

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM RESIDÊNCIA
MULTIPROFISSIONAL INTEGRADA EM GESTÃO E ATENÇÃO
HOSPITALAR NO SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE

Jocieli Kasten

**FATORES ASSOCIADOS À MÁ ADEÇÃO AO TRATAMENTO
ANTIRRETROVIRAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA
LITERATURA**

Santa Maria – RS

2020

Jocieli Kasten

**FATORES ASSOCIADOS À MÁ ADESÃO AO TRATAMENTO
ANTIRRETROVIRAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Artigo de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Pós Graduação em Residência Multiprofissional Integrada em Gestão e Atenção Hospitalar no Sistema Público de Saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Gestão e Atenção Hospitalar no Sistema Público de Saúde. Área de concentração: Crônico-degenerativo.

Orientadora: Liane Beatriz Righi

Co-orientadora: Rosângela da Costa Lima

Santa Maria – RS

2020

Jocieli Kasten

**FATORES ASSOCIADOS À MÁ ADEÇÃO AO TRATAMENTO
ANTIRRETROVIRAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Artigo de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Pós Graduação em Residência Multiprofissional Integrada em Gestão e Atenção Hospitalar no Sistema Público de Saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Gestão e Atenção Hospitalar no Sistema Público de Saúde. Área de concentração: Crônico-degenerativo.

Aprovado em 14 de março de 2020

Liane Beatriz Righi, Dra. (UFSM)
(Presidente/ Orientador)

Rosmari Horner, Dra. (UFSM)

Laura Vielmo, Me (EBSERH/ HUSM)

Luciane Silva Ramos, Me (HUSM) - Suplente

Santa Maria – RS
2020

Fatores associados à má adesão ao tratamento antirretroviral: uma revisão sistemática da literatura

RESUMO

Monitorar a adesão ao tratamento antirretroviral (TARV) de pacientes que vivem com HIV (PVHIV) é um grande desafio na área da saúde, devido falta de método padronizado. No entanto, constitui uma tarefa essencial, pois, através do monitoramento que obtemos respostas das intervenções propostas, objetivando melhorar a continuidade do tratamento, além de compreender as barreiras para adesão. O artigo teve por objetivo analisar os fatores associados à má adesão ao tratamento antirretroviral (TARV), a fim de melhor compreendê-los, bem como, diagnosticar as dinâmicas relacionadas com a adesão e quais os métodos utilizados para avaliar a adesão ao tratamento. Efetuou-se uma busca na Biblioteca Virtual em Saúde, utilizando os descritores, HIV, antirretroviral, adesão ao tratamento e adesão à medicação. Foram selecionados artigos publicados no período de janeiro de 2014 a setembro de 2019, realizados com adultos com idade igual ou superior a 18 anos, em tratamento antirretroviral, que apresentaram em seus resultados fatores que interferiram negativamente na adesão ao tratamento antirretroviral. Sendo excluídos trabalhos desenvolvidos com crianças ou jovens com idade inferior a 18 anos, gestantes e puérperas, pacientes com co-infecções, estudos que avaliaram adesão de algum esquema ARV específico, assim como estudos que avaliaram adesão a profilaxia pós-exposição (PEP) ou profilaxia pré-exposição (PREP). Foram selecionados 41 artigos, os quais identificaram os fatores implicados na má adesão aos medicamentos ARVs. Os que apareceram com maior frequência foram, consumo de álcool, sintomas depressivos ou depressão, esquecimento e o estigma associado ao diagnóstico de HIV. Além disso, a principal estratégia para avaliação da adesão baseou-se em autorrelato, sendo em alguns casos utilizado questionário estruturado ou escala analógica visual, sendo que poucos estudos associaram mais de um método para monitorar adesão. Desta forma, evidenciou-se que ainda há muito a ser investigado sobre as dinâmicas de adesão e formas de monitoramento do tratamento, para permitir a desenvolvimento de estratégias para obter uma adesão sustentada do tratamento antirretroviral.

PALAVRAS-CHAVE: Medicamentos Antirretrovirais, HIV, Fator de Risco e Adesão ao tratamento.

Factors associated with poor adherence to antiretroviral treatment: a systematic review of the literature

ABSTRACT:

Monitoring adherence to antiretroviral treatment (ART) for patients living with HIV (PLHIV) is a major challenge in the health area, due to the lack of a standardized method. However, it is an essential task because, by monitoring we get answers of the proposed interventions, aiming to improve the continuity of care, in addition to understanding the barriers to accession. The article aimed to analyze the factors associated with poor adherence to antiretroviral treatment (ART), in order to better understand them, as well as to diagnose the dynamics related to adherence and which methods are used to assess adherence to treatment. For this, a search was made in the Biblioteca Virtual em Saúde* using the descriptors “HIV”, “antirretroviral”, “adesão ao tratamento” e “adesão à medicação”**. Articles published in the period from January 2014 to September 2019, performed with adults aged 18 years or older, under antiretroviral treatment, which presented factors that negatively interfered with adherence to antiretroviral treatment were included. There were excluded works developed with children or young people under the age of 18, pregnant women and women who have recently given birth, patients with co-infections, studies that assess adherence to a specific ARV scheme, as well as studies that assess adherence to post-exposure prophylaxis (PEP) or pre-exposure prophylaxis (PREP). 41 articles were selected, which identified the factors involved in poor adherence to ARV drugs. Those that appeared more frequently were alcohol consumption, depressive symptoms or depression, forgetfulness and the stigma associated with the diagnosis of HIV. In addition, the main strategy for assessing adherence was based on self-report, in some cases using a structured questionnaire or visual analog scale, with few studies associating more than one method to monitor adherence. Thus, it became evident that there is still much to be investigated about the dynamics of adherence and ways of monitoring treatment, to allow the development of strategies to obtain sustained adherence to antiretroviral treatment.

KEYWORD: antiretroviral drugs, HIV, risk factor, treatment adherence

* Virtual Health Library, free translation.

** “HIV”, “antiretroviral”, “treatment adherence” and “medication adherence”; free translation.

INTRODUÇÃO

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) causa o comprometimento do sistema imunológico devido a destruição dos Linfócitos T CD4+ (LTCD4). Essas células de defesa do organismo humano são capazes de coordenar a resposta imune, eliminando os patógenos causadores das diversas doenças infecciosas¹. Desta forma, se não ocorrer o controle da infecção pelo HIV, mediante uso de medicamentos Antirretrovirais (ARVs), haverá o desenvolvimento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), caracterizada pela diminuição da contagem dos LTCD4 e o aparecimento de doenças oportunistas².

Segundo o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS - UNAIDS, estatísticas globais indicam que, até o final de 2018, aproximadamente 37,9 milhões de pessoas vivem com HIV em todo o mundo. Dados deste mesmo período, apontam para cerca de 1,7 milhões de novas infecções por HIV com 770 000 óbitos registrados por doenças relacionadas à AIDS, sendo que desde o início da epidemia, 32 milhões [23,6 milhões—43,8 milhões] de pessoas morreram de doenças relacionadas à AIDS. Além disso, 74,9 milhões [58,3 milhões—98,1 milhões] de pessoas foram infectadas pelo HIV desde o início da epidemia. Até o final de junho de 2019 cerca de 24,5 milhões de pessoas tinham acesso à terapia com medicamentos ARVs³.

Os medicamentos ARVs proporcionaram o controle da evolução da infecção pelo vírus, através da inibição da replicação viral, tornando a carga viral indetectável por métodos laboratoriais (nível inferior a 50 cópias virais/mL de sangue). Desta forma, ocorre menor destruição celular, levando ao aumento da contagem de LTCD4, restaurando o sistema imunológico. Com isso, o tratamento com ARVs transforma o HIV em uma doença crônica, melhorando a qualidade de vida das Pessoas que vivem com HIV (PVHIV), diminuindo o risco de doenças oportunistas, além de ser uma ótima ferramenta de prevenção da infecção pelo HIV, impedindo a transmissão do vírus².

Muitos países ainda não possuem programas que facilitem o acesso aos medicamentos para toda população que vive com o vírus, o que dificulta o controle da evolução da doença e das taxas de transmissão (novos casos). Por outro lado, o Brasil foi o primeiro país em desenvolvimento a criar uma política de acesso aos ARVs e a investir em programas e campanhas de prevenção.

A partir de 1996, o Brasil começou a disponibilizar os medicamentos ARVs de forma gratuita pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para os indivíduos que apresentavam critérios

indicativos da AIDS. A partir de 2013, o SUS ampliou o acesso aos medicamentos, passando a garantir tratamento para todas as PVHIV, independentemente da carga viral ou níveis de LTCD4^{4,5,6,7}.

Além do acesso aos medicamentos, para que ocorra supressão viral (nível indetectável do HIV no sangue), é necessário que os ARVs sejam utilizados de forma adequada. A baixa adesão ao tratamento impede o controle da replicação viral e, além disso, pode levar ao desenvolvimento de resistência viral aos medicamentos. A má adesão é caracterizada por Morowatisharifabad et al., pelo uso abaixo de 95% das doses prescritas, enquanto Sinha et al. considera a tomada de menos de 90% das doses. Já Paollilo et al. baseia-se nas doses de ARV perdidas e avaliação da carga viral, sendo esta maior de 50 cópias/ml. Como podemos perceber, ainda não há um consenso sobre os parâmetros exatos que caracterizam a má adesão, assim como o melhor método para sua avaliação.

No decorrer dos anos houve diversos avanços na terapia medicamentosa, como melhora da posologia, redução do número de comprimidos diários, através de co-formulações dos medicamentos, e a diminuição de efeitos adversos. Porém, a adesão continua sendo o problema enfrentado por um grande número de indivíduos^{4,11}. A adesão ao tratamento ARVs (TARV) perpassa uma grande variedade de fatores, estando entre estes os aspectos biopsicossociais. Croome (2017)¹², em sua revisão sistemática da literatura, na qual avaliou 154 estudos, identificou quarenta e três barreiras para adesão ao TARV. Estas variavam desde o simples esquecimento, chegando a falta de apoio social e às crenças religiosas¹². Em outro estudo Oliveira e Campesatto (2012)¹³, identificaram que menor escolaridade, desemprego, crer não necessitar do tratamento, ser usuários de drogas, complexidade terapêutica, adequação de rotina e estilo de vida estão entre os fatores relacionados a não adesão.

Diante desta temática e da vivência prática profissional com PVHIV, que englobou o trabalho em uma unidade dispensadora de medicamentos antirretrovirais, e o acompanhamento das PVHIV durante internações hospitalares associadas a complicações da infecção pelo HIV decorrentes da má adesão ao tratamento, fez-se necessário aprofundar a compreensão sobre os fatores relacionados à má da adesão ao TARV. Desta forma, o presente estudo buscou sistematizar os fatores associados à má adesão ao TARV, a fim de ampliar a compreensão em relação as dinâmicas envolvidas no processo de adesão e possibilitando um planejamento de estratégias para melhoria da adesão. Além disto, o estudo também buscou identificar os métodos utilizados pelos autores para quantificar a adesão ao TARV.

MÉTODOS

Este trabalho consistiu em uma revisão sistemática da literatura, realizado conforme orientação metodológica da declaração Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)¹⁴.

A busca foi realizada através da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), onde se encontra a produção científica veiculada em periódicos indexados nos bancos de dados da *Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs)*, *Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências de Saúde (IBECs)*, *National Library of Medicine (Medline)* e Scientific Electronic Library Online (SciELO).

A busca dos artigos foi realizada em seis de janeiro de dois mil e vinte, utilizando os descritores consultados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), HIV, antirretroviral, adesão ao tratamento e adesão à medicação e o termo recusa do paciente ao tratamento no título, resumo ou assunto, realizado cruzamento utilizando os operadores booleanos “AND” e “OR” conforme tabela 1.

Tabela 1. Na tabela é apresentado as estratégias de busca dos artigos, conforme descritores e assunto.

Descrito	Descritores	Descritores	Termo título/resumo ou assunto	Assunto
Antirretroviral	AND	Adesão à medicação OR	Adesão ao tratamento	Adesão à medicação
Antirretroviral	OR	HIV AND	Adesão ao tratamento	Adesão à medicação
Antirretroviral	AND	Adesão ao Tratamento OR	Recusa do paciente ao tratamento	Adesão à medicação

Fonte: Elaborado pelas autoras (2020).

Os textos foram filtrados pelo assunto adesão à medicação, artigos disponíveis de Janeiro de 2014 à Setembro 2019, publicados em qualquer idioma e então avaliados conforme critérios de elegibilidade.

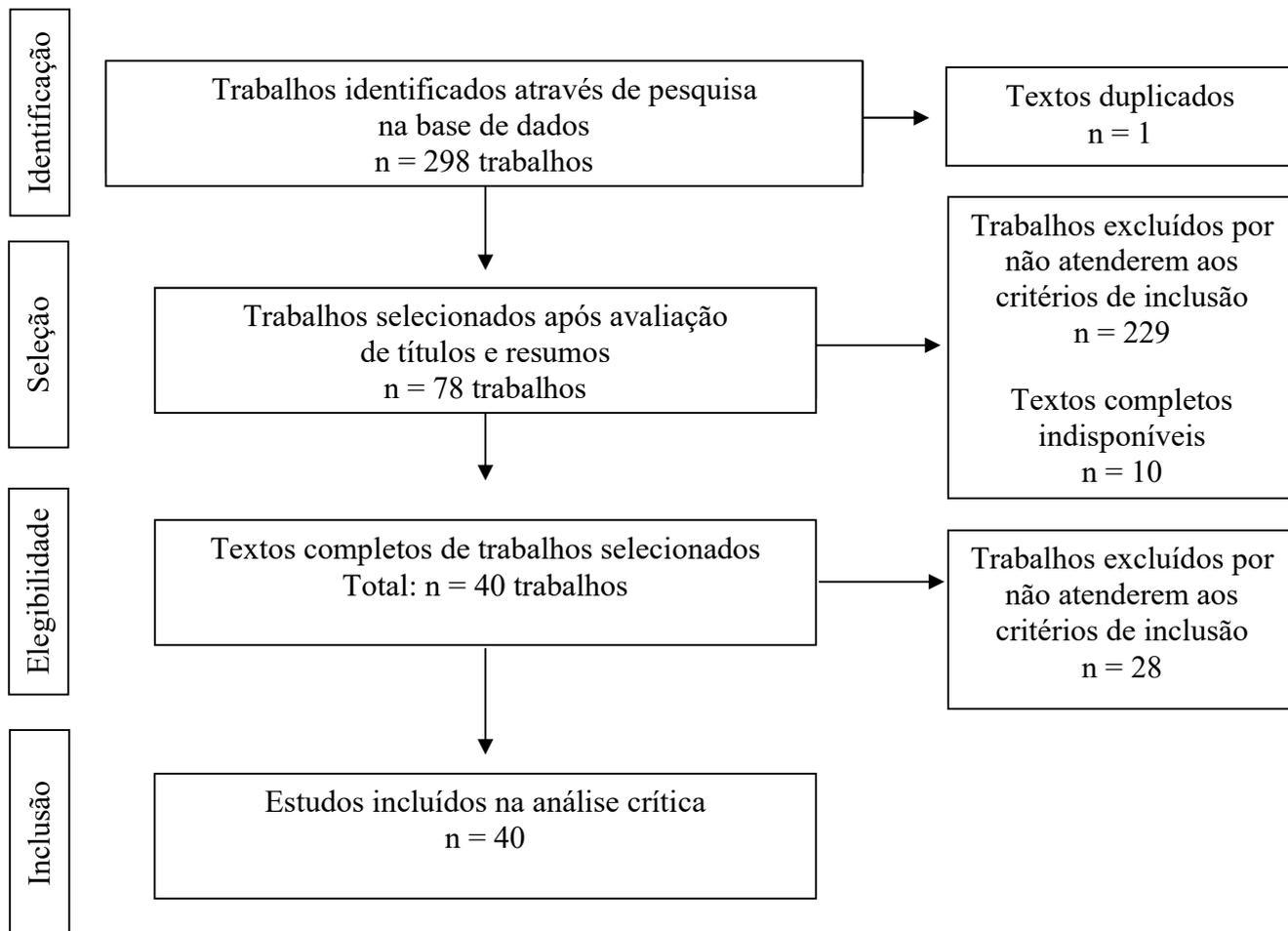
Foram considerados elegíveis estudos realizados com pacientes HIV com 18 anos ou mais, em TARV, que apresentam em seus resultados fatores que interferiram negativamente na adesão ao TARV.

Foram excluídos os estudos desenvolvidos com crianças ou jovens com idade inferior a 18 anos; gestantes e puérperas; pacientes com coinfeções (que avaliaram adesão em pacientes coinfectados ex. HIV/Hepatite C/Tuberculose) e, ainda, os estudos que avaliam adesão sobre algum esquema ARV específico; estudos avaliando a adesão a profilaxia pós-exposição (PEP) ou profilaxia pré-exposição (PREP) e, por fim, textos que não apresentaram informações consistentemente claras na avaliação dos seus resultados.

O estudo não abrangeu crianças e/ou adolescentes, devido ao contexto de adesão desta população ser bastante complexo, e muitas vezes determinada por seus responsáveis ou cuidadores, que por vezes, também possui infecção pelo HIV e não aderem ao tratamento¹⁵. Também foram excluídas as gestantes da amostra do trabalho, pois como citado por Barros et al. (2011)¹⁶ a adesão deste público ao tratamento, está associado ao receio de transmitir o HIV para o bebê e também de não estar presente no desenvolvimento dos filhos. Ainda segundo Barros et al. (2011)¹⁶, o desejo de terem filhos saudáveis é um dos principais motivos para adesão ao tratamento.

O processo de busca permitiu a identificação de 298 estudos, sendo um excluído devido duplicidade. Após avaliação dos títulos e resumos, aplicando os critérios de elegibilidade, chegou-se a um valor de 78 artigos selecionados para leitura completa. Porém desses artigos dez não estavam disponíveis para acesso, sendo possível examinar 68 artigos, os quais foram avaliados criteriosamente chegando-se no número final de 40 artigos conforme figura 1.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos na revisão, adaptada de acordo com o PRISMA Flow Diagram¹⁴.



Foi realizada revisão sistemática da literatura, através do estudo do tipo exploratório, bibliográfico e descritivo. Os achados foram então sintetizados em tabelas segundo categoria de fator que interfere na adesão ao TARV, que será trabalhado posteriormente na figura 2.

Foi identificada como possível fonte de viés a avaliação da aderência ao tratamento, pois os estudos usam diferentes critérios metodológicos para caracterizar adesão. Desta forma, não havendo um método padronizado para este tipo de avaliação, optou-se por não considerar isto como critério de inclusão e/ou exclusão dos estudos. A avaliação dos diferentes métodos utilizados pelos autores para quantificar a adesão – diferentes formas para avaliar adesão, o que será apresentado posteriormente com as discussões.

RESULTADOS

O presente estudo incluiu 42 artigos selecionados conforme figura 1, que preencheram os critérios de elegibilidade. A figura 2 descreve os artigos incluídos em relação ao autor principal, título, ano de publicação, país e os fatores associados à baixa adesão ao TARV identificado em cada artigo. Dos artigos selecionados, dezessete (17) foram desenvolvidos em países da África, dez (10) nos Estados Unidos, enquanto que nove (9) ocorreram em países da Ásia (Sendo três no Nepal, dois no Irã, dois no Vietnã, um na China e um na Índia) e apenas um (1) foi realizado no Brasil.

Os artigos foram publicados no período de Janeiro de 2014 a setembro de 2019. O maior número de publicações ocorreu nos anos de 2015 (n=11) e 2014 (n=10). Ocorreu redução nos números de publicações incluídas nos anos seguintes, sendo 4 em 2016, 8 em 2017, 2 em 2018 e 5 em 2019. A amostra dos estudos variou de 28 a 4.495 participantes, entre todos os estudos abrangeram-se o número de 22.837 participantes, não sendo contabilizadas as amostras das quatro revisões sistemáticas. Foram analisados os aspectos metodológicos dos artigos incluídos, quanto ao delineamento do estudo e critérios para avaliação da adesão aos medicamentos ARVs, demonstrados na figura 2.

Foi identificado que dez estudos não foram encontrados disponíveis em sua íntegra em nenhuma plataforma digital, e desta forma não possibilitou sua avaliação e inclusão neste estudo.

Figura 2. Quadro de artigos incluídos nesta revisão, onde é apresentado autor principal, título, ano de publicação, país, tipo de estudo e os fatores associados à má adesão ao TARV.

Título	Autor principal / Ano da publicação	País	Tipo de estudo	Fatores associados à má adesão aos ARV
Adherence to antiretroviral treatment and associated factors among people living with HIV and AIDS in CHITWAN, Nepal.	Neupane S, et al. 2019 ¹⁷	Nepal	Estudo transversal	Sexo masculino; consumo de álcool; duração da infecção pelo HIV superior a três anos; efeito colateral dos ARVs.
Social and economic barriers to adherence among patients at Livingstone General Hospital in Zambia.	Moomba K, et al. 2019 ¹⁸	Zâmbia	Estudo exploratório	Fatores econômicos, como a pobreza, o desemprego e a falta de comida. Fatores sociais como a medicina tradicional, religião, e falta de apoio familiar e apoio social, e divulgação do estado HIV.

Antiretroviral therapy adherence and its determinant factors among people living with HIV/AIDS: a case study in Iran.	Morowatisharifabad MA, et al. 2019 ⁸	Irã	Estudo transversal	Esquecimento; elevado número de comprimidos; problemas de transporte; sentir-se deprimido.
Depression, social support, and adherence to antiretroviral therapy among people living with HIV in Guangxi, China: a longitudinal study.	Mao Y, et al. 2019 ¹⁹	China	Estudo caso-controlado	Depressão
Associations Between Anxiety and Adherence to Antiretroviral Medications in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis.	Wykowski J, et al. 2019 ²⁰	Estados Unidos	Revisão sistemática e metanálise	Ansiedade
Harmful alcohol drinking among HIV-positive people in Nepal: an overlooked threat to anti-retroviral therapy adherence and health-related quality of life.	Pokhrel KN, et al. 2018 ²¹	Nepal	Estudo transversal	Consumo de álcool
Non-adherence to anti-retroviral medication in Shiraz, 2014: a cross sectional study.	Motazedian N, et al. 2018 ²²	Irã	Estudo transversal	Consumo de drogas intravenosas; transmissão ocorreu por uso de drogas injetáveis; menor contagem de CD4; estado civil: ser sozinho.
Marijuana use and HIV treatment outcomes among PWH receiving care at urban HIV clinic.	Sinha S, et al. 2017 ⁹	Estados unidos	Estudo de coorte	Consumo de álcool, cocaína/heroína Sintomas depressivos
Identifying the Intersection of Alcohol, Adherence and Sex in HIV Positive Men on ART Treatment in India Using an Adapted Timeline Followback Procedure.	Schensul JJ, et al. 2017 ²³	Índia	Estudo de intervenção	Consumo de álcool

At-Risk Alcohol Use is Associated with Antiretroviral Treatment Nonadherence Among Adults Living with HIV/AIDS	Paolillo EW, et al. 2017 ¹⁰	Estados Unidos	Estudo de coorte	Consumo de álcool
Network support, technology use, depression, and ART adherence among HIV-positive MSM of color.	Holloway IW, et al. 2017 ²⁴	Estados Unidos	Estudo transversal	Idade mais avançada (30 anos de idade ou mais); raça / etnia negra; sintomas depressivos e não ter rede social de apoio.
'I told her this is your life': relationship dynamics, partner support and adherence to antiretroviral therapy among South African couples.	Conroy A, et al. 2017 ²⁵	África do Sul	Estudo exploratório	Conflito através da indução de estresse e esquecimento; abuso verbal. Medo de suas reações negativas do companheiro pode impedir de pedir ajuda com seus medicamentos
Barriers and facilitators to antiretroviral therapy	Croome N, et al. 2017 ¹²	África do Sul, Uganda Etiópia e Quênia	Revisão sistemática e metanálise	Esquecimento; falta de acesso a alimentação adequada; estigma e discriminação; estar fora da casa ou viajando; negação da própria condição de HIV.
Depression at Treatment Initiation Predicts HIV Antiretroviral Adherence in Uganda.	Wagner GJ, et al. 2017 ²⁶	Uganda	Estudo de coorte	Depressão
Adherence to Antiretroviral Therapy and Its Determinants Among HIV-Infected Patients in Nigeria	Odili VU, et al. 2017 ²⁷	Nigéria	Estudo transversal	Esquecimento; ocupado com as tarefas diárias; evitar ser visto tomando os medicamentos; presença de efeitos adversos; muitos comprimidos para tomar; indisponibilidade do medicamento no centro; presença de doença concomitante.
Medication beliefs mediate the association between medical mistrust and antiretroviral adherence among African Americans living with HIV/AIDS	Kalichman SC, et al. 2015 ²⁸	Estados Unidos	Estudo transversal	Consumo de álcool; menos apoio social; efeitos colaterais dos medicamentos; maior desconfiança do profissional médico e menos crenças de necessidade de medicamentos.

Using Path Analysis to Evaluate the Healthcare Empowerment Model Among Persons Living with HIV for Antiretroviral Therapy Adherence	Van den Berg JJ, et al. 2016 ²⁹	Estados Unidos	Estudo de coorte	Sintomas depressivos Traumas na vida
The role of alcohol use in antiretroviral adherence among individuals living with HIV in South Africa: Event-level findings from a daily diary study	Sileo KM, et al. 2016 ³⁰	África do Sul	Estudo de coorte	Consumo de álcool
Adherence to antiretroviral therapy and its determinants among persons living with HIV/AIDS in Bayelsa state, Nigeria	Suleiman IA and Momo A. 2016 ³¹	Nigéria	Estudo transversal	Esquecimento; estar ocupado; sentir-se melhor; queria evitar os efeitos de drogas.
Reasons for Missing Antiretroviral Therapy: Results from a Multi-Country Study in Tanzania, Uganda, and Zambia.	Koole O, et al. 2016 ³²	Tanzânia Uganda e Zâmbia	Estudo transversal	Esquecimento; Insegurança alimentar; sintomas associados ao uso dos ARVs; não possuir transporte para ir à farmácia.
The Association of HIV-Related Stigma to HIV Medication Adherence: A Systematic Review and Synthesis of the Literature	Sweeney, S.M and Vanable, P.A. 2015 ³³		Revisão sistemática da literatura	Estigma.
Effects of cigarette smoking and nicotine dependence on adherence to antiretroviral therapy among HIV-positive patients in Vietnam	Nguyen NTP, et al. 2015 ³⁴	Vietnã	Estudo transversal	Dependência de nicotina; ansiedade.
Factors associated with adherence to Antiretroviral Therapy (ART) among adult people living with HIV and attending their clinical care, Eastern Ethiopia.	Letta S, et al. 2015 ³⁵	Etiópia	Estudo transversal	Esquecimento; estar longe de casa; Estar ocupado com diferentes atividades.

Perceived Family Support and Antiretroviral Adherence in HIV-Positive Individuals: Results from a Community-Based Positive Living With HIV Study.	Poudel KC, et al. 2015 ³⁶	Nepal	Estudo de coorte	Baixos níveis de apoio família Baixos níveis de apoio emocional. Altos níveis de danos físicos causados por parte da família.
Adherence to antiretroviral treatment by adults in a rural area of Botswana.	Ehlers VJ and Tshisuyi ET. 2015 ³⁷	África do Sul	Estudo transversal	Esquecimento; ter ficado sem comprimidos; Depressão
Antiretroviral Non-Adherence is Associated With a Retrieval Profile of Deficits in Verbal Episodic Memory.	Obermeit LC, et al. 2015 ³⁸	Estados Unidos	Estudo de coorte	Déficit de recuperação (memória).
Depressive Symptoms Mediate the Effect of HIV-Related Stigmatization on Medication Adherence Among HIV-Infected Men Who Have Sex with Men.	Mitzel LD, et al. 2015 ³⁹	Estados Unidos	Não especificado	Estigma e sintomas depressivos.
Incomplete adherence among treatment experienced adults on antiretroviral therapy in Tanzania, Uganda and Zambia	Denison JA, et al. 2015 ⁴⁰	Tanzânia, Uganda e Zâmbia	Estudo transversal	Altos níveis de estigma internalizado. Rastreamento positivo para o abuso de álcool, Ter consultado com tradicional curador / herbolária por causa do HIV Possuir um maior número de sintomas relacionados com HIV
Predictors of poor adherence among people on antiretroviral treatment in Cape Town, South Africa: a case-control study	Dewing S, et al. 2015 ⁴¹	África do Sul	Estudo de caso-controle	Escala de Barreiras Estruturais ao Uso de Medicamentos (SBMT) Não divulgação do estado sorológico, influência de líderes religiosos e curandeiros tradicionais, e o consumo de álcool.
Antiretroviral therapy adherence strategies used by patients of a large HIV clinic in Lesotho	Axelsson JM, et al. 2015 ⁴²	Lesoto	Estudo transversal	Mudança na rotina ou um evento imprevisível; não ter levado os medicamentos quando saiu de casa; ter esquecido reabastecer os

				medicamentos a tempo; consumo de álcool; esquecimento; estar ocupado com trabalho.
Does Food Insecurity Undermine Adherence to Antiretroviral Therapy? A Systematic Review.	Singer AW, et al. 2014 ⁴³	Estados Unidos	Revisão sistemática	Insegurança alimentar
Barriers to and Facilitators of Adherence to Antiretroviral Therapy Among People Living With HIV in Lao PDR: A Qualitative Study.	Portelli MS, et al. 2014 ⁴⁴	Estados Unidos	Estudo transversal	Falta de transporte, estigma e discriminação, esquecimento, sofrimento psíquico, barreiras dentro do sistema de saúde e uso de medicina alternativa.
Saúde mental, suporte familiar e adesão ao tratamento: associações no contexto HIV/Aids.	Camargo LA, et al. 2014 ⁴⁵	Brasil	Estudo transversal	Desejo de morte
Barriers and Facilitators of Adherence to Antiretroviral Drug Therapy and Retention in Care among Adult HIV-Positive Patients: A Qualitative Study from Ethiopia.	Bezabhe WM, et al. 2014 ⁴⁶	Etiópia	Estudo exploratório	Restrições econômicas, estigma e discriminação, e divulgação do estado HIV.
Psychosocial burdens negatively impact HIV antiretroviral adherence in gay, bisexual, and other men who have sex with men aged 50 and older	Halkitis PN, et al. 2014 ⁴⁷	Estados Unidos	Estudo transversal	Depressão, estigma relacionado com o HIV e compulsão sexual
Food Insecurity and Other Poverty Indicators Among People Living with HIV/AIDS: Effects on Treatment and Health Outcomes.	Kalichman SC, et al. 2014 ⁴⁸	Estados Unidos	Estudo transversal	Insegurança alimentar
Stigma, Disclosure, Coping, and Medication Adherence Among People Living with HIV/AIDS in Northern Tanzania	Lyimo RA, et al. 2014 ⁴⁹	Tanzânia	Estudo exploratório	Uso de álcool, auto-estigma e negação do status de HIV

Reduced Adherence to Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Tanzanians Seeking Cure From the Loliondo Healer	Thielman NM, et al. 2014 ⁵⁰	Tanzânia	Estudo de coorte	Acreditar que o tratamento com curandeiro melhorava ou curava sua Infecção pelo HIV. Ser aconselhados a parar de tomar os ARVs Procurou uma cura à base de plantas ou um líder espiritual. Visitar o curandeiro.
Longitudinal assessment of associations between food insecurity, antiretroviral adherence and HIV treatment outcomes in rural Uganda.	Weiser SD, et al. 2014 ⁵¹	Uganda	Estudo de coorte	Insegurança alimentar
Correlates of non-adherence to antiretroviral therapy in a cohort of HIV-positive drug users receiving antiretroviral therapy in Hanoi, Vietnam.	Jordan MR, et al. 2014 ⁵²	Vietnã	Estudo de coorte	Uso de drogas injetáveis Maior período de tratamento ARV

*Fonte: Elaborado pelas autoras, 2020.

DISCUSSÃO

Em relação aos fatores associados à má adesão ao tratamento antirretroviral, o consumo de álcool apareceu com maior frequência nos estudos, sendo um total de dez estudos que vincularam o uso de álcool a uma menor aderência aos ARVs. Segundo identificado no estudo de Schensul et al. (2017)²³ o consumo de qualquer quantidade de álcool está relacionado a menor aderência, inclusive no dia seguinte do uso de álcool. Enquanto que outro estudo apontou que o consumo elevado de álcool está associado ao risco três vezes maior de perda das doses dos medicamentos³⁰. Axelsson et al. (2015)⁴² também identificou que pacientes deixam de usar medicamentos quando consomem bebidas alcoólicas, muitas vezes devido a preocupações com interações com o álcool. Uso de outras drogas como possível causa para a baixa adesão também é apresentado em três estudos^{9, 22, 52}, assim como a dependência de

nicotina, caracterizada pelo aumento de unidade na pontuação no teste de Fagerstrom, estando associada com maiores probabilidades de não aderência ³⁴.

Em segundo lugar com maior frequência foi identificada a depressão - ou sintomas depressivos - e o esquecimento, visto que ambos aparecem associados a menor adesão ARV, em nove estudos cada. Holloway et al. (2019) ²⁴ demonstraram que maiores sintomas depressivos, conforme pontuação em escala de avaliação de sintomas, foram associados com pior adesão. Assim como em outro estudo que apontou a redução na probabilidade de adesão a cada aumento de unidade de depressão ²⁶. Também foi identificado estigma associado positivamente com sintomas depressivos e negativamente associado a adesão à medicação, sendo que os sintomas depressivos mediaram completamente a associação entre estigma e adesão ³⁹. Além da depressão ou de sintomas de alguma forma associados a ela, estudos apontam o sofrimento psíquico ⁴⁴, traumas na vida ²⁹, ansiedade ^{20, 34} e o desejo de morte ⁴⁵ como fatores relacionados ao menor uso dos medicamentos ARVs.

Nove estudos trazem o esquecimento com fator associado à menor aderência ao tratamento. Enquanto outros cinco artigos associam estar ocupado com tarefas diárias ²⁷, ocupado no trabalho ⁴² ou estar longe de casa ^{12, 35} e não ter levado os medicamentos quando saiu de casa ⁴² com a baixa adesão aos medicamentos. Axelsson et al. (2015)⁴² também traz a mudança de rotina como causa de baixa aderência. No estudo desenvolvido por Morowatisharifabad et al. (2019)⁸, verificou-se o esquecimento como a principal razão para a falta de adesão a TARV. Semelhante ao encontrado por Odili, Obieche e Amibor (2017)²⁷, onde 60,4% dos participantes relataram a variável “esquecer-se de tomar os medicamentos” associada a não adesão ou perda de doses de ARVs. O esquecimento, barreira citada por diversos autores, é uma variável que pode ser facilmente trabalhada com os usuários, através da criação de estratégias. Croome et al. (2017)¹² verificou que a estratégia de utilização de lembretes para tomar os medicamentos pode servir como um dos principais facilitadores de adesão. Outro estudo identificou que esta estratégia, a de uso de lembretes, através da utilização de alarmes de celular, relógio, ou do apoio de familiares são importantes meios para melhorar a adesão ⁵³.

O estigma foi associado com a aderência em oito estudos analisados nesta revisão. Portelli et al. (2015)⁴⁴ afirma que “o estigma é uma desaprovação social ou marca de desgraça associada ao HIV, e discriminação é o tratamento injusto daqueles com HIV com base em preconceitos”. Ainda segundo o autor, o estigma aparece principalmente através do medo de divulgação, da falta de apoio social e motivação. Outro estudo, que busca compreender os

mecanismos de associação entre estigma e adesão, mostra que dificuldades de saúde mental possivelmente mediam essa associação, o que permite a relação com pesquisas que apontam para a relação entre estigma e depressão ^{33, 39}. Além disso, a discriminação gerada, muitas vezes, por falta de informação sobre as formas de transmissão, pela demissão do emprego ou mesmo pela dificuldade de conseguir trabalho, levam a PVHIV a perda da motivação, instabilidade emocional e a má adesão ARVs.

Assim como o estigma, a negação do estado de portador do HIV ^{12, 49}, o desejo de evitar ser visto tomando seus medicamentos ARVs ²⁷ e o medo da divulgação do resultado laboratorial ^{18, 46} também surgem como barreira para a aderência ao tratamento.

Falta ou menor apoio familiar foi percebido como risco de menor aderência por cinco estudos, sendo que um dos artigos analisou os aspectos positivos e negativos do apoio familiar na adesão a TARV. Poudel et al. (2015) ³⁶ identificou que baixo nível de apoio familiar, apoio emocional e/ou distância emocional agem negativamente na adesão ³⁶. Ainda este mesmo estudo concluiu que “a experiência mais frequente de dano físico por parte da família e maiores níveis de distância emocional sentida dos membros da família foram associados ao aumento do risco de não adesão à TARV”. Os autores ainda afirmam que “muitas vezes, os indivíduos HIV positivos podem não revelar o seu estado de saúde para os membros da família, levando a uma falta de apoio familiar para melhorar a adesão à medicação”. Diante das relações sociais e emocionais, os conflitos também são uma importante causa para a baixa adesão ARVs, uma vez que podem induzir ao estresse e ao esquecimento ²⁵.

Em cinco estudos os fatores econômicos foram identificados como barreira para uma boa adesão ao tratamento. Segundo Moomba e Van Wyk (2019) ¹⁸, a falta de renda devido ao desemprego dificulta a compra de comida bem como disponibilidade para arcar com os custos de deslocamento para consultas e obtenção de medicamentos ARVs. Em estudo realizado por Portelli et al. (2015) ⁴⁴ o custo de transporte e a distância para as clínicas de tratamento foram as barreiras de adesão mais frequentemente relatadas. Também associado a fatores econômicos, a insegurança alimentar esteve presente em cinco estudos. Associação estatisticamente significativa entre insegurança alimentar e aderência ARV foi encontrada por Singer et al. (2014) ⁴³, sendo que o estudo identificou nove trabalhos com aumento das chances de não adesão entre entrevistados com insegurança alimentar. Assim como para Weiser et al. (2014) ⁵¹, a insegurança alimentar esteve associada a uma chance 67% maior de não adesão.

O uso de medicina tradicional e crenças religiosas também surgiram em quatro dos estudos avaliados. Thielman et al. (2014)⁵⁰ identificaram que as promessas atraentes de cura pela medicina não tradicional foram capazes de induzir os pacientes a comprometer seu orçamento financeiro e realizar deslocamento para lugares distantes, interrompendo anos de adesão satisfatória à TARV. Outro estudo também apontou que algumas religiões promovem a cura pela fé, sendo que em algumas casos, sacerdotes incentivam as pessoas a abandonarem a TARV, pois foram curados pela oração¹⁸. Situações como esta, interferem negativamente no uso dos medicamentos, e agravam a saúde dos indivíduos. Moomba e Van Wyk (2019)¹⁸ identificaram através de relatos que devido a fé cega em pastores religiosos, alguns pacientes que param de tomar a medicação, evoluído para óbito.

O regime de medicamentos e os efeitos colaterais dos ARV são fatores controversos em relação à adesão. Enquanto alguns estudos não citam estes fatores como problemas, outros relatam que os efeitos adversos dos ARVs, a intenção de evitar os efeitos adversos dos ARVs, estar sentindo-se melhor, bem como, o elevado número de comprimidos são potenciais barreiras para a adesão aos ARVs^{8, 17, 27, 28, 31, 32, 44}.

Os fatores identificados com menor frequência, nos estudos relacionados a uma menor adesão aos ARVs, foram: idade mais avançada, ou seja, acima de 30 anos²⁴, ser do sexo masculino¹⁷, ser negro²⁴, ter HIV por um período superior a três anos^{17,52}, ter adquirido o vírus através do uso de drogas injetáveis²², presença de doença concomitante²⁷, menor contagem de LTCD4²², compulsão sexual⁴⁷, déficit de recuperação de memória³⁸ e desconfiança do profissional médico com menos crença na necessidade de medicamento²⁸.

Os inúmeros estudos relacionados à adesão aos ARVs confirmam o aspecto já citado por Polejack e Seidl desde 2010⁵, onde os autores citam que monitorar e medir a adesão são um grande desafio na área da saúde, uma vez que não há métodos ou procedimentos padrões para esta finalidade. No entanto, analisar a adesão é uma tarefa essencial, pois é através dela que se avaliam as respostas das intervenções propostas, objetivando melhorar a continuidade do tratamento, além de compreender as barreiras para adesão.

Polejack e Seidl (2010)⁵ ao avaliar as técnicas de monitorização da adesão, constatou que o autorrelato foi o método mais utilizado. No entanto esta técnica tem como viés a tendência dos pacientes superestimarem a adesão com receio de decepcionar ou desagradar os profissionais de saúde. Entre os outros métodos utilizados entre os que avaliam o número de medicamentos ingeridos pode-se citar: o monitoramento eletrônico dos medicamentos, o qual utiliza frascos adaptados com microprocessador que identifica a hora e a data que o frasco foi

aberto; a contagem manual de comprimidos, que também possibilita uma avaliação da ingestão de medicamentos, no entanto, a contagem surpresa é mais confiável, uma vez que, não induz o paciente a esvaziar o frasco antes do atendimento; os registros de dispensação de ARVs também fornecem indicadores de adesão, ao avaliar a data de retirada dos medicamentos comparada com a data esperada, além da avaliação da carga viral⁵.

Uma vez que não existe um protocolo padrão para o estudo da adesão a TARV, os métodos existentes podem ser utilizados associados ou isolados. Na maioria dos estudos avaliados o autorrelato aparece como a única^{36, 50} ou principal estratégia de avaliação, sendo em alguns casos utilizado uma escala analógica visual^{9, 28, 48}, enquanto outros optam pelo uso de questionário estruturado para avaliar as doses de ARV perdidas^{8, 20, 21, 24}. Poucos estudos associaram mais de uma estratégia de análise, como dados de dispensação de medicamentos na farmácia, contagem de comprimidos, autorrelato e medidas de carga viral e LCD4^{37, 45}. Assim como também foi identificado, mas em menor frequência, o monitoramento eletrônico³⁸.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo evidenciou que ainda há muito a ser investigado sobre as dinâmicas de adesão e formas de monitoramento. Além disso, como citado anteriormente no texto, apenas um trabalho realizado no Brasil foi incluído na investigação, conforme descritores utilizados para busca, período de estudo e critérios de inclusão. O que instiga saber se os estudos realizados no Brasil não abarcam este período de estudo, ou não foram localizados devido os critérios de busca selecionados para investigação. Foram identificados estudos atuais, desenvolvidos no Brasil, avaliando a adesão ao TARV, através do monitoramento virológico (carga viral), associado ao medicamento, sem ênfase no fator associado a não adesão^{54,55}.

Este estudo vai ao encontro do que é observado na atuação profissional junto as PVHIV, onde são identificados muitos dos fatores trazidos neste estudo diretamente relacionados a problemas de adesão ao TARV. Dentre eles, a vulnerabilidade econômica e social, questões de estigma e autoestigma, dificuldade para aceitação do diagnóstico e do tratamento, a dependências do álcool e outras drogas, além demandas de saúde mental, principalmente, relacionada a quadros de depressão. Diante desta gama de fatores é preciso arquitetar estratégias, multiprofissional e em rede para obter uma adesão sustentada do tratamento.

No entanto mais pesquisas devem ser realizadas para compreender as dinâmicas interligadas a adesão adequada aos medicamentos ARVs. Ressalta-se a necessidade de novos estudos no Brasil, visto ser referência na temática de HIV/AIDS, e ter política de amplo fornecimento de medicamentos ARVs para todas as PVHIV. Pois, para além do acesso aos ARVs, é preciso promover e instituir ações estratégicas para controle e promoção do uso correto e adequado dos medicamentos ARVs.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 412 p. ISBN 978-85-334-2640-5.
2. Santana JC, Da Silva CP, Pereira CA. Principais doenças oportunistas em indivíduos com HIV. *Humanidades & tecnologia em revista (FINOM)* - ISSN: 1809-1628. Ano XIII, vol. 16- Jan- Dez 2019
3. UNAIDS. Estatísticas globais sobre HIV 2019 [internet]. Brasil [atualizado em novembro 2019; citado em 2020 fev 19] Disponível em: <https://unaids.org.br/estatisticas/>
4. Galvão MT, Soares LL, Pedrosa SC, Fiuza ML, Lemos LA. Qualidade de vida e adesão à medicação antirretroviral em pessoas com HIV. *Acta Paul Enferm.* 2015; 28(1):48-53.DOI: 10.1590/1982-0194201500009
5. Polejack L, Seidl EMF. Monitoramento e avaliação da adesão ao tratamento antirretroviral para HIV/aids: desafios e possibilidades. *Ciência & Saúde Coletiva*, 15(Supl. 1):1201-1208, 2010
6. Almeida AS, Batista CRRS, De Vasconcelos CR, Da Silva DP. Desafios e perspectivas dos medicamentos antirretrovirais no Brasil: uma investigação bibliográfica. *Revista GEINTEC*– ISSN: 2237-0722. Aracaju/SE. Vol.7, n.3, p.3986-3997, jul/ago/set – 2017. D.O.I.: 10.7198/geintec.v7.i3.1184
7. Brasil. Ministério da saúde. Blog da Saúde - Tratamento brasileiro contra HIV/Aids se consolida como referência mundial [Internet]. Brasil: Governo do Brasil, com informações do Ministério da Saúde, do Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids, da Fiocruz e da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI).[atualizado em 17 dezembro 2018; citado em 01 março 2020]. Disponível

em:<http://www.blog.saude.gov.br/index.php/promocao-da-saude/53684-tratamento-brasileiro-contra-hiv-aids-se-consolida-como-referencia-mundial>

8. Morowatisharifabad et al. Antiretroviral therapy adherence and its determinant factors among people living with HIV/AIDS: a case study in Iran. *Res Notes*. 2019; 12:162, DOI:10.1186/s13104-019-4204-5
9. Sinha S, McCaul ME, Hutton H, et al. Marijuana use and HIV treatment outcomes among PWH receiving care at an urban HIV clinic. *Journal of substance abuse treatment*. 2017; DOI: 10.1016/j.jsat.2017.09.009
10. Paolillo EW, Gongvatana A, Umlauf A, et al. At-Risk Alcohol Use is Associated with Antiretroviral Treatment Nonadherence Among Adults Living with HIV/AIDS. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017; Vol 41, No 8, pp 1518–1525. DOI: 10.1111/acer.13433
11. Fauci AS, Folkers GK. Toward an AIDS-Free Generation. *JAMA*, July 25, 2012-v. 308, n. 4,p. 434-444.
12. Croome N, Ahluwalia M, Hughes LD, et al. Barriers and facilitators to antiretroviral therapy. *AIDS*, 2017, Vol 31 No 7; DOI:10.1097/QAD.0000000000001416
13. Oliveira LQ, Campesatto EA. Fatores que levam a não adesão dos pacientes em tratamento com antirretrovirais. *Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR, Umuarama*, v.16, n.2, p. 79-84, maio/ago. 2012.
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009; 151(4):264-269
15. Braga DAO, De Vasconcelos LL, Pessoa CV, Prado RMS, Barros KBNT. Adesão à terapia antirretroviral de crianças e adolescentes portadores do vírus HIV: benefícios de estratégias. *Boletim Informativo Geum*, v. 7, n. 1, p. 47-53, jan./mar.,2016
16. Barros VL, Araújo MAL, Alcântara MNA, Guanabara MAO, Melo SP, Guedes SSS. Fatores que interferem na adesão de gestantes com HIV/AIDS à terapia antiretroviral. *Rev Bras Promoç Saúde, Fortaleza*, 24(4): 396-403, out./dez., 2011
17. Neupane S, Dhungana GP, and Ghimire HC. Adherence to antiretroviral treatment and associated factors among people living with HIV and AIDS in CHITWAN, Nepal. *BMC Public Health*. 2019; 19:720. DOI:10.1186/s12889-019-7051-3
18. Moomba K, Van Wyk B. Social and economic barriers to adherence among patients at Livingstone General Hospital in Zambia. *Afr J Prm Saúde Fam Med*. 2019; 11 (1), a1740. DOI:10,4102 / phcfm.v11i1.1740

19. Mao Y, Qiao S, Li X, Zhao Q, et al. Depression, social support, and adherence to antiretroviral therapy among people living with hiv in Guangxi, China: a longitudinal study. *AIDS Education and Prevention*, 2019; 31(1), 38–50.
20. Wykowski J, Kemp CG, Velloza J, Rao D, Drain PK. Associations Between Anxiety and Adherence to Antiretroviral Medications in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. *AIDS and Behavior*. 2019; DOI: 10.1007/s10461-018-02390-8
21. Pokhrel KN, Pokhrel KG, Neupane SR et al. Harmful alcohol drinking among HIV-positive people in Nepal: an overlooked threat to anti-retroviral therapy adherence and health-related quality of life. *Global Health Action*, 2019; 11:1, 1441783, DOI: 10.1080/16549716.2018.1441783
22. Motazedian N, Sayadi M, Firoozbakhtian A. Non- adherence to anti-retroviral medication in Shiraz, 2014: a cross sectional study. *Afri Health Sci*. 2018; 18(2): 384-393. DOI:10.4314/ahs.v18i2.24
23. Schensul JJ, Ha T, Schensul S, et al. Identifying the Intersection of Alcohol, Adherence and Sex in HIV Positive Men on ART Treatment in India Using an Adapted Timeline Followback Procedure. *AIDS Behav*. 2017; DOI:10.1007/s10461-017-1916-1
24. Holloway IW, Tan D, Dunlap SL, et al. Cederbaum. Network support, technology use, depression, and ART adherence among HIV-positive MSM of color. *AIDS Care*, 2017; DOI: 10.1080/09540121.2017.1325435
25. Conroy A, Leddy A, Johnson M, et al. ‘I told her this is your life’: relationship dynamics, partner support and adherence to antiretroviral therapy among South African couples. *Culture, Health & Sexuality*, 2017; DOI: 10.1080/13691058.2017.1309460
26. Wagner GJ, Slaughter M, and Ghosh-Dastidar B. Depression at Treatment Initiation Predicts HIV Antiretroviral Adherence in Uganda. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care*. 2017, Vol. 16(1) 91–97. DOI: 10.1177/2325957416677121
27. Odili VU, Obieche AO, and Amibor KC. Adherence to Antiretroviral Therapy and Its Determinants Among HIV-Infected Patients in Nigeria. *Journal of Pharmacy Practice*, 2017, Vol. 30(3) 291-295. DOI: 10.1177/0897190016633978
28. Kalichman SC, Eaton L, Kalichman MO, et al. Medication beliefs mediate the association between medical mistrust and antiretroviral adherence among African Americans living with HIV/AIDS. *Journal of Health Psycholog*, 2015; 1 -11 2015 DOI: 10.1177/1359105315600239

29. Van den Berg JJ, Neilands TB, Johnson MO, et al. Using Path Analysis to Evaluate the Healthcare Empowerment Model Among Persons Living with HIV for Antiretroviral Therapy Adherence. *AIDS patient care and STDs*. 2016; Volume 30, Number 11. DOI: 10.1089/apc.2016.0159
30. Sileo KM, Simbayi LC, Abrams A, et al. The role of alcohol use in antiretroviral adherence among individuals living with HIV in South Africa: Event-level findings from a daily diary study. *Drug and Alcohol Dependence*, 2016; 167: 103–111. DOI:10.1016/j.drugalcdep.2016.07.028
31. Suleiman IA, and Momo A. Adherence to antiretroviral therapy and its determinants among persons living with HIV/AIDS in Bayelsa state, Nigeria. *Pharmacy Practice* 2016 Jan-Mar;14(1):631. DOI:10.18549/PharmPract.2016.01.631
32. Koole O, Denison JA, Menten J, et al. Reasons for Missing Antiretroviral Therapy: Results from a Multi-Country Study in Tanzania, Uganda, and Zambia. *PLoS ONE* 11 (1): e0147309. 2016 DOI: 10.1371/journal.pone.0147309
33. Sweeney SM, and Venable PA. The Association of HIV-Related Stigma to HIV Medication Adherence: A Systematic Review and Synthesis of the Literature. *AIDS Behav*. 2015; DOI: 10.1007/s10461-015-1164-1
34. Nguyen NTP, Tran BX, Hwang LY, et al. Effects of cigarette smoking and nicotine dependence on adherence to antiretroviral therapy among HIV-positive patients in Vietnam. *AIDS Care*, 2015; DOI: 10.1080/09540121.2015.1090535
35. Letta S, Demissie A, Oljira L, et al. Factors associated with adherence to Antiretroviral Therapy (ART) among adult people living with HIV and attending their clinical care, Eastern Ethiopia. *BMC International Health and Human Rights*. 2015; 15:33 DOI 10.1186/s12914-015-0071-x
36. Poudel CK, Buchanan DR, Amiya RM, and Tandukar KP. Perceived Family Support and Antiretroviral Adherence in HIV-Positive Individuals: Results from a Community-Based Positive Living With HIV Study. *International Quarterly of Community Health Education* 2015, Vol. 36(1) 71–91. DOI: 10.1177/0272684X15614220
37. Ehlers VJ, and Tshisuyi ET. Adherence to antiretroviral treatment by adults in a rural area of Botswana. *Curationis* 38(1). 2015; DOI:10.4102/ curationis.v38i1.1255
38. Obermeit LC, Morgan EE, Casaletto KB et al. Antiretroviral Non-Adherence is Associated With a Retrieval Profile of Deficits in Verbal Episodic Memory. *The Clinical Neuropsychologist*, 2015. Vol. 29, No. 2, 197–213, DOI:10.1080/13854046.2015.1018950

39. Mitzel LD, Vanable PA, Brown JL, et al. Depressive Symptoms Mediate the Effect of HIV-Related Stigmatization on Medication Adherence Among HIV-Infected Men Who Have Sex with Men. *AIDS Behav.* 2015; DOI: 10.1007/s10461-015-1038-6
40. Denison JA, Koole O, Tsui S, et al. Incomplete adherence among treatment experienced adults on antiretroviral therapy in Tanzania, Uganda and Zambia. *AIDS* 2015, 29:361–371. DOI:10.1097/QAD.0000000000000543
41. Dewing S, Mathews C, Lurie M, et al. Predictors of poor adherence among people on antiretroviral treatment in Cape Town, South Africa: a case-control study. *AIDS Care*, 2015; Vol. 27, N ° 3, 342 – 349. DOI:10.1080/09540121.2014.994471
42. Axelsson JM, Hallager S and Barfod TS. Antiretroviral therapy adherence strategies used by patients of a large HIV clinic in Lesotho. *Journal of Health, Population and Nutrition*, 2015; 33:10. DOI:10.1186/s41043-015-0026-9
43. Singer AW, Weiser SD and McCoy SI. Does Food Insecurity Undermine Adherence to Antiretroviral Therapy? A Systematic Review. *AIDS Behav*, 2014; DOI:10.1007/s10461-014-0873-1
44. Portelli MS, Tenni B, Kounnavong S, et al. Barriers to and Facilitators of Adherence to Antiretroviral Therapy Among People Living With HIV in Lao PDR: A Qualitative Study. *Asia-Pacific Journal of Public Health* 2015, Vol. 27(2) 27(2) NP778–NP788. DOI: 10.1177/1010539512442082
45. Camargo LA, Capitão CG e Filipe EMV. Saúde mental, suporte familiar e adesão ao tratamento: associações no contexto HIV/Aids. *Psico-USF, Bragança Paulista*, v. 19, n. 2, p. 221-232, maio/agosto 2014, DOI:10.1590/1413-82712014019002013
46. Bezabhe WM, Chalmers G, Bereznicki LR, et al. Barriers and Facilitators of Adherence to Antiretroviral Drug Therapy and Retention in Care among Adult HIV-Positive Patients: A Qualitative Study from Ethiopia. *PLoS ONE* 9 (5): e 97353. 2014; DOI:10.1371/journal.pone.0097353
47. Halkitis PN, Perez-Figueroa RE, Carreiro T, et al. Psychosocial burdens negatively impact HIV antiretroviral adherence in gay, bisexual, and other men who have sex with men aged 50 and older. *AIDS Care*, 2014; DOI: 10.1080/09540121.2014.921276
48. Kalichman SC, Hernandez D, Cherry C, et al. Food Insecurity and Other Poverty Indicators Among People Living with HIV/AIDS: Effects on Treatment and Health Outcomes. *J Community Health*, 2014; DOI: 10,1007 / s10900-014-9868-0

49. Lyimo RA, Stutterheim SE, Hospers HJ, et al. Stigma, Disclosure, Coping, and Medication Adherence Among People Living with HIV/AIDS in Northern Tanzania. *AIDS patient care and STDs*. 2014 Volume 28, Number 2. DOI: 10.1089/apc.2013.0306
50. Thielman NM, Ostermann J, Whetten K, et al. Reduced Adherence to Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Tanzanians Seeking Cure From the Loliondo Healer. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 65: e104–e109.
51. Weiser SD, Palar K, Frongillo EA, et al. Longitudinal assessment of associations between food insecurity, antiretroviral adherence and HIV treatment outcomes in rural Uganda. *AIDS*, 2014; 28:115–120. DOI:10.1097/01.aids.0000433238.93986.35
52. Jordan MR, Obeng-Aduasare Y, Sheehan H, et al. Correlates of non-adherence to antiretroviral therapy in a cohort of HIV-positive drug users receiving antiretroviral therapy in Hanoi, Vietnam. *International Journal of STD & AIDS* 2014, Vol. 25 (9) 662-668 DOI: 10.1177/0956462413516301
53. Shigdel R, Klouman E, Bhandari A, Ahmed LA. Factors associated with adherence to antiretroviral therapy in HIVinfected patients in Kathmandu District, Nepal. *HIV AIDS (Auckl)*. 2014;6:109-116. D.O.I: 10.2147/HIV.S55816
54. Menezes EG, Santos SR, Melo GZ, et al. Fatores associados à não adesão dos antirretrovirais em portadores de HIV/AIDS. *Acta Paul Enferm*. 2018; 31(3):299-304.
55. Beck ST, Zankoski M, Vielmo L, et al. Monitoramento da terapia antirretroviral para o HIV em uma unidade dispensadora de medicamentos. *Santa Maria*, v. 43, n.3, p. 1-8, nov./dez. 2017 DOI: 10.5902/22365834 28697