

## Efetividade do tratamento antirretroviral após 12 e 66 meses em centro de referência para pessoas vivendo com HIV, Belo Horizonte, Minas Gerais - 2012 a 2018

*Effectiveness of antiretroviral treatment after 12 and 66 months at a reference centre for people living with HIV, Belo Horizonte, Minas Gerais; 2012-2018*

Mariana Amaral Raposo<sup>1</sup>; Júlio César Miranda<sup>2</sup>, Nathalia Sernizon Guimarães<sup>3</sup>; Unai Tupinambás<sup>4</sup>

### RESUMO

A terapia antirretroviral (TARV) promoveu reduções drásticas na morbidade e mortalidade de pessoas vivendo com HIV (PVH). A utilização adequada da TARV requer monitoramento contínuo para avaliar a resposta terapêutica e identificar eventos adversos relacionados à administração a longo prazo. Trata-se de um estudo de coorte, realizado em centro de referência em doenças infecciosas, Belo Horizonte, Minas Gerais, com o objetivo de avaliar a efetividade da TARV entre 2012 e 2018. A população do estudo foi composta por 82 PVH que tiveram indicação para início da TARV entre janeiro a dezembro de 2012. A efetividade da TARV, definida como carga viral < 50 cópias/mL, foi de 75,6% e 80,5% após 12 e 66 meses de seu início, respectivamente. Os casos de falha terapêutica continham em prontuário informações sobre má-adesão e/ou abandono. Apesar da introdução tardia da TARV, a resposta terapêutica foi melhor às estimadas pelo Ministério da Saúde e semelhante a estudos de eficácia, demonstrando efetividade da TARV nos períodos analisados. Estes dados ratificam que a política brasileira de enfrentamento da epidemia de HIV/Aids, de distribuição universal, é exitosa e deve ser mantida e aprimorada para evitar eventuais falhas terapêuticas.

**Palavras-chave:** HIV; Terapia Antirretroviral de Alta Atividade; Efetividade; Carga viral

<sup>1</sup>Biomédica, Mestre em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM-UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>2</sup>Acadêmico do curso de Medicina na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>3</sup>Nutricionista; Doutora em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM-UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>4</sup>Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM-UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil, Professor Associado Departamento de Clínica Médica da FM-UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

### Instituição:

Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG - Brasil.

### \* Autor Correspondente:

Unai Tupinambás

E-mail: unaitupi@gmail.com

Este estudo foi aprovado pelo COEP-UFMG em 29 de junho de 2011 sob o parecer número: ETIC 0251.0.203.000-11 e financiado pela Cooperação Técnica DNDST/AIDS DocuSign Envelope ID: 4F756B3F-817B-4226-9D40-8C47C86C78E5 e HIV - Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime. Projeto BRA/K57 (Edital 01/2013 Cooperação Técnica).

Recebido em: 05/08/2020.

Aprovado em: 23/11/2020.

**Conflito de Interesse:** Declaramos não haver conflitos de interesse.

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20210001>

Rev Med Minas Gerais 2021; 31: e-31101

## ABSTRACT

The antiretroviral therapy (ART) has caused a significant reduction in morbidity and mortality in people living with HIV (PLH). The appropriate use of the ART demands continuous monitoring in order to assess the therapeutic response and identify adverse events related to medium and long-term ART exposure. The aim of this study is to evaluate the effectiveness of ART between 2012 and 2018. It is a prospective cohort study carried out at a reference centre of infectious diseases in Belo Horizonte, Minas Gerais - Brazil. The population of this study was composed of 82 PLH who had indication for the beginning of ART between January and December 2012. The effectiveness of ART, defined as viral load < 50 copies/mL, was of 75.6% and 80.5% after 12 and 66 months, respectively. The cases of treatment failure registered in medical records had information of poor adherence and abandonment of treatment. In spite of the late introduction of ART in this population, the therapeutic response was better than the values described by Ministry of Health and similar to efficacy studies. These data ratify that the Brazilian public policies of combating HIV/AIDS epidemic, of universal distribution, have been successful and must be kept and improved to avoid possible treatment failures.

**Keywords:** HIV; Antiretroviral Therapy, Highly Active; Effectiveness; Viral Load

## INTRODUÇÃO E LITERATURA

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2017 havia no Brasil cerca de 860 mil pessoas vivendo com HIV (PVH). Entretanto, apenas 553 mil (aproximadamente 64%) estavam em terapia antirretroviral. Neste mesmo ano foram registradas 48 mil novas infecções e cerca de 14 mil óbitos decorrentes da doença<sup>1</sup>.

Dados epidemiológicos demonstraram que a terapia antirretroviral (TARV) composta por três drogas, introduzida em 1996, levou a quedas consideráveis na morbidade e mortalidade entre PVH<sup>2</sup>. Atualmente é bem estabelecido que o início precoce do tratamento está relacionado com o sucesso da TARV<sup>3-5</sup>. Nesse sentido, a TARV deve ser iniciada em todos os pacientes infectados pelo HIV com viremia detectável, independente da contagem de linfócitos T CD4+ (LTCD4+)<sup>6</sup>.

Tanto a contagem de LTCD4+ quanto a quantificação da carga viral (CV) do HIV após a exposição à TARV apresentam importantes aspectos prognósticos sobre a morbimortalidade da doença<sup>7</sup>. A literatura, é documentado que a redução da CV do HIV está relacionada à diminuição da progressão da doença. Sendo assim, a medida do RNA viral do HIV tornou-se o principal padrão laboratorial de acompanhamento das PVH<sup>8</sup>.

A TARV reduz a mortalidade e complicações relacionadas à infecção pelo HIV, além de prevenir a sua transmissão<sup>2,9</sup>. Entretanto, a utilização adequada da TARV requer monitoramento contínuo do paciente para avaliar a resposta terapêutica e identificar eventos adversos relacionados à

administração crônica de medicamentos potencialmente tóxicos. A falha da resposta a um regime de TARV é quase sempre resultado da má adesão ao tratamento, muitas vezes provocada pelos efeitos colaterais induzidos pelos medicamentos<sup>10</sup>.

O sucesso da TARV a curto prazo (entre 12 a 18 meses de seu início) já é bem documentado<sup>11</sup>. Entretanto, há poucos estudos que avaliam a efetividade da terapia a médio e longo prazo no Brasil. Nesse sentido, este estudo visa avaliar a efetividade da TARV após 66 meses de seu início em centro de referência para PVH em Belo Horizonte e sua influência sobre a má adesão e falha do tratamento.

## MATERIAL E MÉTODOS

### DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo de coorte sobre a efetividade da TARV em 12 e 66 meses após início da TARV em centro especializado em doenças infecciosas, Belo Horizonte – Minas Gerais, Brasil. O período do estudo foi de janeiro de 2012 a julho de 2018.

### CÁLCULO AMOSTRAL

Para o cálculo amostral foi utilizado: a prevalência de 91% de efetividade da TARV, encontrado no estudo de Pereira *et al.* (2017)<sup>12</sup>, que avaliou indivíduos que iniciaram TARV e conseguiram atingir a supressão viral em 12 meses no mesmo local deste estudo. O número aproximado de indivíduos que iniciaram TARV por ano nesse serviço (120

indivíduos). Um variação de 5% e um nível de confiança de 99%, o tamanho mínimo da amostra calculado foi de 78 pacientes.

### POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram inseridas 82 PVH sem exposição prévia de TARV, maiores de 18 anos, ambos os sexos, que tiveram indicação médica para início da TARV no período entre janeiro e setembro do ano de 2012 e que apresentavam valor de CV registrado em prontuário na data próxima a consulta ( $\pm 3$  meses) de inclusão do estudo e nos 12 e 66 meses após exposição à TARV.

### ASPECTOS ÉTICOS

O estudo seguiu as Diretrizes da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, sob o parecer nº. 0251.0.203.000-11 e foi financiado pela Cooperação Técnica DNDST/AIDS. Todos os participantes do estudo consentiram sua participação assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### DESFECHO ANALISADO

O desfecho do estudo foi a efetividade da TARV, que foi definida como resultado de CV não detectável ( $< 50$  cópias/mL) em 12 meses e 66 meses após o início da TARV.

### ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram descritos por meio de frequências e porcentagens e por meio de medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão (desvio padrão, limites) Foi utilizado o teste Shapiro-Wilk para avaliar a normalidade dos dados.

Na análise univariada, empregou-se o teste qui-quadrado ( $\chi^2$ ) ou teste Exato de Fisher na comparação entre variáveis dicotômicas e  $\chi^2$  de tendência para variáveis com mais de duas categorias.

Na análise multivariada, empregou-se regressão logística para identificação de possíveis fatores que influenciaram na efetividade da TARV (CV $<50$  cópias/mL) nos períodos analisados.

## RESULTADOS

### CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO NO INÍCIO DO SEGUIMENTO DA TARV

Foram analisadas 82 PVH, das quais 59 (72%) eram do sexo masculino. A idade média no início da TARV foi de 36,39 ( $\pm 9,13$ ) anos, sem diferenças estatísticas entre os sexos ( $p=0,44$ ). O ensino médio foi a escolaridade mais prevalente, representando 47,6% da amostra.

Em relação aos hábitos de vida, 23,5% relataram ser tabagistas e 58,8% referiram fazer uso de bebida alcoólica. O percentual de tabagistas era maior entre os homens ( $p=0,03$ ) e não houve diferenças estatísticas referente ao uso de bebida alcoólica entre os sexos ( $p=0,06$ ).

A TARV foi iniciada tardiamente com 32,9% da amostra com contagem de LTCD4+ menor ou igual a 200 cels/mm<sup>3</sup> e 67,1% com CV basal acima de 10 mil cópias/mL.

Dentre os primeiros esquemas antirretrovirais (ARV) prescritos, o mais prevalente foi AZT/3TC/EFZ (67,1%). Setenta e um (86,6%) esquemas ARV foram estruturados

principalmente em inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN), enquanto os demais (13,4%) foram estruturados em IP.

### CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO NO SEGUIMENTO DE 12 E 66 MESES DA TARV

Setenta e três indivíduos (89%) realizaram troca de esquema ARV no período do estudo. Nos 12 primeiros meses do início da TARV, 25 pacientes haviam realizado ao menos uma troca, caracterizando 34,2% do total de trocas do período do estudo (Tabela 1). Após 66 meses do início da TARV, 46 (64,8% de todas as trocas) pacientes realizaram troca com mais de um ano de seguimento. Dos pacientes que realizaram troca de medicamentos antirretrovirais, 37 (50,7%) trocaram seus esquemas para a coformulação Tenofovir/Lamivudina/Efavirenz (TDF/3TC/EFZ).

Foi realizada regressão logística para identificar possíveis fatores que tiveram influência na efetividade da TARV nos dois períodos analisados. As variáveis escolaridade, LTCD4+ basal e carga viral basal foram inseridas no modelo, uma vez que escolaridade apresentou valor- $p < 0,01$  na análise univariada e LTCD4+ basal e carga viral basal foram considerados fatores clinicamente associados a supressão viral. Foi encontrada associação significativa entre escolaridade e a não detecção de carga viral nas análises univariada e multivariada após 66 meses do início da TARV (Tabela 2).

### EVOLUÇÃO IMUNOLÓGICA E EFETIVIDADE DA TARV

A maioria dos indivíduos do estudo iniciou a TARV tardiamente. A mediana da contagem de LTCD4+ antes do início do tratamento foi de 274 cels/mm<sup>3</sup>. A evolução imunológica dos indivíduos do estudo está representada nas tabelas 3 e 4.

Na análise de 66 meses, todos os 16 pacientes (19,8%) que não atingiram o desfecho de efetividade da TARV (CV $<50$  cópias/mL) continham registrado em prontuário informações sobre má-adesão e/ou abandono de tratamento nos três últimos anos. Desses, 53,6% foi motivado por transtornos psiquiátricos como depressão. A tabela 5 apresenta os motivos relativos à má-adesão e/ou abandono da TARV registrados em prontuário.

## DISCUSSÃO

O predomínio do sexo masculino na amostra deste estudo reflete as estatísticas brasileiras em relação às taxas de detecção de HIV entre os sexos. Nas regiões Sudeste e Centro-Oeste, há um predomínio de homens em comparação com as demais regiões, sendo a razão de sexos, em 2016, respectivamente, de 25 e 26 casos em homens para cada 10 casos em mulheres<sup>13</sup>.

Menor escolaridade esteve associado com menor chances de atingir a supressão viral, o que corrobora com os dados de uma grande coorte europeia que avaliou pacientes que iniciaram TARV entre 1996 e 2013. PVH que tinham menor escolaridade obtiveram contagens menores de LTCD4+ e menor supressão viral após início da TARV<sup>14</sup>.

Apesar das recomendações para início precoce da TARV pelos protocolos empregados nos anos anteriores à 2017 (CD4 $<500$  cels/mm<sup>3</sup>)<sup>15</sup>, observou-se início tardio. A estimulação do início imediato é importante para melhora da efetividade e redução da transmissibilidade do HIV<sup>12</sup>.

**Tabela 1.** Características da efetividade da TARV 12 meses após seu início.

Características (n=82)	Efetividade da TARV n (%)	Análise univariada OR (CI 95%)	Valor-P	Análise multivariada OR (CI 95%)	Valor-P
Sexo					
Masculino	45 (76,3%)	1,00			
Feminino	17 (73,9%)	0,88 (0,29-2,67)	0,82		
Escolaridade					
Analfabeto	2 (50%)	0,24 (0,03-2,22)	0,21	0,25 (0,02-2,51)	0,24
Ensino fundamental	13 (72,2%)	0,61 (0,14-2,74)	0,52		
Ensino médio	30 (76,9%)	0,78 (0,21-2,94)	0,72		
Ensino superior	17 (81%)	1,00			
Idade (anos)					
18-30	14 (65,2%)	0,22 (0,04-1,21)	0,08		
31-38	19 (70,4%)	0,28 (0,05-1,50)	0,14		
39-43	11 (84,6%)	0,65 (0,08-5,29)	0,69		
44-62	17 (89,5%)	1,00			
LTCD4+ basal (cels/mL)					
≤ 200	19 (70,4%)	1,00		1,24 (0,37-4,14)	0,72
201 - 499	3 (78%)	1,49 (0,52-4,32)	0,46		
≥ 500	4 (80%)	1,68 (0,16-17,52)	0,66		
CV basal (cópias/mL)					
≤ 10 000	23 (85,2%)	2,88 (0,64-13,01)	0,17	2,84 (0,54-15,01)	0,22
10 001 - 99 999	29 (72,5%)	1,32 (0,37-4,73)	0,67		
≥ 100 000	10 (66,7%)	1,00			
Esquema ARV inicial					
Estruturados em ITRNN	52 (73,2%)	1,00			
Estruturados em IP	10 (90,9)	0,27 (0,03-2,28)	0,23		

LTCD4+: Linfócito T CD4+; CV: Carga viral; ARV: Antirretroviral; ITRNN: Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos; IP: Inibidores da protease; TARV: Terapia antirretroviral.

Mesmo com elevado percentual de início tardio da TARV, a média da primeira contagem de LTCD4+ é semelhante às descritas pelo MS no Estado de Minas Gerais<sup>13</sup>. A resposta imunológica e supressão virológica foram melhores às descritas pelo MS<sup>16</sup> e outros estudos de eficácia<sup>17:18</sup>. A efetividade da TARV aos 12 meses foi semelhante ao encontrado em uma coorte urbana no Rio de Janeiro<sup>19</sup>, porém demonstrou pior cenário em relação ao estudo de Pereira *et al.* (2017)<sup>12</sup> realizado em Belo Horizonte.

Neste estudo, não foram consideradas trocas do primeiro esquema antirretroviral (ARV) como falha terapêutica. Apesar do alto percentual de trocas de esquema ARV durante o seguimento do estudo, provavelmente estas não influenciaram na efetividade da TARV conforme o previsto, uma vez que 78,1% dos que realizaram ao menos uma troca atingiram CV indetectável.

Os primeiros esquemas prescritos, estruturados com ITRNN, refletem as recomendações das antigas diretrizes brasileiras de terapia antirretroviral vigentes no período do início do estudo. Atualmente no Brasil, para PVH em início de tratamento, o esquema inicial preferencial deve ser a associação de dois ITRNN/ Inibidor da Transcriptase reversa

análogo de nucleosídeo (ITRN) (TDF e 3TC) associados ao Inibidor da Integrase (INI) - Dolutegravir (DTG)<sup>15</sup>.

Dos pacientes que realizaram troca de esquema ARV durante o período do estudo, 50,7% aderiram a coformulação TDF/3TC/EFZ, disponibilizada pelo MS no ano de 2015. Sua incorporação pode justificar o aumento da efetividade da TARV no seguimento de 66 meses pela sua comodidade posológica.

É relevante destacar que outros fatores podem ter contribuído para o aumento da efetividade da TARV no período do estudo, como atendimento farmacêutico, acompanhamento médico regular e emergencial, acompanhamento psicológico e grupos de apoio disponíveis no serviço.

É bem documentado que a principal causa para falha da resposta a um esquema ARV é a má adesão<sup>20</sup>. A adesão do paciente influencia diretamente na efetividade da TARV, devendo este consumir pelo menos 95% dos ARVs prescritos para que a carga viral seja mantida indetectável e a transmissibilidade do vírus HIV seja reduzida<sup>21</sup>.

De forma concordante, em nosso estudo, todos os 16 pacientes (19,8%) que apresentaram falha terapêutica

**Tabela 2.** Características da efetividade da TARV 66 meses após seu início.

Características (n=82)	Efetividade da TARV n (%)	Análise univariada OR (CI 95%)	Valor-P	Análise multivariada OR (CI 95%)	Valor-P
Sexo					
Masculino	48 (81,4%)	1,00			
Feminino	18 (78,3%)	0,83 (0,25-2,71)	0,75		
Escolaridade					
Analfabeto	4 (100%)	34,03 (0,01-37,82)	0,99		
Ensino fundamental	9 (50%)	0,05 (0,01-0,46)	0,01	0,03 (0,00-0,35)	0,01
Ensino médio	33 (84,6%)	0,28 (0,03-2,45)	0,25		
Ensino superior	20 (95,2%)	1,00			
Idade (anos)					
23-35	15 (71,4%)	0,13 (0,01-1,22)	0,07		
0,18					
0,12					
36-41	16 (80%)	0,21 (0,02-2,08)			
42-47	16 (76,2%)	0,17 (0,02-1,59)			
48-67	19 (95%)	1,00			
LTCD4+ basal (cels/mL)					
< 200	23 (85,2%)	1,00			
201 - 499	40 (80%)	0,70 (0,20-2,47)	0,58		
> 500	3 (60%)	0,26 (0,03-2,09)	0,21	0,14 (0,01-3,07)	0,21
CV basal (cópias/mL)					
< 10 000	22 (81,5%)	0,67 (0,11-4,00)	0,67		
10 001 - 99 999	31 (77,5%)	0,53 (0,10-2,80)	0,45	0,63 (0,09-4,37)	0,64
> 100 000	13 (86,7%)	1,00			
Esquema ARV inicial					
Estruturados em ITRNN	47 (83,9%)	1,00			
Estruturados em IP	19 (73,1%)	0,52 (0,17-1,60)	0,25		

LTCD4+: Linfócito T CD4+; CV: Carga viral; ARV: Antirretroviral; ITRNN: Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos; IP: Inibidores da protease; TARV: Terapia antirretroviral.

**Tabela 3.** Mediana de LTCD4+ antes do início da TARV, 12 meses e 66 meses após seu início.

LTCD4+ (cél/mm <sup>3</sup> )	Antes da TARV (n=82)	12 meses (n=80)	66 meses (n=78)
Mediana	274	435	573
(Mínimo-Máximo)	(3-674)	(10-1048)	(33-1471)

LTCD4+: Linfócitos T CD4+; TARV: Terapia antirretroviral.

**Tabela 4.** Efetividade da TARV em 12 e 66 meses após seu início.

Efetividade da TARV (n=82)	12 meses	66 meses
n (%)	62 (75,6%)	66 (80,5%)

TARV: Terapia antirretroviral.

(CV>50 cópias/mL), possuíam registro de má adesão ao tratamento em prontuário. Entre esses pacientes, 53% tem como principal motivo para a má adesão a presença de transtornos psiquiátricos, como depressão. Esta associação entre depressão e não aderência a TARV, vai de encontro aos resultados de outros estudos<sup>22;23</sup>.

Além disso, cerca de 25% desses pacientes possuíam registros em prontuários atribuindo os efeitos colaterais

**Tabela 5.** Motivos relacionados a má-adesão e/ou abandono de tratamento registrados em prontuário médico; 2012-2018.

Motivos relacionados a má-adesão e/ou abandono da TARV	(n=16) n (%)
Transtornos psiquiátricos	9 (53,6%)
Intolerância/efeitos colaterais da TARV	4 (25%)
Cárcere/Uso de drogas ilícitas	1 (6,3%)
Indisponibilidade do medicamento	1 (6,3%)
Ignorado	1 (6,3%)

TARV: Terapia antirretroviral.

provocados pelos medicamentos como razão à má-adesão, indo de encontro a outras pesquisas que também viram os efeitos adversos como um dos principais motivos a falha terapêutica<sup>24,25</sup>.

O estudo apresenta limitações como a não possibilidade de identificação das causas de troca de esquema ARV, uma vez que faltam dados nos prontuários para o levantamento e análise desta variável. Além disso, as informações relativas as causas da má-adesão são limitadas, impossibilitando uma análise mais profunda dos seus determinantes.

## CONCLUSÕES

Apesar da introdução tardia da TARV, a resposta terapêutica foi semelhante às estimadas e satisfatória, demonstrando efetividade da TARV nos períodos analisados. Estes dados ratificam que a política brasileira de enfrentamento da epidemia de HIV/Aids, de distribuição universal, é exitosa e deve ser mantida e aprimorada para evitar eventuais falhas terapêuticas.

Novos estudos de eficácia devem ser incentivados para a avaliação dos novos esquemas iniciais, especialmente com a melhora da apresentação e comodidade posológica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Health Organization. Global Health Observatory data repository: HIV/AIDS 2017; 2017 [cited 2017 Ago 12]. Available from: URL: <http://www.who.int/gho/database/en/>
- Palella Jr FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1998; 338(13): 853-860.
- Insight Start Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med.* 2015; 373(9): 795-807.
- Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaud HJ, Swindells S, Eron J, Chen YQ, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2014; 14(4): 281-290.
- Temprano ANRS 12136 Study Group. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med.* 2015; 373(9): 808-822.
- World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach; 2016[cited 2017 Ago 12]. Available from: URL: <https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>
- Moore DM, The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Effect of Baseline CD4 Cell Counts on The Clinical Significance of Short-Term Immunologic Response to Antiretroviral Therapy in Individuals With Virologic Suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009; 52(3): 357-63.
- Jeannette L, Aldous H, Haubrich RH. Defining Treatment Failure in Resource-Rich Settings. *Curr Opin HIV/AIDS.* 2009; 4(6): 459-66.
- Mills EJ, Bakanda C, Birungi J, Mwigwa R, Chan K, Ford N, et al. Mortality by baseline CD4 cell count among HIV patients initiating antiretroviral therapy: evidence from a large cohort in Uganda. *Aids.* 2011; 25(6): 851-855.
- Lazo M, Gange SJ, Wilson TE, Anastos K, Ostrow DG, Witt MD, et al. Patterns and predictors of changes in adherence to highly active antiretroviral therapy: longitudinal study of men and women. *Clin Infect Dis.* 2007;45(10):1377-85.
- Kassutto S, Maghsoudi K, Johnston MN, Robbins GK, Burgett NC, Sax PE, et al. Longitudinal analysis of clinical markers following antiretroviral therapy initiated during acute or early HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(7): 1024-31.
- Pereira ACG, Assenço A, Tupinambás JT, Fonseca MO, Tupinambás U. Efetividade do tratamento antirretroviral nas primeiras 48 semanas após seu início, Belo Horizonte, Minas Gerais-2010 a 2013. *Rev Med Minas Gerais.* 2017; 27: 1871.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e hepatites virais. Boletim Epidemiológico AIDS e IST. Ano V - nº 1 - 01ª a 26ª - semanas epidemiológicas - janeiro a junho de 2017. Brasília: Ministério da Saúde. 2017.
- Socio-economic Inequalities and HIV Working Group for Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE) in Euro-Coord. Inequalities by educational level in response to combination antiretroviral treatment and survival in HIV-positive men and women in Europe. *Aids.* 2017; 31(2): 253-262.
- 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 / 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. Brasília: Ministério da Saúde. 2018.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e hepatites virais. Boletim Epidemiológico: Aids e DST. Ano IV nº 1 - da 1ª à 26ª semana epidemiológica - janeiro a junho de 2015. Brasília: Ministério da Saúde. 2015.
- Stockdale AJ, Saunders MJ, Boyd MA, Bonnett LJ, Johnston V, Wandeler G, et al. Effectiveness of Protease Inhibitor/Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitor-Based Second-line Antiretroviral Therapy for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2018; 66(12): 1846-1857.

18. Oette M, Schülter E, Rosen-Zvi M, Peres Y, Zazzi M, Sönnnerborg A, et al. Efficacy of antiretroviral therapy switch in HIV-infected patients: a 10-year analysis of the EuResist Cohort. *Intervirology*. 2012; 55(2): 160-6.
19. Cardoso, SW. Efetividade dos esquemas antirretrovirais de primeira e segunda linha utilizados no tratamento de Pacientes com HIV/AIDS numa coorte urbana no Rio de Janeiro [tese]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas. 2014.
20. Ayalew MB, Kumilachew D, Belay A, Getu S, Teju D, Endale D, et al. First-line antiretroviral treatment failure and associated factors in HIV patients at the University of Gondar Teaching Hospital, Gondar, Northwest Ethiopia. *HIV AIDS (Auckl)*. 2016; 8: 141-146.
21. Bonolo PDF, Gomes RRDFM, Guimarães MDC. Adesão à terapia anti-retroviral (HIV/aids): fatores associados e medidas da adesão. *Epidemiol Serv Saude*. 2016; 16(4): 267-78.
22. Moraes RPD, Casseb JJC. Depression and adherence to antiretroviral treatment in HIV-positive men in São Paulo, the largest city in South America: Social and psychological implications. *Clinics*. 2017; 72(12): 743-49.
23. Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, Safren SA. Depression and HIV/AIDS treatment nonadherence: a review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011; 58(2).
24. Paschoal EP, Santo CCE, Gomes AMT, Santos EI, Oliveira DC, Pontes APM. Adesão à terapia antirretroviral e suas representações para pessoas vivendo com HIV/AIDS. *Esc Anna Nery*. 2014; 18(1): 32-40.
25. Figueiredo RM, Sinkoc VM, Tomazim CC, Gallani MCBJ, Colombrini MRC. Adesão de pacientes com AIDS ao tratamento com antiretrovirais: dificuldades relatadas e proposição de medidas atenuantes em um hospital escola. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2001; 9(4): 50-5.