Raven Press; 1996: 85-95.

FEENY D, FURLONG W, TORRANCE GW, GOLDSMITH CH, ZHU Z, DEPAUW S, DENTON M, BOYLE M. “Multiattribute and single-attribute utility functions for the health utilities index mark 3 system”. *Medical Care*, 2002 Feb; 40(2): 113-28.

FEIO JA, MARQUES FB, FERREIRA PL, SILVA AM, ARAÚJO A. “Health-related Quality of life evaluations in an outpatient psychiatric clinic: patients and physicians perceptions”. *Pharmacotherapy*, 1999; 19(4): 495-6.

FERREIRA, LN. “Utilidades, qalys e medição da qualidade de vida”. Associação Portuguesa de Economia da Saúde, Documento de Trabalho nº1/2002, Agosto de 2002.

FERREIRA, LN. “Utilidades, qalys e medição da qualidade de vida”. Revista Portuguesa de Saúde Pública, 2003; 3:51-63.

FERREIRA ,PL. “Criação da versão portuguesa do MOS SF-36. Parte I – Adaptação cultural e linguística”. Acta Médica Portuguesa, 2000a; 13(1-2): 55-66.

FERREIRA, PL. “Criação da versão portuguesa do MOS SF-36. Parte II – Testes de validação”. Acta Médica Portuguesa, 2000b; 13(3): 119-27.

FERREIRA PL, SANTANA P. “Percepção de estado de saúde e de qualidade de vida da população activa: contributo para a definição de normas portuguesas”. Revista Portuguesa de Saúde Pública, 2003; 21 (2): 15-30.

FERREIRA PL, FERREIRA LN. “A medição de preferências em saúde na população portuguesa”. Revista Portuguesa de Saúde Pública, 2006; 24(2): 5-14.

FERREIRA PL, FERREIRA LN, PEREIRA LN. “How consistent are health utility values?”, Qual Life Res, 2008; 17:1031-1042.

FERREIRA, PL, RODRIGUES, R, NOGUEIRA, D. “Avaliação multidimensional em idosos”. Prefácio de Cipriano Justo. Coimbra: Mar da Palavra, 2006.

FURLONG W, FEENY D, TORRANCE GW, BARR RD. “The Health Utilities Index system for assessing health-related quality of life in clinical studies”. Annals of Medicine, 2001; 33: 375-84.

GESIDA Y PLAN NACIONAL SOBRE EL SIDA, “Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana”, Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida, Ministério de Sanidad y Consumo, Febrero 2009.

GOOLD, SD. "Allocating health care: cost-utility analysis, informed democratic decision making, or the veil of ignorance?" *J Health Polit Policy Law*, 1996 Spring;21(1):69-98.

GUITERAS, AF, BAYÉS, R. "Desarrollo de un instrumento para la medida de la calidad de vida en enfermedades crónicas". In: Forns M, Anguera MT, organizadores. *Aportaciones recientes a la evaluación psicológica*. Barcelona: Universitas; 1993.p. 175-95.

HAMMER SM, *et al.* "Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel". *JAMA*, 2008 Aug 6;300(5):555-70.

HOFFMANN, C, ROCKSTROCH, JK, KAMPS, BS. *HIV Medicine 2007*. Flying Publisher, Paris, 15ª Edição, 2007. [Disponível online em <http://hivmedicine.com/hivmedicine2007.pdf>]

HONIDEN, S *et al.* "The effect of diagnosis with HIV infection on health-related quality of life". *Quality of Life Research*, 2006; 15:69-82.

HORSMAN J, FURLONG W, FEENY D, TORRANCE G. "The Health Utilities Index (HUI(R)): concepts, measurement properties and applications". *Health Qual Life Outcomes*, 2003 Oct 16; 1(1): 54.

HUBBEN, GAA *et al.* "Cost-effectiveness of tipranavir versus comparator protease inhibitor regimens in HIV infected patients previously exposed to antiretroviral therapy in the Netherlands". *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 2007; 5:15.

HUGHES, CA *et al.* "New antiretroviral drugs: a review of the efficacy, safety, pharmacokinetics, and resistance profile of tipranavir, darunavir, etravirine, rilpivirine, maraviroc, and raltegravir". *Expert Opin. Pharmacother*, 2009; 10(15): 1-22.

HUNT SM, MCKENNA SP, MCEWEN J, WILLIAMS J, PAPP E. “The Nottingham Health Profile: subjective health status and medical consultations”. *Social Sciences and Medicine*, 1981; 15A: 221-9.

HUNT, SM. “Nottingham Health Profile”. In: *Assessment of quality of life in clinical trials of cardiovascular therapies*. NK Wenger et al. (Eds). New York, Le Jacq Publishing, 1984: 165-9, 349-52.

HUNT SM, MCEWEN J, MCKENNA SP. “Measuring Health Status”. Croom Helm, 1986.

JIA, H *et al.* “A further investigation of health-related quality of life over time among men with HIV infection in the HAART era”. *Quality of life Research*, 2007; 16:961-968.

JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS (UNAIDS) AND WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), “AIDS epidemic update : November 2009”. UNAIDS, Geneva, 2009. [Disponível online em: <http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/EpiUpdate/EpiUpdArchive/2009/default.asp>]

JOSEPHSON, F *et al.* “Treatment of HIV infection: Swedish recommendations 2009”. *Scand J Infect Dis*, 2009 Sep 4:1-20.

JOYCE, VR *et al.* “Health-related quality of life in a randomized trial of antiretroviral therapy for advanced HIV disease”. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009 Jan 1;50(1):27-36.

KAPLAN, RM, BUSH, JW, BERRY, CC. “Health status: Types of validity and the index of well-being”. *Health Services Research*, 1976; 11(4), 478–507.

KAPLAN, RM, GANIATS, TG, SIEBER, WJ, ANDERSON, JP. “The quality of well-being scale: Critical similarities and differences with SF-36”. *International Journal for Quality in Health Care*, 1998; 10: 509–520.

KAUF, TL *et al.* “A Predictive Model of Health State Utilities for HIV Patients in the Modern Era of Highly Active Antiretroviral Therapy”. *Value Health*, 2008 May 20.

KERNICK, DP. “Economic Evaluation in Health: a tumb nail sketch”. *BMJ*,1998; 316:1663-5.

KIND, P, HARDMAN, G, MACRAN, S. “UK Population Norms for EQ-5D”. Discussion Paper 172, Centre for Health Economics, University of York, York,1999.

La PUMA, J, LAWLOR, EF. “Quality-adjusted life-years. Ethical implications for physicians and policymakers”. *JAMA*, 1990 Jun 6;263(21):2917-21.

LEPLÈGE, A *et al.* “Measuring quality of life from the point of view of HIV-positive subjects: the HIV-QL31”. *Quality of Life Research*, 1997; 6:585-594.

LIU, C *et al.* “Impacts of HIV infection and HAART use on quality of life”. *Quality of Life Research*, 2006; 15(6):941-949.

LOPES, AR *et al.* “Boas Práticas de Farmácia Hospitalar no âmbito da Infecção VIH/SIDA”. Coordenação Nacional para a Infecção VIH/SIDA, Editorial do Ministério da Saúde, 2008.

LUCE, BR, ELIXHAUSER, A. “Standards for Socioeconomic Evaluation of Health Care Products and Services”. Springer-Varlag, 1990; 109-116.

MAKINSON, A *et al.* “Presence of numerous stop codons in HIV-1 reverse transcriptase proviral DNA sequences from patients with virological response to HAART”. *AIDS*, 2006; 20:1327–1336.

MATEUS, C. “Avaliação Económica de Medicamentos e Tecnologias de Saúde”. *Medicamentos Genéricos – Realidade em Portugal*. Março 2004, Capítulo II, pp. 47-67.

MATHEWS, WC, MAY, S. “Euroqol (EQ-5D) measure of quality of life predicts mortality, emergency department utilization, and hospital discharge rates in HIV-infected adults under care”. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2007; 5:5. [Disponível em <http://www.hqol.com/content/5/1/5>]

MAUSKOPF, J *et al.* “The Cost-Effectiveness of Treatment with Lamivudine and Zidovudine Compared with Zidovudine Alone: A comparison of Markov Model and Trial Data Estimates”. *Am J Man Care*, 1998;4:1004-1012.

McGREGOR, M. “Cost-Utility analysis: Use QALY’s only with great caution”. *CMAJ*, 2003;168(4):433-434.

MCHORNEY CA, WARE JE JR, RACZEK AE. “The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs”. *Medical Care*, 1993; 31(3): 247-63.

MCHORNEY CA, WARE JE JR, LU JF, SHERBOURNE CD. “The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups”. *Medical Care*, 1994; 32(1): 40-66.

MCHORNEY CA, TARLOV AR.”Individual-patient monitoring in clinical practice: are available health status surveys adequate?” *Qual Life Res*, 1995;4:293-307.

MELLORS JW, RINALDO CR, GUPTA P, *et al.* “Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma”. *Science*, 1996; 272:1167-70.

MELLORS JW, MUNOZ A, GIORGI JV, *et al.* “Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-I infection”. *Ann Intern Med*, 1997; 126:946-54.

MELO E, ANTUNES M, FERREIRA PL. “Qualidade de vida em doentes submetidos a revascularização coronária”. *Rev Port Cardiol*, 2000 Set; 19(9): 889-906.

MIEDEMA, F. “A brief history of HIV vaccine research: stepping back to the drawing board?”. *AIDS*, 2008; 22:1699–1703.

MIGUEL, A. “VIH e o seu ciclo de vida”. *Revista mundo farmacêutico*, setembro/outubro 2009;42:40-42.

MINERS, *et al.* “Health-Related quality of life in individuals infected with hiv in the era of HAART”. *HIV Clin Trials*, 2001;2(6):484-492.

MINTZBERG, H. “Mintzberg on Management – Inside our strange world of organizations”. New York, The Free Press, 1989.

MOLINA, JM, HILL, A. “Darunavir (TMC114): a new HIV-1 protease inhibitor”. *Expert Opin. Pharmacother*, 2007; 8(12):1951-1964.

MOTA-MIRANDA, A *et al.* “Terapêutica anti-retrovírica da infecção por vírus da imunodeficiência humana – Recomendações Terapêuticas”. *Associação Portuguesa para o Estudo Clínico da SIDA*, Setembro 2004.

MRUS, JM, PAIGE, LW, JOEL, T *et al.* “Gender differences in health-related quality of life in patients with HIV/AIDS”. *Qual Life Res*, 2005; 14: 479–491.

NABAIS, IMR. “Síndrome de lipodistrofia em pacientes com infecção VIH/SIDA. Aspectos psicossociais e qualidade de vida”. *Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina*. Lisboa 2004; 178-181.

NEUMANN, PJ *et al.* “The Quality of Reporting in Published cost-utility Analyses, 1976-1997”. *Ann Intern Med*, 2000;132:964-972.

NEUMANN, PJ *et al.* “Growth and Quality of the Cost-Utility Literature, 1976-2001”. *Value in Health*, 2005;8(1):3-9.

NORD, E. “Cost–value analysis in health care. Making sense out of qalys”. New York: Cambridge University Press; 1999.

NÚCLEO DE VIGILÂNCIA LABORATORIAL DE DOENÇAS INFECCIOSAS (DDI-URVE) DO INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE, I.P. “Infecção VIH/SIDA – A situação em Portugal a 31 de Dezembro de 2008”. Documento nº 140, Lisboa, Abril de 2009.

OGDEN, J. “Psicologia da Saúde”. 2ª Edição, Manuais Universitários 11, Climepsi Editores, Lisboa, Janeiro de 2004.

OPPE, M, RABIN, R, DE CHARRO, F. “EQ-5D – User Guide”. Euroqol Group, Version 1.0, August 2008.

PEREZ, IR *et al.* “Health-related quality of life of patients with HIV: impact of sociodemographic, clinical and psychosocial factors”. *Quality of Life Research*, 2005; 14:1301-1310.

PINHO, MM, VEIGA, PACV. “Avaliação de custo-utilidade como mecanismo de alocação de recursos em saúde: revisão do debate”. *Cad. Saúde Pública*, Fev 2009; 25(2):239-250.

PINTO, C, RIBEIRO, JLP. “A qualidade de vida de jovens/adultos submetidos a transplante renal na infância”. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, VOL. 18, N.o 1 — JANEIRO/JUNHO 2000.

PINTO, C, RIBEIRO, JLP. “A qualidade de vida dos sobreviventes de cancro”, *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, VOL. 24, N.o 1 — JANEIRO/JUNHO 2006.

POLLARD WE, BOBBITT RA, BERGNER M, MARTIN DP, GILSON BS. “The Sickness Impact Profile: reliability of a health status measure”. *Medical Care*, 1976; 14(2): 146-55.

RAJAGOPALAN, RUKMINI, LAITINEN *et al*, “Impact of lipoatrophy on quality of life in HIV patients receiving anti-retroviral therapy”. *AIDS Care*, 2008;20(10):1197-1201.

ROBINSON, R. “Economic evaluation and health care”. *BMJ*, 1993; 307:670-3.

ROBINSON, R. “Costs and cost-minimisation analysis”. *BMJ*, 1993;307:726-8.

ROBINSON, R. “Cost-benefit analysis”. *BMJ*, 1993;307:924-6.

ROBINSON, R. “Cost-effectiveness analysis”. *BMJ*, 1993;307:793-5.

ROBINSON, R. “Cost-utility analysis”. *BMJ*, 1993;307:859-62.

ROBINSON, FP. “Measurement of quality of life in HIV disease”. *J Assoc Nurses AIDS Care*, 2004 Sep-Oct;15(5 Suppl):14S-19S.

SÁ, AB. “Economia da Saúde: necessidade técnica e imperativo ético”. *Rev Port Clin Geral*, 2002;18:347-8.

SCHWAPPACH, DL. “Resource allocation, social values and the QALY: a review of the debate and empirical evidence”. *Health Expect*, 2002 Sep;5(3):210-22.

SHUMAKER, SA *et al*. “Assessing health-related quality of life in HIV disease: key measurement issues”. *Qual Life Res*, 1997;6:475-80.

SILVA EA, PINTO CG, SAMPAIO C, PEREIRA JA, DRUMMOND M, TRINDADE R. “Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Medicamentos”, Infarmed. Novembro de 1998.

SILVA LS, FERREIRA PL, OLIVEIRA LNF. “Criação da versão portuguesa do questionário de Funcionamento Visual VFQ-25”. *Revista Portuguesa de Oftalmologia*, 2005; 29 (4): 1-26.

STEFFENS, CM *et al.* “T cell receptor excision circle (TREC) content following maximum HIV suppression is equivalent in HIV-infected and HIV-uninfected individuals”. *AIDS*, 2001; 15:1757-1764.

THE EUROQOL GROUP. “Euroqol – a new facility for the measurement of health-related quality of life”. *Health Policy*, 1990 Dec; 16 (3):199-20.

TORRANCE, GW. “Measurement of Health State Utilities for Economic Appraisal”. *Journal of Health Economics*, 1986;5:1-30.

TORRANCE, GW, FEENY, D.”Utilities and Quality-Adjusted life Years”. *Intl. J. Of Technology in Health Care*, 1989;5:559-575.

TORRANCE GW, FURLONG W, FEENY D *et al.* “Multi-attribute preference functions: Health Utilities Index”. *Pharmacoeconomics*, 1995; 7: 503-20.

TORRANCE GW, FEENY DH, FURLONG WJ *et al.* “Multi-attribute preference functions for a comprehensive health status classification system: Health Utilities Index Mark 2”. *Medical Care*, 1996; 34: 702-722.

TORRANCE, G. “Preferences for Health Outcomes and Cost-Utility Analysis”. *The American Journal of Managed Care*, 1997; 3 Suppl:S8-S20.

VIEIRA, FMA. “Qualidade de vida de pessoas com aids em uma região portuária do sul do Brasil”, 2008 [dissertação] / Fernanda Meneghello Arzuaga Vieira – Florianópolis (SC): UFSC/PEN, 2008.

WALENSKY, RP *et al.* “When to Start Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings”. *Ann Intern Med*, 2009 Aug 4;151(3):157-66.

WARE JE, SHERBOURNE CD. “The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection”. *Medical Care*, 1992; 30(6): 473-83.

WARE JE, SNOW KK, KOSINSKI M, GANDEK B. “SF-36 Health Survey: manual and interpretation guide”. Boston: The Health Institute, New England Medical Centre, 1993.

WATTS *et al.* “Architecture and secondary structure of an entire HIV-1 RNA genome”. *Nature*, 2009 Aug 6;460(7256):711-6.

WILLIAMS, A. “QALYS and ethics: a health economist's perspective”. *Soc Sci Med*, 1996 Dec;43(12):1795-804.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (UNAIDS). “Epidemiological Fact Sheet on HIV and AIDS Core data on epidemiology and response – Portugal 2008 Update”. December 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. “WHO Case Definitions of HIV for Surveillance and Revised Clinical Staging and Immunological Classification of HIV-Related Disease In Adults and Children”. 2007. Accessed March 30, 2009. [Disponível online em: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hivstaging150307.pdf>]