

Adesão a terapia antiretroviral de crianças e adolescentes vivendo com HIV

Adherence to antiretroviral therapy among children and adolescents living with HIV

Sandra Trevisan Beck^a, Laura Vielmo^b, Carolina Quintana Castro^c, Angélica Rosa Lubini^c, Marina Zankoski^a, Juliana dos Santos de Oliveira^d

^a Farmacêutica. Doutora em Farmácia pela USP. Professora do Curso de Farmácia, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), RS, Brasil.

^b Farmacêutica. Mestre em Ciências da Saúde pela UFSM. Hospital Universitário de Santa Maria, UFSM, RS, Brasil.

^c Acadêmica do Curso de Farmácia da UFSM, RS, Brasil.

^d Farmacêutica. Residência Multiprofissional Integrada em Sistema Público de Saúde, Hospital Universitário de Santa Maria, UFSM, RS, Brasil.

RESUMO

Objetivo: Descrever a adesão de crianças e adolescentes à terapia antirretroviral (TARV) para HIV atendidos em Unidade dispensadora de medicamentos de um hospital público situado na região central do Rio Grande do Sul.

Materiais e Métodos: A adesão a TARV foi estratificada em três níveis: alta, regular e baixa adesão, de acordo com a frequência de retirada de medicamentos durante tratamento de 66 pacientes menores de 18 anos, que receberam a forma farmacêutica líquida ou sólida, no período de janeiro a dezembro de 2015. Foi verificada a idade, forma de infecção, cuidador responsável e nível da carga viral ao final do período. Os dados foram obtidos através dos registros do sistema de controle e logística de medicamentos e prontuários clínicos. Utilizou-se estatística descritiva e o estudo foi aprovado (CAAE 47638515.3.0000.5346).

Resultados: A média de idade foi de 12 anos. Os pais (77%) são os principais cuidadores responsáveis pelo tratamento. Entre os pacientes que fizeram uso da TARV na forma sólida 36% apresentaram alta adesão, 36% foram considerados com adesão regular e 28% baixa adesão ao tratamento. Apenas 46% mantiveram a carga viral em nível indetectável. Entre os 16 pacientes recebendo a forma farmacêutica líquida 56,2% apresentaram alta adesão, 31,3% adesão regular e 12,5% baixa adesão, sendo que 87,5% apresentaram níveis da última carga viral do período estudado em valores indetectáveis.

Conclusão: A adesão à TARV é melhor entre crianças que entre adolescentes, sendo necessário acompanhamento direto para cumprimento da ingestão diária dos medicamentos, com maior comprometimento e conscientização dos cuidadores.

Palavras-chaves: adesão à medicação; HIV; criança; adolescente.

ABSTRACT

Objective: To describe the adherence to antiretroviral therapy (ART) for children and adolescents with HIV assisted in a drug-dispensing unit belonging to a public hospital in the central region of Rio Grande do Sul.

Materials and Methods: Adherence to ART was stratified into three categories: high, regular and low; according to the frequency of drug withdrawal during the treatment of 66 patients younger than 18 years who received a liquid or solid pharmaceutical form, in the year of 2015. The age, form of transmission, responsible caregiver and level of viral load at the end of the period were verified. The data were obtained through the records of the system of control and logistics of medicines and medical records. Descriptive statistics were used and the study was approved (CAAE 47638515.3.0000.5346).

Results: The mean age was 12 years old. Parents (77%) are the main caregivers responsible for the treatment. Among patients who used ART in a solid form, adherence was classified as high in 36%, regular in 36% and low adherence to treatment in 28%. Only in 46% of those the viral load was undetectable. Among the 16 patients receiving the liquid pharmaceutical form, adherence was high in 56.2%, regular in 31.3% and low adherence in 12.5%. The viral load was undetectable in 87.5%.

Conclusion: The adherence to ART is better among children than adolescents, requiring direct follow-up for correct daily intake of medications, with greater commitment and awareness of caregivers.

Keywords: medication adherence; HIV; child; adolescent.

Correspondência:

SANDRA TREVISAN BECK
Universidade Federal de Santa Maria – Centro de Ciências da Saúde
Prédio 26 sala 1205 – Campus Universitário – Camobi
97105-900 Santa Maria, RS, Brasil
E-mail: stbeck.beck@gmail.com

Recebido em 21/09/2016, aceito em 09/05/2017



Exceto onde especificado diferentemente, a matéria publicada neste periódico é licenciada sob forma de uma licença Creative Commons BY-NC 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

INTRODUÇÃO

Os sucessos na prevenção da Transmissão Vertical (TV) do Vírus da Imunodeficiência humana (HIV), principal meio de aquisição do HIV em pediatria, levaram a uma significativa redução dos casos novos. Porém, apesar disto, esta segue sendo a forma de transmissão prevalente em crianças menores de 13 anos, correspondendo a 94% dos casos no ano de 2008 e 90,9% dos casos no ano de 2009¹.

Sendo confirmada a infecção da criança ou adolescente pelo vírus HIV, existe a necessidade de iniciar a terapia antirretroviral (TARV), e esta, uma vez iniciada, não pode ser interrompida. Entre os antirretrovirais disponíveis existem diferentes apresentações farmacêuticas, como pequenas cápsulas, comprimidos e líquidos para viabilizar a administração em crianças². Para que se atinja o objetivo da TARV, que é diminuir a níveis indetectáveis a quantidade de HIV circulante no sangue, isto é a carga viral (CV), é necessário a manutenção de uma boa adesão a terapia medicamentosa³. Quando se fala em adesão aos antirretrovirais (ARVs), deve-se levar em conta a disponibilidade de acesso a consultas, serviços, frequência e realização dos exames laboratoriais bem como a retirada de medicamentos na farmácia^{4,5}.

A monitorização da adesão à TARV é fundamental, uma vez que para o sucesso da mesma é necessário que sejam alcançadas altas taxas de adesão. Para tanto o paciente deve tomar mais de 95% das doses prescritas garantindo assim a obtenção da efetividade terapêutica, ou seja, CV inferior a 50 cópias virais/mL no plasma, nível em que se torna indetectável por métodos laboratoriais⁶. Devido ser o hospital onde os indivíduos fazem seu acompanhamento clínico, referência regional para o tratamento do HIV/AIDS e possuir uma Unidade Dispensadora de Medicamentos (UDM) de ARV com realização de Atenção Farmacêutica, o objetivo deste trabalho foi descrever a adesão de crianças e adolescentes à TARV para HIV atendidos na Unidade dispensadora de medicamentos de um hospital público situado na região central do Rio Grande do Sul.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal, quantitativo e descritivo. A amostra estudada foi composta por 66 crianças e/ou adolescentes menores de 18 anos, portadoras do HIV, que recebem os ARV exclusivamente através da UDM do Hospital público da região central do Rio Grande do Sul, no período de janeiro a dezembro de 2015. As crianças e adolescentes em TARV foram identificadas através de buscas no Sistema de Controle e Logística de Medicamentos (SICLOM) sistema de informação utilizado pela UDM. Através

do SICLOM foram coletados os dados epidemiológicos, a idade, a frequência na retirada dos medicamentos, verificando qual forma farmacêutica (líquida ou sólida) havia sido prescrita pelo clínico, considerando a palatabilidade das apresentações adulto/pediátricas dos antirretrovirais disponíveis; dose apropriada segundo critérios de idade, peso corporal e superfície corpórea. Para o Estatuto da Criança e do Adolescente a adolescência vai dos 12 aos 18 anos, sendo este o critério adotado no presente estudo.

Os dados complementares foram obtidos a partir da busca em prontuários clínicos sendo analisado o resultado da última CV realizada no máximo seis meses antes da coleta de dados.

O grau de adesão foi avaliado segundo a frequência de retirada mensal dos ARVs na UDM, sendo considerados com adesão estrita os pacientes que retiraram o medicamento em todos os meses do ano, com tomada de 95% ou mais dos medicamentos dispensados. Os pacientes que retiraram a TARV durante 11 meses do ano foram considerados com alta adesão (frequência $\geq 90\%$). Os que não compareceram para a retirada em dois ou três meses do ano de 2015 foram considerados com adesão insuficiente/regular (frequência entre 70 e 89%). Por fim, os pacientes que deixaram de retirar o medicamento mais de quatro meses, alternadamente ou não, foram considerados com adesão inadequada/baixa ao tratamento (frequência $< 70\%$). Para a divisão nos três níveis de adesão (Alta/estrita, insuficiente/regular e baixa/inadequada), foram utilizados os níveis citados na escala de adesão a TARV de Remor et al.⁷ (2017).

Os dados foram analisados através de estatística descritiva (frequência, porcentagem, médias). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa com seres humanos, registro CAAE 47638515.3.0000.5346.

RESULTADOS

A média de idade dos 66 pacientes estudados foi de $12 \pm 4,62$ anos. Entre estes 16 eram crianças com média de idade de $6 \pm 2,68$ anos que recebem TARV na forma farmacêutica líquida. Essas 16 crianças adquiriram o HIV através de TV (100%). Entre elas, 62% iniciaram a TARV antes dos 12 meses de idade.

Já a maioria das crianças e/ou adolescentes ($n=50$) recebeu a TARV na forma farmacêutica sólida, sendo a média de idade das mesmas de $15 \pm 2,61$ anos, onde a frequência da faixa etária entre 8 a 11 anos foi de 8%, entre 12 a 14 anos foi de 32% e entre 15 a 18 anos 60%, portanto a maioria (92%) considerada adolescente. A TV ocorreu em 94% desses pacientes, sendo a TARV iniciada com um ano de idade ou menos em 32% dos casos (**Tabela 1**).

Tabela 1. Relação entre o início da TARV e forma de aquisição da infecção das crianças/adolescentes em tratamento para HIV (2015).

Faixa etária Início da TARV (anos)	TARV forma sólida	TARV forma líquida
	Total/Transmissão vertical (n)	Total/Transmissão vertical (n)
Com 1 ano ou menos	15/15	10/10
Entre 2 a 3	12/12	2/2
Entre 4 a 6	8/7	2/2
Entre 8 a 10	9/7	2/2
Ignorado	1	0
Total	46/42	16

Dentre os quatro pacientes que não foram infectados verticalmente, o modo de transmissão foi abuso sexual (n=1), transfusão sanguínea (n=1), amamentação por terceiros HIV positivo (n=1) e transmissão não elucidada (n=1).

Os cuidadores que assumem a responsabilidade pela administração e retira da TARV junto a UDM são na maioria dos casos pais biológicos ou adotivos (77%) sendo substituídos pelos avós (14%), ou parentes próximos (9%) quando necessário. A frequência na retirada dos medicamentos para as crianças/adolescentes permitiu avaliar o grau de adesão ao tratamento.

Entre os 16 pacientes que recebiam a forma farmacêutica líquida, apenas 56% apresentaram frequência adequada na retirada dos medicamentos, com comparecimento do responsável na farmácia de dispensação durante 11 ou 12

meses do ano, sendo assim considerados com alta adesão ao tratamento. Os que não compareceram para a retirada em dois ou três meses do ano de 2015 (31%) foram considerados com adesão regular, e dois pacientes que deixaram de retirar o medicamento mais de quatro meses alternadamente, foram considerados com adesão baixa ao tratamento (13%).

Entre as crianças que receberam a TARV no ano de 2015, na forma farmacêutica líquida, a maioria apresentou CV indetectável (87,5%). Porém, dois pacientes (12,5%) apresentaram CV detectável (1970 cópias/mL e 780 cópias por mL) apesar de serem considerados com alta adesão devido à adequada retirada de ARVs no período do estudo.

Entre as crianças/adolescentes que fizeram uso da TARV na forma farmacêutica sólida, apenas para 18 (36%) destes pacientes foram retirados medicamentos sem faltar nenhum mês, sendo considerados com adesão estrita. Dos outros 32 pacientes, 18 deixaram de retirar os medicamentos por até quatro meses (alternados), sendo considerados com adesão insuficiente/regular. Catorze falharam a retirada por cinco meses ou mais (alternados), sendo considerados pacientes com adesão inadequada/baixa ao tratamento. Isto reflete diretamente no nível da CV do paciente em TARV, onde apenas 46% mantiveram a carga viral em nível indetectável (**Tabela 2**).

Entre os pacientes que apresentam carga viral detectável (n=19), apenas dois apresentam carga viral >30.000 cópias (**Tabela 3**).

Tabela 2. Relação entre adesão ao tratamento medicamentoso e nível de carga viral detectado em crianças/adolescentes recebendo TARV na forma sólida (2015).

Carga viral	Grau de adesão segundo frequência de retirada da TARV na forma farmacêutica sólida			Total (n)
	Estrita/alta (100-90%)	Insuficiente/Regular (70-89%)	Inadequada/baixa (inferior a 70%)	
Detectável	4	5	10	19
Indetectável*	10	11	2	23
Ignorada	4	2	2	8
Total	18	18	14	50

*Carga viral inferior a 50 cópias/mL.

Tabela 3. Nível das cargas virais detectáveis de crianças/adolescentes durante TARV com a forma farmacêutica sólida (2015).

Carga viral (cópias/mL)	Pacientes (n)
50 a 500	5
501 a 10.000	9
10.000 a 30.000	3
>30.000	2
Total	19

DISCUSSÃO

A TARV é fundamental para o controle do HIV/AIDS. Para prevenir a AIDS pediátrica, todos os recém-nascidos de mulheres HIV positivas devem receber a profilaxia com ARV. Se apesar da profilaxia a criança adquirir HIV, deve-se iniciar a TARV, sendo as formas farmacêuticas líquidas substituídas pelas formas farmacêuticas sólidas no decorrer do tratamento. A TARV para HIV de crianças e adolescentes

é geralmente difícil, não só devido à dificuldade de adesão adequada ao tratamento como pelo menor arsenal terapêutico (especialmente em crianças menores), diferenças na farmacodinâmica e farmacocinética dos ARV e risco de toxicidade para pacientes em processo de crescimento e desenvolvimento².

O Programa das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) estima que, em 2013, mais da metade dos casos de crianças que adquiriram a infecção pelo HIV-1 foi a partir de suas mães⁸. Este dado condiz com os resultados encontrados nesse estudo, visto que, a maioria das crianças foi infectada por TV.

Uma vez infectada pelo HIV, é necessário que esta criança seja imediatamente tratada, de acordo com o protocolo mais recente do Ministério da Saúde². No presente estudo, a maioria das crianças que recebem forma líquida da TARV iniciou o tratamento precocemente, porém, identificou-se que alguns pacientes avaliados iniciaram o tratamento tardiamente. Isto se deve provavelmente devido há alguns anos atrás, o início tardio do tratamento ser mais comum, pois eram considerados para o início da TARV a situação clínica e os parâmetros imunológicos e virológicos, de acordo com a idade da criança, podendo ou não ser iniciado a TARV⁹.

Sabe-se há algum tempo que na ausência da TARV, os níveis de plasma HIV-1 RNA aumentam rapidamente depois do nascimento, com pico que varia de $1,0 \times 10^5$ a $1,0 \times 10^7$ cópias de RNA por mililitro de plasma dentro de alguns meses e mantém-se elevado durante os primeiros dois anos de vida^{10,11}. Tem sido demonstrada a importância de iniciar a TARV o mais precocemente possível para que a supressão viral ocorra mais cedo. Um estudo transversal com crianças que estavam em tratamento há pelo menos uma década mostrou que na maioria das crianças, nas quais foi suprimida a replicação do HIV antes de um ano de idade, os níveis circulantes de DNA do HIV (<10 cópias de DNA viral por milhão de células mononucleares do sangue periférico) foram significativamente mais baixos do que em crianças nas quais a replicação foi suprimida após um ano de idade ou mais¹². Esta queda dos reservatórios virais devido à menor multiplicação do vírus acaba por preservar o sistema imune, tendo como consequência uma redução marcante da mortalidade entre estas crianças¹³.

Frente a todas estas evidências, torna-se claro a necessidade do início precoce da TARV. Porém, quanto mais cedo o tratamento for realizado, mais tempo o indivíduo estará vinculado a ele, tendo que incorporá-lo em sua rotina. Estudos relatam que a possibilidade do seguimento ou não seguimento do tratamento depende de fatores que ultrapassam as características relacionadas ao paciente, pois depende também de aspectos do próprio tratamento¹⁴.

Foi observado que algumas vezes é necessário manter por um longo período de tempo a terapia na forma farmacêutica líquida, uma vez que algumas crianças, por não conseguirem deglutir a forma sólida, continuam a recebê-la como o descrito neste estudo, até os 10 anos de idade. Contudo, embora o problema de deglutição possa ser contornado com o uso da forma líquida, outras dificuldades como o início da adolescência, precisam ser enfrentadas, visto que no grupo de pacientes maiores de 10 anos a não adesão foi menos satisfatória. Surge nessa fase, a vergonha do ser diferente bem como a descoberta do preconceito. Para os adolescentes é complicado aceitar a doença, principalmente quando essa afeta sua rotina, seu relacionamento com outras pessoas, sua sexualidade e ainda repercute no cotidiano da família¹⁵.

Deste modo, para que o tratamento seja efetivo, é necessário o comprometimento e apoio principalmente dos pais ou cuidadores e da equipe responsável pela condução terapêutica. O cuidador precisará lidar com uma série de desafios para amparar o portador do HIV, sendo necessária uma boa comunicação entre pais e filhos, diminuindo o nível de estresse^{16,17}.

Como relatado, são os pais biológicos ou avós que assumem mais frequentemente esta função, porém, nem sempre de forma satisfatória, fazendo com que os registros de retirada de medicamentos na farmácia desempenhem função essencial na identificação de adesão insatisfatória, servindo de mecanismo de alerta tão logo a ausência na retirada de medicamentos ocorra^{18,19}.

Este alerta de má adesão ou abandono de tratamento, permite que sejam instituídas estratégias como a abordagem consentida, prevista pelo Ministério da Saúde, a partir da Nota Técnica nº 208/09, buscando evitar o agravamento da doença, procurando sanar ou minimizar os motivos da não adesão²⁰.

Este tipo de ação ao ser implementada, poderá colaborar para melhorar os índices de adesão, uma vez que os dados mostram que a adesão estrita ao tratamento foi verificada em uma porcentagem abaixo da esperada tanto entre os pacientes que recebiam a forma farmacêutica líquida (56,2%) como entre os que retiraram a medicação na forma farmacêutica sólida (36%) durante os 12 meses do ano de 2015. Esta falha na retirada do medicamento junto à farmácia também foi evidenciada por Salles et al.¹⁴ (2011), em estudo realizado com cuidadores, onde verificou que 53,3% destes interromperam o tratamento do indivíduo em TARV em alguma situação, nem sempre com consciência deste procedimento.

Isto reforça o fato de que apenas a vigilância na frequência de retirada da medicação não é suficiente para garantir uma boa adesão. É necessário também fazer com

que os cuidadores realmente compreendam a importância da administração correta dos medicamentos. Segundo a literatura, um maior conhecimento sobre o diagnóstico e o tratamento também aumentam as chances de o cuidador desenvolver habilidades que irão favorecer o enfrentamento da adesão¹⁷. Alguns pacientes embora constem como cumpridores regulares das retiradas da TARV na farmácia apresentaram CV detectável, (duas crianças em tratamento com ARVs líquidos) evidenciando possível falha dos cuidadores na administração da TARV. Esta discrepância também foi encontrada quando estudo sobre a adesão a TARV foi feita comparando o autorrelato da adesão pelo paciente/cuidador com a carga viral realizada para verificar a efetividade do tratamento¹⁸.

No presente estudo, a taxa de pacientes apresentando CV indetectável foi satisfatória (87,5%) entre os pacientes que receberam a forma farmacêutica líquida, mas muito baixa (46%) entre os que recebiam TARV na forma sólida no ano de 2015. Estudo atual mostra resultados também preocupantes, onde apenas 49% dos adolescentes e 57% das crianças em TARV para HIV apresentaram carga inferior a 50 cópias/mL²¹.

Os resultados encontrados referentes à CV destas crianças/adolescentes em TARV reforçam o fato de que não só os pacientes, mas também os cuidadores devem monitorados, para que sejam obtidas condições físicas e psicológicas para uma vida normal. O enfrentamento no momento da adesão pelo cuidador pode estar relacionado com a focalização no problema, na emoção ou na busca de suporte social. Como descrito por Cruz et al.²⁰ (2014), para que haja boa aderência de crianças e adolescentes à TARV, os programas de HIV pediátrico devem avaliar a qualidade de vida e sintomas de ansiedade e depressão dos cuidadores. Isto tem se mostrado eficaz para que o tratamento seja realizado de forma eficiente, com menores casos de esquecimento da ingestão das doses dos medicamentos a serem tomados.

Finalizando, cabe ainda alertar quanto a um problema que também poderá surgir devido não adesão ao tratamento medicamentoso, que é a resistência aos antirretrovirais, como já relatado em estudo com realizado com crianças e adolescentes infectados pelo HIV²². Quando há falha na regularidade e no horário de tomar os medicamentos, a pressão que a droga exerce sobre o vírus é diminuída favorecendo o aparecimento de mutações de resistência. As cepas virais resistentes passam a não responder ao tratamento instituído, restringindo o arsenal terapêutico capaz de conter a infecção, agravando o problema existente^{23,24}.

Conclui-se que a adesão à TARV é melhor entre crianças que entre adolescentes provavelmente devido a adolescência ser um período crítico da TARV para o HIV. E, apesar de todo

o empenho existente dispensado pela equipe de saúde, faz-se necessário implementação de ações que conscientizem adolescentes e cuidadores sobre a importância da adesão à TARV visando obter efetividade do tratamento, neste momento e no decorrer da vida adulta.

REFERÊNCIAS

1. Boletim Epidemiológico de AIDS e DST [Internet]. 2014 Dez [capturado 2015 Abr 18];2(1). Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2014/56677/boletim_2014_final_pdf_15565.pdf
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [capturado 2016 Abr 24]. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2014/55939/08_05_2014_protocolo_pediatico_pdf_36225.pdf
3. Manfredi R, Sabbatani S, Calza L. Antiretroviral therapy voluntarily taken at half-dosage, but fully effective after 6-10 years: a provocative issue for adherence requirements: case report. *Curr HIV Res.* 2008;6(2):171-2. <https://doi.org/10.2174/157016208783884976>
4. Camargo LA, Capitão CG, Filipe EMV. Mental health, family support and treatment adherence: associations in the context of HIV/Aids. *Psico-USF.* 2014;19(2):221-32. <https://doi.org/10.1590/1413-82712014019002013>
5. Rossi OS, Pereira PPG. O remédio é o menor dos problemas: seguindo redes na adesão ao tratamento de AIDS. *Saúde Soc.* 2014;23(2):484-95.
6. Johnson CJ, Heckman TG, Hansen NB, Kochman A, Sikkema KJ. Adherence to antiretroviral medication in older adults living with HIV/AIDS: a comparison of alternative models. *AIDS Care.* 2009;21(5):541-51. <https://doi.org/10.1080/09540120802385611>
7. Remor E, Moskovics JM, Preussler G. Adaptação brasileira do "questionário para La evaluación de la adhesión al tratamiento antiretroviral". *Rev Saude Publica.* 2007;41(5):685-94. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102006005000043>
8. UNAIDS. 2013 Progress report on the global plan towards the elimination of new HIV infections among children and keeping their mothers alive [Internet]. Geneva; 2013 [capturado 2017 Abr]. Disponível em: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2013/20130625_progress_global_plan_en.pdf
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Recomendações para terapia antiretroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2009 [capturado 2016 Mar 10]. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/consenso_pediatico.pdf
10. Richardson BA, Mbori-Ngacha D, Lavreys L, John-Stewart GC, Nduati R, Panteleeff DD, Emery S, Kreiss JK, Overbaugh J. Comparison of human immunodeficiency virus type 1 viral loads in Kenyan women, men, and infants during primary and early infection. *J Virol.* 2003;77(12):7120-3. <https://doi.org/10.1128/JVI.77.12.7120-7123.2003>

11. Shearer WT, Quinn TC, LaRussa P, Lew JF, Mofenson L, Almy S, Rich K, Handelsman E, Diaz C, Pagano M, Smeriglio V, Kalish LA. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med.* 1997;336(19):1337-42. <https://doi.org/10.1056/NEJM199705083361901>
12. Persaud D, Patel K, Karalius B, Rainwater-Lovett K, Ziemniak C, Ellis A, Chen YH, Richman D, Siberry GK, Van Dyke RB, Burchett S, Seage GR 3rd, Luzuriaga K; Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. Influence of age at virologic control on peripheral blood human immunodeficiency virus reservoir size and serostatus in perinatally infected adolescents. *JAMA Pediatr.* 2014;168(12):1138-46. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.1560>
13. Goulder PJ, Lewin SR, Leitman EM. Paediatric HIV infection: the potential for cure. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(4):259-71. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.19>
14. Salles CMB, Ferreira EAP, Seidl EMF. Adesão ao tratamento por cuidadores de crianças e adolescentes soropositivos para o HIV. *Psic Teor e Pesq.* 2011;27(4):499-506. <https://doi.org/10.1590/S0102-37722011000400014>
15. Kourrouski MFC, Lima RAG. Adesão ao tratamento: Vivências de adolescentes com HIV/AIDS. *Rev Latino-am Enfermagem.* 2009;17(6):947-52. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692009000600004>
16. Guerra CPP, Seidl E M F. Crianças e adolescentes com HIV/Aids: revisão de estudos sobre revelação do diagnóstico, adesão e estigma. *Paideia.* 2009;19(42):59-65. <https://doi.org/10.1590/s0103-863x2009000100008>
17. Mellins CA, Brackis-Cott E, Dolezal C, Abrams EJ. The role of psychosocial and family factors in adherence to antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(11):1035-41. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000143646.15240.ac>
18. Kahana SY, Rohan J, Allison S, Frazier TW, Drotar D. A meta-analysis of adherence to antiretroviral therapy and virologic responses in HIV-infected children, adolescents, and young adults. *AIDS Behav.* 2013;17(1):41-60. <https://doi.org/10.1007/s10461-012-0159-4>
19. Ernesto AS, Lemos RM, Huehara MI, Morcillo AM, Dos Santos Vilela MM, Silva MT. Usefulness of pharmacy dispensing records in the evaluation of adherence to antiretroviral therapy in Brazilian children and adolescents. *Braz J Infect Dis.* 2012;16(4):315-20. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2012.06.006>
20. Brasil. Ministério da Saúde. Nota Técnica nº 208/2009 [Internet]. Orientações para abordagem consentida, alerta de má adesão aos antirretrovirais e critério de abandono ao tratamento. [capturado 2016 Jul]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/legislacao/2012/51065>
21. Cruz ML, Cardoso CA, Darmont MQ, Souza E, Andrade SD, D'Al Fabbro MM, Fonseca R, Bellido JC, Monteiro SS, Bastos FI. Viral suppression and adherence among HIV-infected children and adolescents on antiretroviral therapy: results of a multicenter study. *J Pediatr (Rio J).* 2014;90(6):563-71. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2014.04.007>
22. Salou M, Dagnra AY, Butel C, Vidal N, Serrano L, Takassi E, Konou AA, Houndenou S, Dapam N, Singo-Tokofai A, Pitche P, Atakouma Y, Prince-David M, Delaporte E, Peeters M. High rates of virological failure and drug resistance in perinatally HIV-1-infected children and adolescents receiving lifelong antiretroviral therapy in routine clinics in Togo. *J Int AIDS Soc.* 2016;19(1):20683. <https://doi.org/10.7448/IAS.19.1.20683>
23. Desai N, Mathur M. Selective transmission of multidrug resistant HIV to a new born related to poor maternal adherence. *Sex Transm Infect.* 2003;79(5):419-21. <https://doi.org/10.1136/sti.79.5.419>
24. Huerta-García G, Vazquez-Rosales JG, Mata-Marín JA, Peregrino-Bejarano L, Flores-Ruiz E, Solórzano-Santos F. Genotype-guided antiretroviral regimens in children with multidrug-resistant HIV-1 infection. *Pediatr Res.* 2016;80(1):54-9. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.53>