

Efetividade da terapia antirretroviral na era de medicamentos em dose fixa combinada

Juliana de Oliveira Costa^I, Maria das Graças Braga Ceccato^{II}, Micheline Rosa Silveira^{II}, Palmira de Fátima Bonolo^{III}, Edna Afonso Reis^{IV}, Francisco de Assis Acurcio^{I,II}

^I Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública. Belo Horizonte, MG, Brasil

^{II} Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. Departamento de Farmácia Social. Belo Horizonte, MG, Brasil

^{III} Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. Departamento de Medicina Preventiva e Social. Belo Horizonte, MG, Brasil

^{IV} Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Exatas. Departamento de Estatística. Belo Horizonte, MG, Brasil

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar a efetividade da terapia antirretroviral e fatores associados segundo o tipo de esquema utilizado: medicamento em dose fixa combinada ou múltiplos medicamentos e doses.

MÉTODOS: Coorte prospectiva não concorrente de 440 pacientes que iniciaram terapia antirretroviral entre janeiro de 2014 e dezembro de 2015 em Belo Horizonte, MG. A efetividade foi definida como supressão viral (carga viral [CV] < 50 cópias/ml) e avaliada após seis e 12 meses de tratamento. Dados sociodemográficos, clínicos e comportamentais foram coletados de prontuário clínico e de sistemas de informação. A análise múltipla da efetividade global foi realizada por regressão logística.

RESULTADOS: A maioria dos pacientes iniciou terapia antirretroviral com múltiplos medicamentos e doses (58%). Aos seis meses, a supressão viral global foi 74,6%, maior entre pacientes que utilizaram dose fixa combinada (80,6%; $p = 0,04$). Aos 12 meses, 83,2% dos pacientes atingiram supressão viral, sem diferença entre os grupos ($p = 0,93$). Fatores independentemente associados à supressão viral em seis e 12 meses variaram, e foram negativamente associados à efetividade: $CV \geq 100.000$ cópias/ml, sintomas definidores de aids, maior intervalo de tempo entre diagnóstico e início da terapia antirretroviral, troca de antirretroviral e consumo de tabaco ou drogas ilícitas ($p < 0,05$). Fatores positivamente associados à supressão viral incluíram adesão à terapia antirretroviral e categoria de risco/exposição de homens que fazem sexo com homens ($p < 0,05$). Atingir supressão viral aos seis meses foi o principal preditor de efetividade em um ano (OR = 8,96; $p < 0,01$).

CONCLUSÕES: A supressão viral foi elevada e superior para pacientes que utilizaram esquemas de dose fixa combinada aos seis meses. Fatores clínicos, comportamentais e relacionados à terapia antirretroviral influenciaram a supressão viral e evidenciam a necessidade de intervenções para aumentar o diagnóstico, o início precoce e a adesão dos pacientes à terapia antirretroviral, bem como reduzir o uso de drogas ilícitas e tabaco nesta população.

DESCRITORES: Fármacos Anti-HIV, administração & dosage. Terapia Antirretroviral de Alta Atividade. Avaliação de Eficácia-Efetividade de Intervenções. Estudos de Coortes.

Correspondência:

Juliana de Oliveira Costa
Programa de Pós-Graduação em
Saúde Pública
Faculdade de Medicina – UFMG
Av. Alfredo Balena, 190 Campus Saúde
31130-100 Belo Horizonte, MG, Brasil
E-mail: julianaoc@far.grad.ufmg.br

Recebido: 4 ago 2017

Aprovado: 10 jan 2018

Como citar: Costa JO, Ceccato MGB, Silveira MR, Bonolo PF, Reis EA, Acurcio FA. Efetividade da terapia antirretroviral na era de medicamentos em dose fixa combinada. Rev Saude Publica. 2018;52:87.

Copyright: Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença de Atribuição Creative Commons, que permite uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte originais sejam creditados.



INTRODUÇÃO

Estima-se que 830 mil pessoas viviam com HIV no Brasil até o final de 2016, uma prevalência de 0,4% na população geral Entre profissionais do sexo, usuários de drogas injetáveis, homens que fazem sexo com homens (HSH) e pessoas privadas de liberdade, essa prevalência é maior^{a,b}. Desse total, cerca de 498 mil pessoas fazem uso de terapia antirretroviral (TARV), uma taxa de cobertura de 60%^b.

A TARV é disponibilizada no Sistema Único de Saúde (SUS) como parte da política de assistência a pessoas que vivem com HIV (PVHIV) desde 1996¹. Atualmente, são fornecidos 22 antirretrovirais (ARV) para o controle do HIV, incluindo a formulação em dose fixa combinada (DFC), contendo tenofovir, lamivudina e efavirenz, incorporada em 2015^c.

As formulações em DFC permitiram a simplificação da TARV e a administração de apenas um comprimido ao dia em contraste aos múltiplos medicamentos e doses (MMD). Os benefícios desse esquema incluem maior preferência do paciente, melhor autopercepção de saúde, maior adesão à TARV, maior supressão viral, melhores parâmetros laboratoriais e redução de custos associados². Assim, diversos protocolos clínicos, em acordo com as recomendações da Organização Mundial de Saúde, utilizam esquemas em DFC como preferenciais para início de tratamento^{2,d}.

O Ministério da Saúde investiu mais de um bilhão de reais nos medicamentos antirretrovirais e para tratamento de infecções sexualmente transmissíveis em 2016^e. Apesar do elevado investimento, são escassos os estudos sobre a efetividade desses medicamentos no contexto brasileiro. Os recentemente publicados^{3,4} são restritos a pacientes que iniciaram a TARV até 2010, quando não havia o fornecimento da formulação DFC e as recomendações para início da TARV dependiam dos níveis de linfócitos T CD4+ (LT-CD4+) e carga viral (CV) dos pacientes, em contraste com a recomendação atual de iniciar o tratamento prontamente, independentemente desses parâmetros^e. Soma-se a isso, a ausência de estudos observacionais em pacientes sem uso prévio de TARV, nos quais ocorreria, especificamente, a avaliação do esquema em DFC contendo tenofovir, lamivudina e efavirenz.

O objetivo deste estudo foi avaliar a efetividade de medicamentos antirretrovirais em PVHIV, segundo o tipo de esquema (DFC ou MMD) utilizado no tratamento, e fatores associados.

MÉTODOS

Coorte prospectiva não concorrente de pacientes que iniciaram a TARV entre janeiro de 2014 e dezembro de 2015 em um serviço especializado (SAE) em HIV, que oferece cuidados intensivos hospitalares e ambulatoriais em Belo Horizonte, a referência mais importante para Minas Gerais.

Foram identificados 1.249 pacientes no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom) e por meio das fichas de notificação de HIV e aids emitidas pelo SAE. Destes, 440 cumpriram os critérios de inclusão (Figura). Foram considerados elegíveis: pacientes com 16 anos ou mais, com diagnóstico de HIV, sem utilização prévia de TARV, e que possuíam registro de pelo menos uma consulta ambulatorial no serviço de saúde após a primeira dispensação da TARV. As gestantes foram excluídas por apresentarem indicações terapêuticas distintas.

Os dados foram coletados a partir de prontuário clínico, do Siclom e do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral (Siscel). Os dados coletados em prontuário foram: sociodemográficos (sexo, raça, idade, estado civil, escolaridade, filhos, trabalho); comportamentais e hábitos de vida (uso – prévio e durante o acompanhamento – de tabaco, álcool e drogas ilícitas); clínicos/laboratoriais [possíveis fontes de infecção, internações no ano anterior e após o início da TARV, classificação clínica inicial do paciente (segundo os critérios do *Centers for Disease Control and Prevention* adaptados^f) e diagnósticos de comorbidades e coinfeções (segundo os critérios da Classificação Internacional de Doenças, décima revisão^g); e terapia medicamentosa (tempo entre o diagnóstico e o início da TARV; esquema terapêutico

^a Boletim Epidemiológico de Aids e DST. Brasília (DF): Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde; 2016 [citado 3 mar 2017];5(1). Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/boletim-epidemiologico-de-aids-2016>

^b Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Relatório de monitoramento clínico do HIV. Brasília (DF); 2017. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/relatorio-de-monitoramento-clinico-do-hiv>

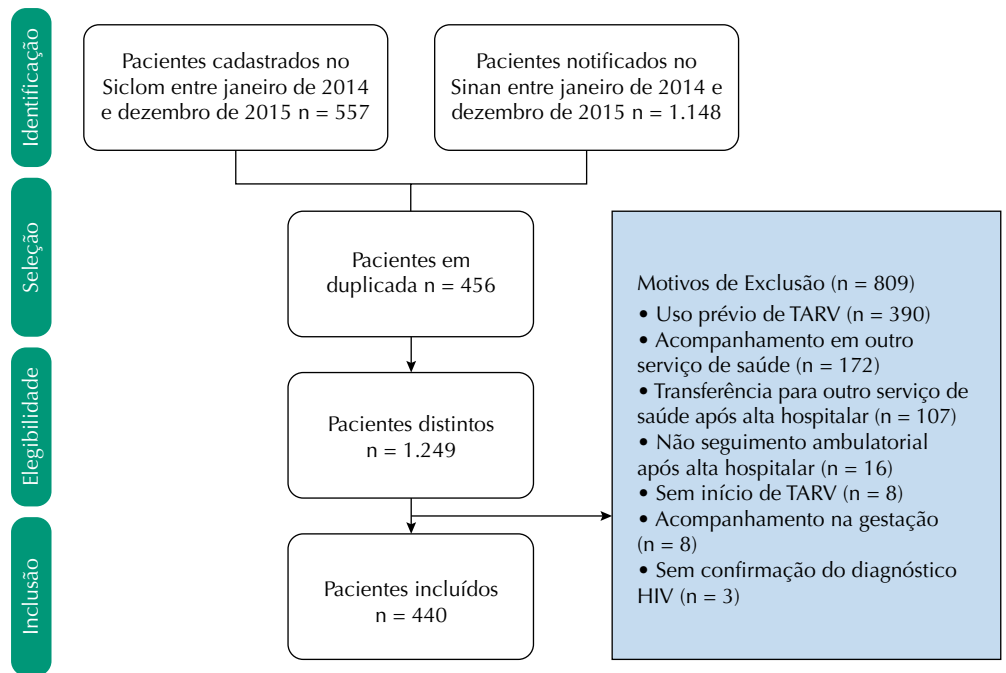
^c Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília (DF); 2013.

^d World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2.ed. Geneva: WHO; 2016 [citado 20 abr 2017]. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>

^e Ministério da Transparência e Controladoria-Geral da União (BR). Portal da Transparência: gastos diretos do Governo por ação: exercício de 2016. Brasília (DF); 2017 [citado 3 mar 2017]. Disponível em: <http://www.transparencia.gov.br/PortalComprasDiretas>

^f Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças. Brasília (DF); 2004 [citado 20 abr 2017]. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/criterios_definicao_AIDS_adultos_crianças.pdf

^g World Health Organization. ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision. 2.ed. Geneva: WHO; 2004 [citado 20 abr 2017]. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/42980>



Siclom: Sistema de Controle Logístico de Medicamentos; Sinan: Sistema de Informação de Agravos de Notificação; TARV: terapia antirretroviral

Figura. Diagrama de inclusão dos pacientes na coorte. Belo Horizonte, MG, 2015.

utilizado; registro de eventos adversos; e adesão, caracterizada pela ausência de registro de não adesão no prontuário clínico).

A troca de ARV foi coletada do Siclom e definida como substituição de algum princípio ativo inicialmente prescrito. Os resultados dos exames de contagem de LT-CD4⁺ e de CV realizados durante o acompanhamento foram coletados do Siscel, ou, na sua ausência, do prontuário do paciente.

A coleta de dados foi realizada por duas pesquisadoras capacitadas, em formulário padronizado, e digitados no *software* EpiInfo[®] 3.5.4. A qualidade da coleta e da digitação foi verificada pela recoleta e redigitação de 10% dos prontuários e pelo valor da estatística *Kappa*, com perfeita concordância interexaminador ($k = 0,92$)⁵.

Os pacientes foram acompanhados por 12 meses. A data do início do tratamento foi determinada pela primeira dispensação de TARV registrada no Siclom para pacientes que iniciaram TARV em nível ambulatorial, ou a primeira data de dispensação registrada no prontuário para pacientes que iniciaram TARV durante a internação.

A efetividade terapêutica foi definida como supressão viral (CV plasmática < 50 cópias/ml) após seis meses do início do tratamento⁶. Foram avaliadas como desfechos secundários a efetividade e a recuperação imunológica (aumento de mais de 30% dos níveis de LT-CD4⁺) após 12 meses de acompanhamento. Uma tolerância de três meses foi adotada para a coleta dos resultados dos exames para reduzir a quantidade de dados faltantes.

Os pacientes foram comparados segundo a indicação do esquema terapêutico inicial: em DFC ou MMD. Variáveis categóricas foram apresentadas por meio de distribuição de frequências e variáveis quantitativas por medidas de tendência central (média ou mediana) e de variabilidade (DP: desvio-padrão e AT: amplitude total). As comparações entre os grupos foram realizadas pelo teste qui-quadrado.

A magnitude da associação entre as variáveis explicativas e a efetividade foi estimada pelo *odds ratio* com intervalo de 95% de confiança. O efeito independente das variáveis explicativas foi avaliado por meio de modelo de regressão múltiplo-logístico, no qual foram

adicionadas todas as variáveis explicativas que obtiveram $p < 0,20$ no teste de Wald na regressão simples. A qualidade do ajuste do modelo múltiplo foi verificada pela área sob a curva *Receiver Operating Characteristic* (acima de 0,7). O nível de significância foi de 5% para todas as análises. Foi utilizado o *software* R versão 3.4.0.

Foram construídos três cenários para avaliar o impacto dos dados faltantes nos resultados da análise: no primeiro, apenas pacientes com dados observados foram avaliados, no segundo, os dados faltantes foram considerados sucesso ($CV < 50$ cópias/ml) e, no terceiro, os dados faltantes foram considerados como falha ($CV \geq 50$ cópias/ml).

Os dados faltantes foram substituídos por meio da técnica de imputação múltipla por equações encadeadas (Pacote MICE, $m = 20$)⁶. A proporção de dados faltantes para variáveis explicativas foi de até 30%, e para a efetividade, de 23,8% em seis meses e de 22,7% em 12 meses. A consistência da imputação foi avaliada pela correlação de Pearson entre os valores preditos do modelo estimado somente com os dados observados e do modelo imputado ($R^2 = 0,99$, para seis meses e $R^2 = 0,83$, para 12 meses). Não houve perda diferencial entre os grupos que atingiram ou não supressão viral segundo as variáveis explicativas.

Este estudo integra o projeto ECOART “Efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV, HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV/leishmaniose visceral, acompanhados em Belo Horizonte”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE 31192014.3.0000.5149; 2014) e Hospital Eduardo de Menezes (Número 877.392).

RESULTADOS

A mediana do tempo de acompanhamento dos pacientes foi de 11 meses; 22,0% dos pacientes foram internados e 11 foram a óbito no período. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (74,3%) e a principal categoria de risco ou exposição para a infecção pelo HIV foi a de HSH (32,3%), seguida de homens heterossexuais (30,0%). Grande parte dos pacientes entrou na coorte em imunossupressão avançada, caracterizada pelos níveis de LT-CD4+ abaixo de 200 células/mm³ (32,0%) e presença de sinais e sintomas definidores de aids (45,7%), embora a maioria não tivesse registro de internação no ano anterior à entrada na coorte devido ao HIV (52,7%) (Tabela 1).

Durante o acompanhamento, 60,7% dos pacientes tiveram registro de doenças infecciosas e parasitárias, dos quais 28,9% apresentaram complicações do HIV e 18,2%, infecções de transmissão predominantemente sexual. Coinfecção por tuberculose e por hepatite B ou C ocorreu em 10,0% e 2,3% da população, respectivamente. Além disso, 25,9% dos pacientes possuíam algum registro de transtorno mental ou comportamental, e depressão ($n = 67$; 15,2%) e ansiedade ($n = 22$; 5,0%) foram os mais comuns.

A TARV foi iniciada, majoritariamente, em nível ambulatorial (63,6%), com esquemas que combinaram dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/nucleotídeos (ITRN/ITRNt) associados a um inibidor da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN) (92,0%) – predominantemente o efavirenz (90,7%). Dentre os medicamentos, a combinação mais usada foi tenofovir, lamivudina e efavirenz (85,0%), seguida de zidovudina, lamivudina e efavirenz (3,6%). O intervalo entre diagnóstico e início da TARV foi de até 60 dias para aproximadamente metade dos pacientes (52,5%), com média de 1,1 anos (DP = 2,7; AT = 21). A adesão ao tratamento foi superior nos primeiros seis meses, em 83,4% dos pacientes *versus* 73,4% aos 12 meses. A incidência de pelo menos uma reação adversa relacionada à TARV foi registrada para 50,9% dos pacientes e a troca de ARV para 23,9%. O uso de drogas ilícitas e tabaco reduziram após o início da TARV (Tabela 1).

A distribuição dos pacientes entre os grupos DFC e MMD quanto às características sociodemográficas, clínicas, relacionadas à TARV e comportamentais e hábitos de vida foram, em sua maioria, semelhantes. Entretanto, pacientes que utilizaram DFC possuíam

Tabela 1. Características dos pacientes incluídos no estudo. Belo Horizonte, MG, 2015. (n = 440)

Variável	Total (n = 440)		DFC (n = 185)		MMD (n = 255)	
	n	%	n	%	n	%
Sociodemográficas						
Sexo						
Feminino	113	25,7	43	23,2	70	27,5
Masculino	327	74,3	142	76,8	185	72,5
Idade (anos)						
16 a 36	218	49,5	91	49,2	127	49,8
> 36 a 77	222	50,5	94	50,8	128	50,2
Escolaridade						
Ensino médio ou superior	194	44,1	97	52,4a	97	38,0
Analfabeto a fundamental completo	175	39,8	65	35,1	110	43,1
Dados faltantes	71	16,1	23	12,4	48	18,8
Raça/Cor						
Não parda	163	37,0	84	45,4a	79	31,0
Parda	272	61,8	99	53,5	173	67,8
Dados faltantes	5	1,1	2	1,1	3	1,2
Estado civil						
Casado/União estável	128	29,1	54	29,2	74	29,0
Divorciado/Solteiro/Viúvo	310	70,5	130	70,3	180	70,6
Dados faltantes	2	0,5	1	0,5	1	0,4
Trabalho						
Sim	224	50,9	90	48,6	134	52,5
Não	182	41,4	76	41,1	106	41,6
Dados faltantes	34	7,7	19	10,3	15	5,9
Filhos						
Sim	204	46,4	86	46,5	118	46,3
Não	190	43,2	76	41,1	114	44,7
Dados faltantes	46	10,5	23	12,4	23	9,0
Clínicas/Laboratoriais						
Categoria risco/Exposição						
Mulheres heterossexuais	100	22,7	36	19,5	64	25,1
Homens heterossexuais	132	30,0	56	30,3	76	29,8
HSH	142	32,3	57	30,8	85	33,3
Drogas injetáveis/Outros	13	3,0	6	3,2	7	2,7
Dados faltantes	53	12,0	30	16,2	23	9,0
Carga Viral antes da TARV						
Até 100.000 cópias/ml	179	40,7	88	47,6	91	35,7
> 100.000 cópias/ml	129	29,3	51	27,6	78	30,6
Dados faltantes	132	30,0	46	24,9	86	33,7
LT-CD4+ antes da TARV						
> 500 células/mm ³	77	17,5	33	17,8	44	17,3
201 a 499 células/mm ³	98	22,3	37	20,0	61	23,9
Até 200 células/mm ³	141	32,0	65	35,1	76	29,8
Dados faltantes	124	28,2	50	27,0	74	29,0
Condição clínica^c						
Com aids (C)	201	45,7	82	44,3	119	46,7
Sem aids (A/B)	239	54,3	103	55,7	136	53,3
Internações no ano anterior						
0	232	52,7	104	56,2	128	50,2
1	156	35,5	56	30,3	100	39,2
2 ou mais	52	11,8	25	13,5	27	10,6
Internações durante o acompanhamento						
0	343	78	147	79,5	196	76,9
1	77	17,5	29	15,7	48	18,8
2 ou mais	20	4,5	9	4,9	11	4,3
Hepatite B ou C durante o acompanhamento						
Sim	10	2,3	6	3,2	4	1,6
Não	430	97,7	179	96,8	251	98,4
Transtorno mental durante o acompanhamento						
Sim	114	25,9	34	18,4a	80	31,4
Não	326	74,1	151	81,6	175	68,6

Continua

Tabela 1. Características dos pacientes incluídos no estudo. Belo Horizonte, MG, 2015. (n = 440) Continuação

Relacionadas à TARV						
Local de início						
Ambulatório	280	63,6	126	68,1	154	60,4
Internação	160	36,4	59	31,9	101	39,6
Ano						
2014	210	47,7	-	-	210	82,4
2015	230	52,3	185	100	45	17,6
Esquema TARV inicial (2 ITRN/ITRNt+)						
IIN	1	0,2	-	-	1	0,4
IP	34	7,7	-	-	34	13,3
ITRNN	405	92	185	100	220	86,3
Tempo entre diagnóstico e TARV						
Até 2 meses	231	52,5	108	58,4a	123	48,2
> 2 meses	209	47,5	77	41,6	132	51,8
Registro de RA à TARV durante o acompanhamento						
Sim	224	50,9	65	35,1a	159	62,4
Não	216	49,1	120	64,9	96	37,6
Troca de ARVb durante o acompanhamento						
Sim	105	23,9	28	15,1a	77	30,2
Não	335	76,1	157	84,9	178	69,8
Registro de adesão à TARV em 6 meses						
Sim	367	83,4	158	85,4	209	82
Não	73	16,6	27	14,6	46	18
Registro de adesão à TARV em 12 meses						
Sim	323	73,4	140	75,7	183	71,8
Não	117	26,6	45	24,3	72	28,2
Comportamentais e hábitos de vida						
Tabagismo prévio						
Sim	223	50,7	98	53,0	125	49,0
Não	132	30,0	61	33,0	71	27,8
Dados faltantes	85	19,3	26	14,1	59	23,1
Uso prévio de álcool						
Sim	288	65,5	136	73,5	152	59,6
Não	67	15,2	28	15,1	39	15,3
Dados faltantes	85	19,3	21	11,4	64	25,1
Uso prévio de drogas ilícitas						
Sim	142	32,3	76	41,1	66	25,9
Não	179	40,7	82	44,3	97	38,0
Dados faltantes	119	27,0	27	14,6	92	36,1
Tabagismo durante o acompanhamento						
Sim	148	33,6	59	31,9	89	34,9
Não	264	60,0	114	61,6	150	58,8
Dados faltantes	28	6,4	12	6,5	16	6,3
Álcool durante o acompanhamento						
Sim	202	45,9	90	48,6	112	43,9
Não	204	46,4	81	43,8	123	48,2
Dados faltantes	34	7,7	14	7,6	20	7,8
Uso de drogas ilícitas durante o acompanhamento						
Sim	71	16,1	35	18,9	36	14,1
Não	302	68,6	123	66,5	179	70,2
Dados faltantes	67	15,2	27	14,6	40	15,7

DFC: dose fixa combinada; LT-CD4+: Linfócitos T-CD4+; HSH: homens que fazem sexo com homens; MMD: múltiplos medicamentos e doses; IIN: inibidores da integrase; IP: inibidores da protease; ITRN/ITRNt: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/nucleotídeos; TRNN: inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos; RA: reação adversa; ARV: antirretroviral; TARV: terapia antirretroviral

^a $p < 0,05$ no teste qui-quadrado para dados observados.

^b Substituição de algum princípio ativo inicialmente prescrito por outro.

^c Classificação clínica segundo os critérios do *Centers for Disease Control and Prevention* adaptados; A: assintomático, B: sintomático, C: sintomas definidores de aids

maior grau de escolaridade quando comparados ao grupo MMD, eram pardos em menor proporção, com menor prevalência de transtornos mentais, diagnóstico de HIV mais recente, menor incidência de reações adversas à TARV e de troca de ARV ($p < 0,05$) (Tabela 1).

Supressão viral foi observada para 74,6% dos pacientes aos seis meses de acompanhamento, e essa proporção foi mais elevada entre os pacientes que utilizaram esquemas em DFC ($p = 0,035$). Os resultados de supressão viral nos demais cenários seguiram a mesma tendência, embora a significância estatística tenha sido observada apenas no cenário sucesso (Tabela 2).

Aos 12 meses de acompanhamento, 83,2% dos pacientes atingiram supressão viral, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos DFC e MMD ($p = 0,929$) em todos os cenários propostos. Nesse período, a recuperação imunológica foi atingida por 75,2% dos pacientes, também sem diferenças entre os grupos. Entretanto, a proporção de dados faltantes para esse desfecho foi elevada (53,2%), o que pode comprometer a interpretação dos resultados nos cenários propostos (Tabela 2).

A análise bivariada com dados imputados mostrou diferentes fatores associados à supressão viral aos seis e 12 meses. Características sociodemográficas não influenciaram o desfecho, enquanto variáveis clínicas relacionadas à progressão da doença e imunossupressão na linha de base foram associadas à menor efetividade: presença de sinais e sintomas definidores de aids e registro de internação no ano anterior à entrada na coorte e carga viral acima de 100.000 cópias/ml para efetividade em seis e 12 meses ($p < 0,05$) (Tabela 3).

Dentre as características relacionadas à TARV, o registro de troca de medicamento antirretroviral foi negativamente associado à efetividade em seis e 12 meses, enquanto a adesão foi positivamente associada à efetividade em ambos os períodos ($p < 0,05$). Aos seis meses, início de tratamento durante a internação e uso de esquemas em MMD, foram associados à menor probabilidade de atingir efetividade ($p < 0,05$), enquanto iniciar a terapia em 2015 e tempo de diagnóstico superior a dois meses aumentaram a probabilidade de atingir supressão viral ($p < 0,05$). O alcance da supressão viral aos seis meses foi fortemente associado a atingir efetividade aos 12 meses de tratamento ($OR = 7,78$ e $p < 0,001$) (Tabela 3).

O consumo de tabaco durante o acompanhamento associou-se negativamente à supressão viral, e o uso de drogas ilícitas durante o acompanhamento reduziu a chance de atingir supressão viral em 12 meses ($p < 0,05$) (Tabela 3).

Tabela 2. Resultados de efetividade segundo o tempo de acompanhamento e cenário avaliado. Belo Horizonte, MG, 2015. (n = 440)

Medida de efetividade	Global (n = 440)		DFC (n = 185)		MMD (n = 255)	
	n	%	n	%	n	%
6 meses						
Carga viral						
Dados observados	250/335	74,6	112/139	80,6*	138/196	70,4
Cenário sucesso	355/440	80,7	158/185	85,4*	197/255	77,3
Cenário falha	250/440	56,8	112/185	60,5	138/255	54,1
12 meses						
Carga viral						
Dados observados	283/340	83,2	116/139	83,5	167/201	83,1
Cenário sucesso	383/440	87,0	162/185	87,6	221/255	86,7
Cenário falha	283/440	64,3	116/185	62,7	167/255	65,5
Recuperação imunológica						
Dados observados	155/206	75,2	54/67	80,6	101/139	72,7
Cenário sucesso	389/440	88,4	172/185	93,0*	217/255	85,1
Cenário falha	155/440	35,2	54/185	29,2*	101/255	39,6

DFC: dose fixa combinada; MMD: múltiplos medicamentos e doses

* $p < 0,05$ no teste qui-quadrado.

Dados observados: pacientes que apresentaram dados observados; Cenário sucesso: todos os dados faltantes são considerados sucesso; Cenário falha: todos os dados faltantes são considerados falha.

Fatores clínicos, relacionados à TARV, comportamentais e de hábitos de vida, permaneceram no modelo final associados à efetividade na análise múltipla com dados imputados. Carga viral acima de 100.000 cópias/ml ($p = 0,017$) e presença de sinais e sintomas definidores de aids ($p = 0,014$) foram associadas a uma chance entre aproximadamente 55,0% e 70,0% menor de atingir supressão viral aos seis meses, assim como o registro de troca de antirretroviral ($p < 0,001$) e o consumo de tabaco durante o acompanhamento ($p = 0,005$). Apenas a adesão à TARV aumentou a chance de atingir supressão viral ($OR = 2,11$; $p = 0,029$) (Tabela 4).

O modelo múltiplo com dados imputados mostrou que atingir supressão viral aos seis meses foi o principal preditor de efetividade aos 12 meses ($OR = 8,96$; $p < 0,001$). Além disso, a adesão à TARV em 12 meses e o pertencimento à categoria de exposição HSH aumentou a chance de atingir supressão viral ($p < 0,05$), enquanto o uso de drogas ilícitas durante o acompanhamento reduziu essa chance em 66,0% (Tabela 4).

Tabela 3. Análise bivariada de efetividade, avaliada pela supressão viral, segundo o tempo de acompanhamento e características dos pacientes. Belo Horizonte, MG, 2015. ($n = 440$)

Variável	6 meses			12 meses		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Sociodemográficas						
Sexo (masculino)	0,62	0,34–1,12	0,115	0,61	0,30–1,18	0,159
Idade (> 36 anos)	0,83	0,51–1,37	0,474	1,33	0,75–2,36	0,333
Escolaridade (até ensino fundamental completo)	0,78	0,48–1,27	0,314	0,97	0,56–1,67	0,900
Raça/Cor (parda)	0,62	0,38–1,02	0,060	1,10	0,60–2,00	0,763
Estado civil (solteiro, divorciado, viúvo)	1,03	0,62–1,71	0,912	1,26	0,69–2,31	0,451
Trabalho (não)	1,23	0,72–2,08	0,445	1,46	0,81–2,64	0,203
Filhos (sim)	0,88	0,53–1,47	0,626	0,71	0,40–1,27	0,245
Clínicas						
Risco/Exposição HIV (HSH versus heterossexuais, UDI, outros)	1,00	0,58–1,72	0,992	1,59	0,80–3,16	0,183
Carga viral antes da TARV (> 100.000 cópias/ml)	0,35	0,19–0,65	0,001	0,54	0,32–0,94	0,030
Aidsa (sim)	0,27	0,16–0,46	0,000	0,57	0,32–1,01	0,053
Hepatite B ou C (sim)	0,50	0,14–1,81	0,289	-	-	0,999
Transtorno mental (sim)	0,63	0,37–1,10	0,101	0,61	0,33–1,12	0,108
Internação no ano anterior (sim)	0,45	0,27–0,75	0,002	0,87	0,49–1,53	0,625
Internação durante o acompanhamento (sim)	0,72	0,40–1,27	0,255	1,01	0,49–2,07	0,981
Relacionadas à TARV						
Local de início (internação)	0,40	0,24–0,66	0,000	0,91	0,50–1,64	0,749
Ano de início (2015)	1,73	1,05–2,85	0,030	1,00	0,57–1,77	0,999
Esquema TARV inicial (IP versus ITRNN)	0,70	0,29–1,69	0,431	0,68	0,26–1,77	0,431
Esquema TARV inicial (MMD)	0,57	0,34–0,97	0,036	0,97	0,55–1,74	0,929
Tempo entre diagnóstico e TARV (> 2 meses)	1,70	1,02–2,84	0,043	0,68	0,39–1,21	0,189
Registro de RA à TARV (sim)	0,88	0,53–1,43	0,597	0,99	0,56–1,74	0,963
Troca de ARV ^b (sim)	0,24	0,14–0,42	0,000	0,52	0,28–0,95	0,035
Adesão à TARV em 6 meses (sim)	2,28	1,25–4,14	0,007	-	-	-
Adesão à TARV em 12 meses (sim)	-	-	-	4,04	2,24–7,31	0,000
Efetividade aos 6 meses (sim)	-	-	-	7,78	3,83–15,78	0,000
Comportamentais e hábitos de vida						
Tabagismo na vida (sim)	0,72	0,41–1,28	0,265	0,60	0,31–1,16	0,127
Álcool na vida (sim)	0,86	0,46–1,28	0,631	0,76	0,35–1,67	0,487
Drogas na vida (sim)	0,66	0,40–1,06	0,087	0,52	0,27–1,01	0,053
Tabagismo recente (sim)	0,49	0,31–0,78	0,003	0,43	0,23–0,80	0,009
Álcool durante o acompanhamento (sim)	1,00	0,58–1,71	0,991	0,75	0,41–1,36	0,335
Drogas durante o acompanhamento (sim)	0,66	0,34–1,28	0,222	0,39	0,21–0,73	0,004

LT-CD4+: Linfócitos T-CD4+; HSH: homens que fazem sexo com homens; UDI: usuário de drogas injetáveis; MMD: múltiplos medicamentos e doses; IP: inibidores da protease; ITRNN: Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos; RA: reação adversa; ARV: antirretroviral; TARV: terapia antirretroviral

^a Classificação clínica segundo os critérios do *Centers for Disease Control and Prevention* adaptados.

^b Substituição de algum princípio ativo inicialmente prescrito por outro.

Tabela 4. Análise multivariada de efetividade, avaliada pela supressão viral, segundo o tempo de acompanhamento e características dos pacientes. Belo Horizonte, MG, 2015. (n = 440)

Variável	6 meses ^{a,b}			12 meses ^{c,d}		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	P
Clínicas						
Risco HIV (HSH versus demais grupos)	-	-	-	2,44	1,04–5,69	0,040
Carga viral antes da TARV (> 100.000 cópias/ml)	0,40	0,19–0,84	0,017	-	-	-
Aids (sim)	0,47	0,26–0,86	0,014	-	-	-
Relacionadas à TARV						
Tempo entre diagnóstico e TARV (> 2 meses)	-	-	-	0,40	0,19–0,84	0,017
Troca de ARV ^e (sim)	0,31	0,17–0,56	0,000	-	-	-
Adesão à TARV em 6 meses (sim)	2,11	1,08–4,13	0,029	-	-	-
Adesão à TARV em 12 meses (sim)	-	-	-	2,34	1,14–4,79	0,020
Efetividade da TARV em 6 meses (sim)	-	-	-	8,96	3,98–20,17	0,000
Comportamentais						
Tabagismo recente (sim)	0,45	0,26–0,79	0,005	-	-	-
Drogas durante o acompanhamento (sim)	-	-	-	0,34	0,15–0,79	0,012

ARV: antirretroviral; HSH: homens que fazem sexo com homens; TARV: terapia antirretroviral; ROC: Receiver Operating Characteristic

^a Área sob a curva ROC = 0,785.

^b Coeficiente de correlação de Pearson $R^2 = 0,99$.

^c Área sob a curva ROC = 0,974.

^d Coeficiente de correlação de Pearson $R^2 = 0,83$.

^e Substituição de algum princípio ativo inicialmente prescrito por outro.

DISCUSSÃO

Neste estudo de coorte brasileira, que incluiu apenas pacientes sem utilização prévia de TARV, a efetividade global da terapia antirretroviral foi elevada, de 74,6% em seis meses, e 83,2% em 12 meses de tratamento, semelhante a taxas em países desenvolvidos^{7,8}. O esquema em dose fixa combinada, composto por tenofovir, lamivudina e efavirenz, foi associado à maior supressão viral em seis meses de tratamento quando comparado a esquemas de múltiplos medicamentos e doses.

As características dos pacientes incluídos neste estudo se assemelham ao perfil das PVHIV no Brasil, como publicado em boletins epidemiológicos e demais estudos nacionais^{3,4,a}. Predominaram pacientes do sexo masculino, infectados pela via sexual e entre heterossexuais. A maioria dos pacientes iniciou a TARV com dois ITRN/ITRNt associados a um ITRNN, conforme orientações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas vigente à época^c.

A efetividade global aos seis meses é concordante com a obtida por Cardoso et al.⁴ em uma coorte de pacientes no Rio de Janeiro (76,9%). Em 12 meses de acompanhamento, o resultado (83,2%) foi ligeiramente superior aos relatados em estudos nacionais conduzidos entre 2000 e 2010 (76,1% e 77,4%)^{3,4}, e mais elevado que aqueles observados em estudos anteriores, de 46,9% e 48,4% entre 1997 e 2004^{9,10}. Essa diferença pode ser um reflexo do menor intervalo entre o diagnóstico e o início do tratamento, em acordo com as alterações de início de tratamento^{7,c}. Além disso, o melhor desempenho de medicamentos e formulações mais recentes, que propiciam menor ocorrência de eventos adversos, maior comodidade posológica e, que requerem uma menor taxa de adesão para serem efetivos, pode ter contribuído para essa diferença^{4,11}.

A simplificação do esquema terapêutico, com ingestão diária de comprimidos apenas uma vez ao dia associa-se ao maior nível de adesão dos pacientes à TARV e a maiores níveis de supressão viral quando se utiliza esquemas em DFC ou ausência de diferença entre os grupos². Nesta coorte, os resultados de efetividade para pacientes que utilizaram esquemas em DFC foram semelhantes a resultados publicados em ensaios clínicos randomizados em pacientes sem utilização prévia de TARV, que reportaram proporções de supressão viral entre 80% e 88%¹²⁻¹⁴, embora a composição dos esquemas tenha sido distinta.

Estes resultados reforçam a estratégia de fornecer o medicamento genérico em DFC no Brasil. Ainda que, aos 12 meses de seguimento, a diferença entre os grupos não tenha sido estatisticamente significativa, verificou-se uma tendência de melhores resultados para

pacientes que usam esse medicamento quanto à incidência de eventos adversos, troca de esquemas terapêuticos, adesão ao tratamento e recuperação imunológica, além de maior supressão viral aos seis meses de uso de TARV.

A efetividade da terapia antirretroviral foi influenciada por fatores clínicos, comportamentais e relacionados à TARV. Dentre os fatores que predisseram a efetividade aos seis meses, início do tratamento com elevada carga viral e sinais e sintomas definidores de aids foram negativamente associados à supressão viral, assim como relatado em estudos prévios^{8,15-17}. O início da TARV independentemente da contagem de LT-CD4+ é adotada no Brasil desde 2013. Estudos recentes indicam uma redução de 50% na incidência de eventos sérios relacionados à aids, como morte e doenças oportunistas, entre pacientes que iniciam a TARV precocemente (LT-CD4+ > 500 células/mm³)^{18,19}. Pacientes que iniciaram a TARV com menor intervalo após o diagnóstico tiveram maior chance de atingir a supressão viral em 12 meses no presente estudo.

Apesar do conhecimento desses benefícios e das políticas implementadas para aumentar o acesso ao diagnóstico e tratamento, como ampliação dos locais de testagem e disponibilização de testes rápidos para diagnósticos^h, grande parte dos pacientes iniciou a TARV com imunossupressão avançada. O mesmo padrão foi observado em estudos nacionais em anos anteriores^{3,20} e pode estar relacionado à dificuldade de acesso aos serviços de saúde e à falta de conhecimento e percepção da população sobre os riscos do HIV. Isso acarreta a busca tardia pelos serviços de saúde e, conseqüentemente, o início tardio da TARV²⁰.

Os HSH tiveram maior probabilidade de atingir supressão viral comparado às demais categorias de risco ou exposição em 12 meses de tratamento. Este resultado pode ser reflexo de um maior engajamento destes pacientes no cuidado contínuo à saúde²¹. Entretanto, mais estudos são necessários para inferências nesta população.

A troca de ARV e adesão à TARV influenciaram a supressão viral. A troca de ARV está associada a menor adesão ao tratamento, e pode estar mais relacionada à ocorrência de eventos adversos e intolerância do que à falha virológica^{22,23}. Além disso, pode ser devida ao monitoramento oportuno da efetividade.

A relação entre adesão ao tratamento e efetividade da TARV é bem documentada na literatura^{8,10,16}, e o menor nível de adesão necessário para garantir a efetividade dos antirretrovirais é entre 80,0% e 95,0%¹¹. Neste estudo, o registro de não adesão em prontuário clínico foi verificado para 16,6% dos pacientes em até seis meses e 26,6% dos pacientes em até 12 meses. Esses dados são preocupantes, uma vez que o registro em prontuário subestima o real valor da não adesão. Esta pode acarretar o desenvolvimento de resistência viral, progressão da doença, aumentar a morbidade e a mortalidade devido à aids bem como contribuir para o aumento dos custos relativos ao cuidado dos pacientes^{10,11}.

A supressão viral em seis meses foi o principal preditor da efetividade em um ano^{16,17}. Nesta população, nenhum paciente havia feito uso de TARV previamente. Considerando a prevalência de infecção por cepas HIV resistentes no país (11,6%)²⁴, a falha na supressão viral provavelmente é devida à não adesão, embora a resistência à classe de antirretrovirais ITRNN tenha aumentado em Minas Gerais²⁵. Verificar a adesão do paciente ao tratamento e implementar ações para incrementá-la são tão importantes quanto o monitoramento oportuno da carga viral e a execução de testes de genotipagem, a fim de garantir uma resposta adequada ao tratamento.

O uso de substâncias como o tabaco e drogas ilícitas durante o acompanhamento foram associadas a menor chance de atingir supressão viral. O uso de tabaco entre PVHIV tem sido relacionado a piores resultados clínicos, como aumento da carga viral, redução dos níveis de LT-CD4+ e maior ocorrência de infecções oportunistas^{26,27}. O impacto negativo do uso de tabaco e sua elevada prevalência nesta população evidenciam a necessidade de intensificar os programas para cessação de tabagismo em unidades de referência para tratamento em HIV/aids.

^h Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Relatório de monitoramento clínico do HIV - 2016. Brasília (DF); 2016 [citado 20 abr 2017]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/relatorio-de-monitoramento-clinico-do-hiv-2016>

O uso de substâncias ilícitas entre PVHIV pode estar relacionado à própria fonte de infecção quanto a mecanismos de enfrentamento do diagnóstico²⁸. O uso dessas substâncias está relacionado a piores níveis de adesão ao tratamento, menor supressão viral e menores níveis de LT-CD4⁺^{28,29}. São relatados piores resultados também com o uso prévio de drogas ilícitas^{3,29,30}. O tratamento da dependência química, a implantação de outros métodos para auxiliar no enfrentamento do diagnóstico e a conscientização da equipe de saúde para o problema²⁸⁻³⁰ são possíveis estratégias para melhorar os resultados clínicos desses pacientes.

Este estudo apresenta limitações, como a falta de acurácia de medidas coletadas a partir de prontuário clínico e a elevada percentagem de dados faltantes. Buscou-se minimizar o efeito destas limitações a partir da elaboração de cenários clínicos e imputação de dados, e a tendência dos resultados não foi alterada. Como ponto forte, ressalta-se a elevada qualidade da coleta, a abrangente inclusão de fatores confundidores, e a robustez do modelo final em ambos os tempos de acompanhamento.

A incidência de supressão viral aos seis e 12 meses em pacientes sem utilização prévia de TARV foi elevada, com diferenças entre pacientes que utilizaram esquemas em DFC e múltiplos medicamentos e doses. Fatores clínicos, comportamentais e de hábitos de vida, e relacionados à TARV influenciaram a supressão viral. Evidenciaram também a necessidade de intervenções para incrementar o diagnóstico e o início oportuno do tratamento, a adesão dos pacientes à terapia, a redução do tabagismo e do uso de drogas ilícitas, com vistas a otimizar o resultado do tratamento e contribuir para a qualidade de vida e para a redução da transmissão do HIV.

REFERÊNCIAS

1. Hallal R, Ravasi G, Kuchenbecker R, Greco D, Simão M. O acesso universal ao tratamento antirretroviral no Brasil. *Tempus Actas Saude Coletiva*. 2010;4(2):53-66. <https://doi.org/10.18569/tempus.v4i2.791>
2. Clay PG, Nag S, Graham CM, Narayanan S. Meta-analysis of studies comparing single and multi-tablet fixed dose combination HIV treatment regimens. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(42):e1677. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001677>
3. Grangeiro A, Escuder MM, Cassanote AJF, Souza RA, Kalichman AO, Veloso V, et al. The HIV-Brazil Cohort Study: design, methods and participant characteristics. *PLoS One*. 2014;9(5):e95673. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095673>
4. Cardoso SW, Luz PM, Velasque L, Torres T, Coelho L, Freedberg KA, et al. Effectiveness of first-line antiretroviral therapy in the IPEC cohort, Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS Res Ther*. 2014;11:29. <https://doi.org/10.1186/1742-6405-11-29>
5. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74. <https://doi.org/10.2307/2529310>
6. Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. MICE: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw*. 2011;45(3). <https://doi.org/10.18637/jss.v045.i03>
7. Marconi VC, Grandits GA, Weintrob AC, Chun H, Landrum ML, Ganesan A, et al. Outcomes of highly active antiretroviral therapy in the context of universal access to healthcare: the U.S. Military HIV Natural History Study. *AIDS Res Ther*. 2010;7:14. <https://doi.org/10.1186/1742-6405-7-14>
8. Elzi L, Erb S, Furrer H, Ledergerber B, Cavassini M, Hirschel B, et al. Choice of initial combination antiretroviral therapy in individuals with HIV infection: determinants and outcomes. *Arch Intern Med*. 2012;172(17):1313-21. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.3216>
9. Grinsztejn B, Veloso VG, Pilotto JH, Campos DP, Keruly JC, Moore RD. Comparison of clinical response to initial highly active antiretroviral therapy in the patients in clinical care in the United States and Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45(5):515-20. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3180decb6a>
10. Acurcio FA, Puig-Junoy J, Bonolo PF, Ceccato MGB, Guimarães MDC. Análisis coste-efectividad de la adhesión inicial a la terapia antirretroviral entre individuos infectados por el VIH en Belo Horizonte, Brasil. *Rev Esp Salud Publica*. 2006 [citado 20 abr 2017];80(1):41-54. Disponível em: <http://scielo.isciii.es/pdf/resp/v80n1/original1.pdf>

11. Sutton SS, Magagnoli J, Hardin JW. Odds of viral suppression by single tablet regimens, multiple tablet regimens, and adherence level in HIV/AIDS patients receiving antiretroviral therapy. *Pharmacotherapy*. 2017;37(2):204-13. <https://doi.org/10.1002/phar.1889>
12. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med*. 2006;354(3):251-60. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051871>
13. Cohen C, Wohl D, Arribas JR, Henry K, Van Lunzen J, Bloch M, et al. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV-1-infected adults. *AIDS*. 2014;28(7):989-97. <https://doi.org/10.1097/QAD.000000000000169>
14. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1807-18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215541>
15. Kitchen CM, Kitchen SG, Dubin JA, Gottlieb MS. Initial virological and immunologic response to highly active antiretroviral therapy predicts long-term clinical outcome. *Clin Infect Dis*. 2001;33(4):466-72. <https://doi.org/10.1086/321900>
16. Fielding KL, Charalambous S, Stenson AL, Pemba LF, Martin DJ, Wood R, et al. Risk factors for poor virological outcome at 12 months in a workplace-based antiretroviral therapy programme in South Africa: a cohort study. *BMC Infect Dis*. 2008;8:93. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-93>
17. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, Yu G, Quart B, Clendeninn NJ. Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999;13(14):1873-80. <https://doi.org/10.1097/00002030-199910010-00009>
18. INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 2015;379(9):795-807. <https://doi.org/1056/NEJMoa1506816>
19. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015;373(9):808-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507198>
20. Fernandes JRM, Acúrcio FA, Campos LN, Guimarães MDC. Início da terapia anti-retroviral em estágio avançado de imunodeficiência entre indivíduos portadores de HIV/AIDS em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2009;25(6):1369-80. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2009000600019>
21. Burchell AN, Gardner S, Light L, Ellis BM, Antoniou T, Bacon J, et al. Implementation and operational research: engagement in HIV care among persons enrolled in a clinical HIV cohort in Ontario, Canada, 2001-2011. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;70(1):e10-19. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000690>
22. Bonolo PF, César CC, Acúrcio FA, Ceccato MGB, Pádua CAM, Álvares J, et al. Non-adherence among patients initiating antiretroviral therapy: a challenge for health professionals in Brazil. *AIDS*. 2005;19 Suppl 4:S5-13. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000191484.84661.2b>
23. Heath KV, Singer J, O'Shaughnessy MV, Montaner JSG, Hogg RS. Intentional nonadherence due to adverse symptoms associated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31(2):211-7. <https://doi.org/10.1097/01.QAI.0000026512.98625.08>
24. Moraes Soares CMP, Vergara TRC, Brites C, Brito JDU, Grinberg G, Caseiro MM, et al. Prevalence of transmitted HIV-1 antiretroviral resistance among patients initiating antiretroviral therapy in Brazil: a surveillance study using dried blood spots. *J Int AIDS Soc*. 2014;17(1):19042. <https://doi.org/10.7448/IAS.17.1.19042>
25. Duani H, Aleixo AW, Tupinambás U. Trends and predictors of HIV-1 acquired drug resistance in Minas Gerais, Brazil: 2002-2012. *Braz J Infect Dis*. 2017;21(2):148-54. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2016.11.009>
26. Hile SJ, Feldman MB, Alexy ER, Irvine MK. Recent tobacco smoking is associated with poor HIV medical outcomes among HIV-infected individuals in New York. *AIDS Behav*. 2016;20(8):1722-9. <https://doi.org/10.1007/s10461-015-1273-x>
27. Ompad DC, Kingdon M, Kupprat S, Halkitis SN, Storholm ED, Halkitis PN. Smoking and HIV-related health issues among older HIV-positive gay, bisexual, and other men who have sex with men. *Behav Med*. 2014;40(3):99-107. <https://doi.org/10.1080/08964289.2014.889067>
28. Arnsten JH, Demas PA, Grant RW, Gourevitch MN, Farzadegan H, Howard AA, et al. Impact of active drug use on antiretroviral therapy adherence and viral suppression in hiv-infected drug users. *J Gen Intern Med*. 2002;17(5):377-81. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2002.10644.x>

29. Cofrancesco J Jr, Scherzer R, Tien PC, Gibert CL, Southwell H, Sidney S, et al. Illicit drug use and HIV treatment outcomes in a US cohort. *AIDS*. 2008;22(3):357-66. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3282f3cc21>
30. Tucker JS, Burnam MA, Sherbourne CD, Kung FY, Gifford AL. Substance use and mental health correlates of nonadherence to antiretroviral medications in a sample of patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med*. 2003;114(7):573-80. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(03\)00093-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(03)00093-7)

Financiamento: O estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (CDS - APQ-03938-16). JOC recebe bolsa de doutorado da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Contribuição dos Autores: Concepção e planejamento do estudo: JOC, EAR, MGBC, FAA. Coleta de dados: JOC. Análise e interpretação dos dados: JOC, PFB, MRS, EAR, MGBC, FAA. Elaboração ou revisão do manuscrito: JOC, PFB, MRS, EAR, MGBC, FAA. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito e assumem a responsabilidade pública pelo seu conteúdo.

Agradecimentos: Às equipes do Hospital Eduardo de Menezes e do Projeto ECOART, especialmente à Romara Elizeu Amaro Perdigão e Bianca Magda Lopes de Freitas, pelo auxílio na coleta de dados, e Jéssica Luiza Ferreira Ramos, pelas contribuições nas análises estatísticas.

Conflito de Interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesses.