

DOI: <https://doi.org/10.36489/saudecoletiva.2020v10i57p3665-3690>

Mental health factors associated with non-adherence to antiretroviral therapy: a systematic review

Factores de salud mental asociados con la no adherencia al tratamiento antirretroviral: una revisión sistemática

Fatores de saúde mental associados à não adesão à terapia anti-retroviral: uma revisão sistemática

ABSTRACT

Introduction: Factors that contribute to non-adherence are threats to the complexity of the treatment, which is long lasting. These can influence the biological vulnerability of patients and cause aggravations. Objectives: To evaluate mental health factors related to non adherence to antiretroviral therapy (ART). Methods: A systematic review was carried out in the Web of Science and MEDLINE databases with the terms "HIV", "An-tiretroviral therapy" and "Non-adherence", from 2012 to 2018. Results: After completion of the research, 57 articles were found that correlated ART with mental health factors that interfere with treatment adherence. In general, we can identify four aspects that significantly influenced adherence: a) drugs (alcohol and drug use); b) depression; c) anxiety; d) stigma. Conclusion: The evaluation and treatment of psychosocial factors should take place during the follow-up of new patients' therapy and also be part of the routine and continuity of HIV treatment.

DESCRIPTORS: HIV; Antiretroviral Therapy; Non Adherence.

RESUMEN

Introducción: Los factores que contribuyen a la no adherencia son amenazas a la complejidad del tratamiento, que es de larga duración. Éstas pueden influir en la vulnerabilidad biológica de los pacientes y causar agravios. Objetivos: Evaluar los factores de salud mental relacionados con el incumplimiento del tratamiento antirretroviral (TAR). Métodos: Se realizó una revisión sistemática en las bases de datos Web of Science y MEDLINE con los términos "HIV", "Terapia antirretroviral" y "No adherencia", en el período de 2012 a 2018. Resultados: Tras la finalización de la investigación, se encontraron 57 artículos que correlacionaban la terapia antirretroviral con factores de salud mental que interfieren con la adherencia al tratamiento. En general, podemos identificar cuatro aspectos que influyeron significativamente en la adhesión: a) drogas (alcohol y consumo de drogas); b) depresión; c) ansiedad; d) estigma. Conclusión: La evaluación y el tratamiento de los factores psicosociales deben tener lugar durante el seguimiento de la terapia de los nuevos pacientes y también formar parte de la rutina y la continuidad del tratamiento del VIH.

DESCRIPTORES: HIV; Terapia antirretroviral; No Adherencia.

RESUMO

Introdução: Fatores que contribuem com a não adesão são ameaças à complexidade do tratamento, que é de longa duração. Estes, podem influenciar na vulnerabilidade biológica dos pacientes e causar agravos. Objetivos: Avaliar os fatores de saúde mental relacionados à não adesão à terapia anti-retroviral (TARV). Métodos: Foi realizada uma revisão sistemática nas bases Web of Science e MEDLINE com os termos "HIV", "Terapia antiretroviral" e "Não adesão", no período temporal de 2012 a 2018. Resultados: Após a conclusão da pesquisa, foram encontrados 57 artigos que correlacionaram a TARV com os fatores de saúde mental que interferem na adesão ao tratamento. No geral, podemos identificar quatro aspectos que influenciam significativamente a adesão: a) drogas (uso de álcool e drogas); b) Depressão; c) Ansiedade; d) estigma. Conclusão: a avaliação e o tratamento de fatores psicossociais devem ocorrer durante o acompanhamento da terapia de novos pacientes e também ser parte integrante da rotina e da continuidade do tratamento do HIV.

DESCRITORES: HIV; Terapia antiretroviral; Não Adesão.

RECEIVED ON: 07/22/2020 APPROVED ON: 09/08/2020

Poliana Moreira de Medeiros Carvalho

Pharmacist, PhD by the Postgraduate Program in Health Sciences at the ABC Medical School (FMABC), Santo André, SP, Brazil.

ORCID: 0000-0002-2470-1923

Raimundo Monteiro da Silva Neto

Graduating from the Nursing Course, University Center of Juazeiro do Norte (UNIJUAZEIRO), Juazeiro do Norte, CE, Brazil.

ORCID: 0000-0001-9949-1740.

Modesto Leite Rolim Neto

Professor at the Faculty of Medicine of the Federal University of Cariri - UFCA, Post-Doctorate in Public Health at the University of São Paulo - USP. PhD in Health Sciences from the Federal University of Rio Grande do Norte - UFRN.

ORCID: 0000-0002-7715-5508

INTRODUCTION

Acquired Immunodeficiency Syndrome - AIDS is a pandemic ¹ caused by the Human Immunodeficiency Virus - HIV, which, upon reaching the individual's body, attacks the CD4 + T lymphocytes that are part of the immune system ² causing the emergence of several types of opportunistic diseases. ³

In 2015 there were approximately 36,7 million people with HIV in the world. ⁴ In 2016, it was registered that about 77% of the individuals who recognize that they live with this virus were using antiretrovirals and of these, 82% had suppressed viral load. However, of 85 countries that reported AIDS that same year, a third still had CD4 + T cells below 200 ⁴ that may present greater possibilities of disease progression and increased mortality risks. ⁵

The emergence of different classes of antiretrovirals with different mechanisms of action ⁶ was suggestive to the use of combined classes, CART - Combined Antiretroviral Therapies ^{7,8} which are now considered more effective than treatments with a single active ingredient drug. ⁹ The development of antiretroviral therapies has reduced the morbidity and mortality of individuals living with HIV/AIDS. ¹⁰

Antiretroviral therapies are important not only because they guarantee quality of life for people living with HIV/AIDS, but also because they reduce the risk of transmissibility to other

individuals. ⁵ But the success in using these drugs depends, among other factors, on the patient's rate of adherence to treatment. ¹¹

There is a better therapeutic adherence when the individual understands that the drugs in use guarantee him a better health condition, a fact that has a direct influence on the viral load and CD4 + T lymphocyte count. ¹² Antiretroviral treatments when performed correctly can reduce viral load to undetectable levels and present an increase in the number of CD4 + T lymphocytes. ¹³

In cases of non-adherence to treatment, the greatest aggravating factor is the development of multidrug-resistant viral strains capable of generating individual and collective damage. ¹⁴ Factors that contribute to non-adherence are a threat to the complexity of the treatment, which is long-lasting, presenting several side effects ¹⁵, in addition to the risks of interactions between drugs and toxicity. ⁶ Despite the benefits of antiretrovirals, feelings of anxiety, depression, anger, guilt, revolt (anger), stress, obsessions and self-observation can be observed in some patients.

These factors can influence adherence to treatment, affecting the biological vulnerability of the patient and worsening the clinical condition of the disease. ¹⁶ Thus, the presence of these behavioral factors can determine whether the individual is within the standards of obtaining optimal results in the treatment of HIV/AIDS. ¹²

The research was conducted under

the structure of the acronym PICO formulated through the guiding research question: "What are the mental health factors related to non-adherence to ART?". Being: P (Population) = Patients with ART; I (Intervention) = Adequate adherence; C (Comparator) = Non-adherence factors versus adherence; O (Result) = Improve control of HIV Therapy.

METHOD

We conducted a systematic review of HIV antiretroviral therapy and treatment adherence related to mental health factors published in previously selected electronic databases. Our study was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA). ¹⁷

In this article, we searched the online databases Web of Science and Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), using the time limit of articles published in the period from 2012 to 2018. The analysis of this specific period is due to the relevance articles published in the last 7 years on antiretroviral therapy. From this point on, there was a huge increase in articles aimed at discovering factors that influence adherence to treatment in search of better prognostic results.

Search strategy

The following descriptors were used in the search and combined by the Boolean operator "AND"

#1. "HIV" (Medical Subject Headings [MeSH]);

#2. "Antiretroviral therapy" (term MeSH).

The keyword "Non-adherence" was also used.

267 results were found in the Web of Science database and 232 results in the MEDLINE database. In addition, we use the "Title, summary, key" filter in the databases, the "Free full text" filter and select only original articles.

Elegibility

The inclusion criteria are as follows: (1) studies that linked adherence to antiretroviral therapy with mental health factors; (2) articles dealing with the relationship between CD4 T and viral load (3) articles that included in the title at least one of the combinations of descriptors in the search strategy; and (5) be a primary study. Studies that addressed: (a) Epidemiological data only; (d) Therapy only; (e) Only socio-economic factors; (f) Secondary studies.

Data extraction and categorization

Each article was read in full by two researchers individually and the information extracted was inserted in a table with the following data: chronological order, Author/year and main outcomes.

The information was related between factors of non-adherence to ART and mental health. In addition, to better analyze the data, we divided our results into four categories: depression, stigma, anxiety and drugs (use of drugs and alcohol). Some studies have been placed in more than one category, as this provision clearly illustrates which psychological aspects should be explored in a patient on antiretroviral therapy.

RESULTS

After completing the research in the two databases (Web of Science and MEDLINE), we found 57 articles that correlated ART with mental health factors that interfere with treatment adherence (Figure 1). In general, we can identify four aspects that significantly influence adherence: a) drugs (use of alcohol and drugs); b) Depression; c) Anxiety; d) stigma.

Our research showed 40 articles that related medications (Use of Alcohol and Drugs) with ART, 25 articles that reported depression, 4 articles that reported anxiety and 9 articles that related stigma (Chart 1).

In summary of our study, we built a meta-summary scheme (Figure 2) that can illustrate our main results. The main aspects of the mental factors evidenced to directly influence non-adherence to ART were categorized into four psychological spheres: Drugs (Use of Alcohol and Drugs), Depression, Anxiety and Stigma.

In short, alcohol was the most relevant factor related to non-adherence to ART, above and beyond depressive symptoms. In part, because people tend to forget or skip doses when drinking, but also the belief that alcohol cannot be mixed with ART was directly associated with not taking doses.

With regard to the use of illicit drugs,

Figure 1: Flowchart describing the study search and selection strategy using Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA).

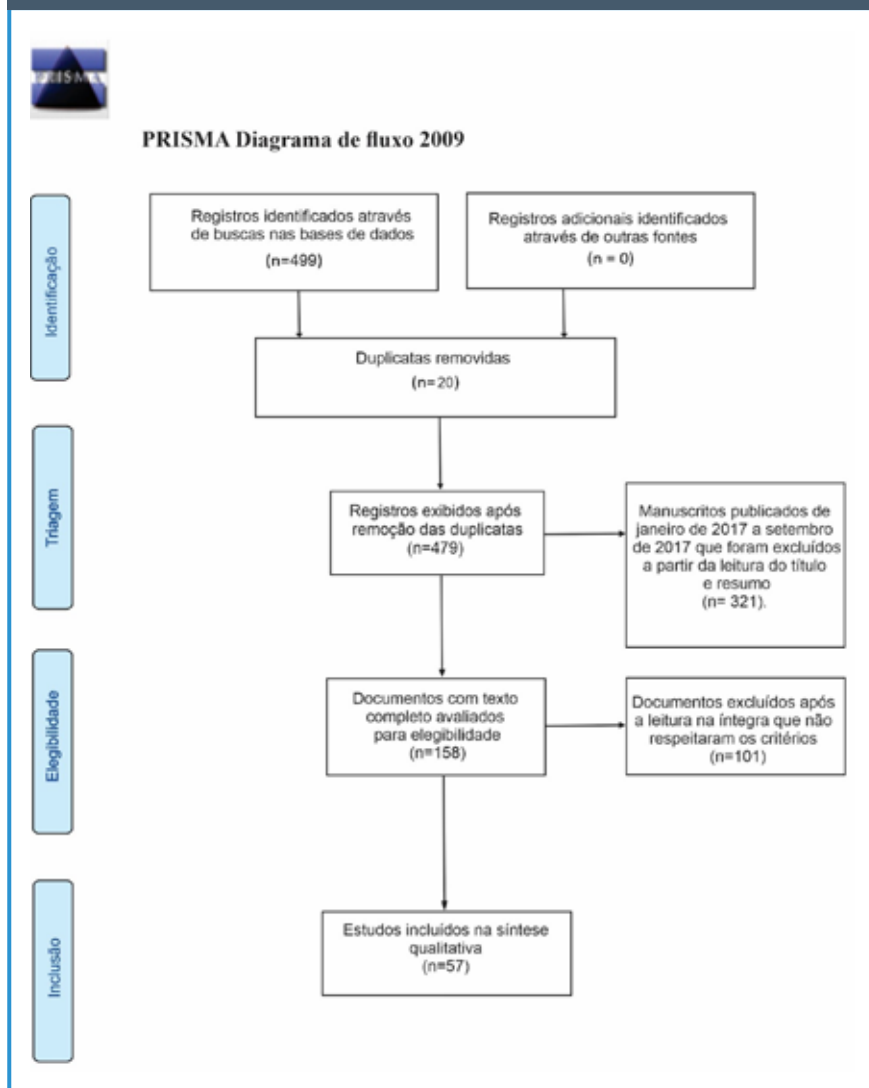


Chart 1- The main findings of each article relating mental health factors to the influence of adherence to ART.

NÚMERO	AUTORES E ANO	PRINCIPAIS ACHADOS
1	Gross et al., (2016)	Os participantes com menor probabilidade de serem aderentes foram aqueles com maior sofrimento psicológico e envolvidos no uso semanal de cannabis (69% eram não aderentes).
2	Betancur et al., (2017)	A avaliação dos sintomas de ansiedade e depressão deve ser feita ao longo da terapia, pois ambas as condições psicológicas estão associadas à adesão do paciente, sucesso do tratamento e, por fim, à qualidade de vida do paciente.
3	Mukai et al., (2016)	Intervenções direcionadas especialmente para jovens e pessoas de áreas rurais, para melhorar os resultados de adesão, bem como programas de tratamento que incluam apoio psicossocial como medida preventiva para minimizar o abuso de substâncias e o risco de falha do tratamento.
4	Bogart et al., (2016)	Redes sociais com maior capacidade de apoio social podem ajudar a amenizar a relação entre estigma e não-adesão.
5	Muessig et al., (2014)	Encontrou uma relação entre uso de álcool e adesão consistente com a literatura global (Azar, Springer, Meyer, & Altice, 2010; Braithwaite & Bryant, 2010) mas não identificado em estudos chineses anteriores (H. Wang et al., 2008; X. Wang & Wu, 2007).
6	Roux et al., (2014)	O acesso ao tratamento do VHC deve ser encorajado, assim como o tratamento adequado para a depressão nessa população, para melhorar a adesão e a resposta à TARV.
7	Tufano et al., (2015)	Sintomas depressivos foram relacionados a presença de padrões de falta de doses, não adesão ao tratamento e falha virológica.
8	Kalichman et al., (2014)	Os maus resultados do tratamento do HIV e a não adesão foram prevalentes entre os adultos tratados para a infecção pelo HIV que bebem álcool.
9	Pellowski et al., (2016)	Regressões multivariadas multinível mostraram que essas crenças de toxicidade previam doses diárias perdidas de medicação, além da quantidade de álcool consumido, depressão e preocupações com medicamentos em geral.
10	Paolillo et al., (2017)	Rastreamento de PVHS (Pessoas vivendo com HIV / AIDS), anos de escolaridade e carga viral plasmática podem fornecer aos clínicos para uma melhor indicação dos pacientes com maior risco de não adesão à TARV em comparação com o autorrelato.
11	De Boni et al. (2016)	A adesão foi pior nos finais de semana em comparação aos dias da semana: a diferença foi pequena no início do tratamento, aumentou com o tempo e esteve associada ao consumo excessivo de álcool.
12	Magidson (2015)	A importância do castigo ambiental na relação entre depressão e adesão à medicação pode informar futuros esforços de intervenção para essa população.
13	Jordan et al., (2015)	O uso ativo de drogas e a duração da TARV aumentam as chances de aderência subótima à TARV. Os resultados sugerem que aqueles que injetaram drogas nos seis meses anteriores tiveram mais do que o dobro de probabilidade de relatar baixa adesão ao TARV do que aqueles que não injetaram drogas nos seis meses anteriores. Os programas de terapia de manutenção com metadona (MMT) demonstraram facilitar significativamente a TARV eficaz entre usuários de drogas (DU) no Vietnã.
14	Blashill, Gordon, Safren (2015)	As preocupações relacionadas à aparência são prevalentes entre os indivíduos infectados pelo HIV e estão associadas ao aumento da depressão e à não adesão à TARV. Os resultados do presente estudo revelaram que, entre uma amostra deprimida e dependente de opióides de homens e mulheres infectados pelo HIV, a relação temporal entre preocupações com a aparência e a não adesão à TARV era mediada pela gravidade da depressão, mesmo em uma amostra com níveis elevados de depressão. e, portanto, um alcance potencialmente restrito, devido à qualificação para um diagnóstico de depressivo.
15	Belenky et al., (2014)	Uma medida contínua de sintomas depressivos no início do estudo associou-se positivamente com a não adesão à TARV, tanto no início como na visita de acompanhamento de 12 meses. Esta relação positiva manteve-se nos resultados brutos e ajustados.
16	Magidson et al., (2016)	Os dados demonstraram um efeito mediador significativo da estrutura do estilo de vida na relação entre os sintomas depressivos e as duas medidas comportamentais de adesão (tomada de dose e tempo de dose). Esses achados sugerem que o grau de estrutura das atividades diárias de uma pessoa pode ser um caminho importante pelo qual a depressão interrompe o comportamento de adesão e promove a compreensão de como a depressão afeta a adesão à TARV.

17	Kalichman et al., (2016)	A maioria dos pacientes teve uma percepção positiva dos resultados da TARV, o que influenciou seu comportamento de adesão. Além disso, o medo de revelar o status de HIV por causa do estigma associado à doença também foi mostrado como um importante contribuinte para a não-adesão à TARV.
18	Gebrezgabher et al., (2017)	O uso de substância e tendo sintoma de depressão foram encontrados fatores determinantes independentes da não adesão do medicamento ART. O estudo mostrou que os indivíduos usuários de substâncias HIV- positivas foram mais propensos a não adesão, em comparação com aqueles que tinham sintomas de depressão
19	Azar et al., (2015)	Os períodos de uso de heroína injetável e o uso de cocaína por injeção foram associados de forma independente e negativa a uma menor probabilidade de adesão ótima à TAR, enquanto o envolvimento no MMT foi associado a níveis mais altos de adesão ótima. Os resultados apoiam a necessidade de estimular esforços para melhorar o acesso ao tratamento para o uso problemático de substâncias entre os indivíduos que vivem com HIV / AIDS.
20	Sharma et al., (2016)	A história de vida do uso problemático de álcool pode não impactar a adesão à TARV. A adesão à TARV pode ser alcançada em níveis semelhantes aos pacientes sem histórico de uso problemático de álcool se o abuso ou dependência cessar no início da medicação.
21	Kim et al., (2017)	Encontrou-se uma taxa muito alta de não adesão autorreferida. Também foram identificadas várias associações importantes modificáveis, com a não adesão à TARV, como uso de álcool, violência doméstica e baixa auto-eficácia do tratamento que ainda permanecem em grande parte não examinados na África Austral.
22	Denison et al., (2015)	Fatores significativamente relacionados à adesão incompleta incluíram visitar um curandeiro tradicional, triagem positiva para abuso de álcool, experimentar mais sintomas do HIV, ter um regime de TARV sem nevirapina e níveis mais altos de estigma internalizado.
23	Kalichman et al., (2016)	Usuários ativos de drogas demonstraram baixa adesão aos seus medicamentos para o HIV. Os resultados mostraram que os indivíduos que afirmaram que eles intencionalmente sentem falta de tomar ART quando usam drogas endossaram todas as crenças de toxicidade interativa em um grau maior do que aqueles que não são intencionalmente não aderentes.
24	Kalichman et al., (2012)	Má adesão ao tratamento entre homens e mulheres soropositivos que consomem álcool. Observou-se uma associação entre a propensão a pular ou interromper a medicação ao beber e o número de dias que os participantes ingeriram e perderam medicações simultaneamente. Assim, intencionalmente pular ou interromper a TAR quando a bebida é uma fonte de não-adesão em pessoas vivendo com HIV.
25	Smith Fawzi et al., (2016)	Depressão e problemas de conduta foram significativamente associados com a não adesão à TARV entre os jovens que vivem em Ruanda rural, conforme relatado pelos cuidadores. Em contraste, ansiedade mista / depressão, irritabilidade e problemas de conduta (autorrelato) não foram relacionados à adesão à TARV.
26	Panigrahi, Swain, Mohanty (2015)	A ansiedade está associada à adesão insuficiente à medicação em pacientes infectados pelo HIV. O estudo provou conclusivamente que a não adesão à medicação anti-HIV está associada ao nível severo da ansiedade em comparação com os pacientes aderentes.
27	Pefura-Yone et al., (2013)	O consumo de álcool foi um dos principais determinantes da não adesão.
28	R et al., (2014)	Nenhuma evidência de que a adesão ao longo do tempo diferiu entre participantes cognitivamente debilitados e cognitivamente não debilitados; uma melhora significativa e muito semelhante na adesão foi observada em ambos os grupos. No entanto, houve evidências de que a depressão moderou a resposta à intervenção. Os participantes não deprimidos melhoraram sua adesão ao longo do tempo, no entanto, a melhora entre os participantes deprimidos foi menor e não estatisticamente significativa.
29	Sauceda et al., (2016)	A depressão mediava a relação entre abuso sexual na infância e adesão à TARV, com pior adesão dos participantes nos percentis mais baixos do índice de resiliência.
30	Willie et al., (2016)	As pessoas vivendo com HIV que sofreram abuso sexual na infância têm menor adesão à medicação para HIV do que as pessoas que vivem com o HIV sem um histórico de CSA, provavelmente em parte devido às sequelas de abuso de saúde mental.
31	Tran et al., (2014)	O estudo constatou que o AUD (Transtorno de Uso de Álcool) ocorre com alta prevalência em grandes epidemias de HIV / AIDS no Vietnã e apoia e apoia as evidências do efeito negativo do AUD sobre a adesão e resultados de TARV em tais epidemias.

32	Batista et al., (2014)	As pessoas que usam drogas tendem a ser mais vulneráveis socialmente e têm um estilo de vida caótico e instável que influencia a adesão a qualquer tipo de tratamento crônico. O uso de drogas ilícitas tem sido associado tanto à não adesão quanto à diminuição das respostas viral e imunológica aos antirretrovirais.
33	Kleinman et al., (2015)	A depressão foi associada à menor adesão, independentemente da medida utilizada. A depressão afeta negativamente a qualidade de vida e o envolvimento nos cuidados, e o tratamento da depressão pode resultar em melhor adesão. A falta de associação entre estigma e adesão foi surpreendente. Os indivíduos nas redes de apoio ao HIV estudados aqui podem ter redes sociais mais fortes e melhores enfrentamentos.
34	Kekwaletswe and Morojele (2014)	Cerca de metade dos bebedores masculinos e três quartos das pontuações dos Testes de Identificação de Desordens do Uso de Álcool das mulheres que bebem eram sugestivas de bebida perigosa ou nociva. A adesão média à TARV autorreferida foi de 89,7%. Houve associação significativa entre nível de uso de álcool e grau de adesão à TARV.
35	Ferro et al., (2015)	O estudo destaca a associação forte e significativa de AUDs com a adesão ao TARV abaixo do ideal entre HSH infectados pelo HIV (homens que fazem sexo com homens) no Peru. Embora a influência de outros fatores (p.ex., NCI, depressão e estigma) na baixa adesão não tenha sido considerada significativa nessa amostra.
36	Kalichman et al., (2014)	Bebedores e participantes mais pesados que relataram uso de maconha demonstraram menor adesão. No geral, quanto maior a quantidade de bebida e o maior número de drogas utilizadas, maior a probabilidade de os participantes terem uma aderência abaixo do ideal. Comportamentos associados a crenças sobre a mistura de álcool e medicamentos anti-retrovirais também foram prevalentes entre PVHS (Pessoas Vivendo com o HIV).
37	Beer and skarbinski (2014)	Os fatores associados à menor adesão incluíram idade mais jovem, sexo feminino, depressão, uso de estimulantes, uso abusivo de álcool, dosagem maior que uma vez ao dia, maior tempo desde o diagnóstico de HIV e crenças do paciente.
38	Paparizos et al., (2013)	A adesão não foi particularmente influenciada pelo encarceramento, dado que a liberação da prisão não contribuiu para a melhoria, mesmo quando a alta foi devida a grave deterioração clínica e laboratorial. É óbvio que as causas que levam ao comportamento infrator, que resultaram em encarceramento, também contribuem para a fraca cooperação com os médicos assistentes, tanto dentro como fora da instituição correcional.
39	Hansana et al., (2013)	O uso de drogas ilícitas foi um fator contribuinte para a não-adesão. Com base no limiar de 95%. O uso de drogas ilícitas foi relatado para reduzir o nível de adesão em muitos estudos. Vários estudos documentaram que o uso indiscriminado de drogas ilícitas entre PVHS torna o tratamento complicado e dificulta sua qualidade de vida.
40	Castro et al., (2015)	Barreiras ao nível do paciente se manifestam e interagem com outros sistemas, como no caso de pacientes com depressão (nível do paciente) encontrando discriminação estigmatizante (exo-sistema) e falta de apoio social (micro-sistema), afundando-se mais na depressão. (Terapia antirretroviral altamente ativa) tratamento não aderente.
41	Bonn-Miller et al., (2014)	O grupo CD (Dependência de Cannabis) relatou menor adesão e maiores efeitos colaterais dos sintomas de HIV / ART do que os outros dois grupos, sem diferenças observadas entre NC (uso não-Cannabis) e C(uso não-dependente de Cannabis).
42	King RM et al., (2012)	Depressão, uso de drogas ilícitas e uso de álcool foram associados à não adesão. A análise de regressão logística ajustada indicou que a dependência de nicotina, o uso de drogas ilícitas, o uso de álcool e a idade foram associados à não-adesão. Dependência de nicotina, uso de drogas ilícitas e uso de álcool são barreiras potencialmente formidáveis para a adesão da TARV às pessoas que fumam.
43	Teixeira et al., (2013)	Maior risco de não adesão para pacientes declarando uso de álcool mais drogas ilícitas ou uso de álcool de alta intensidade.
44	Kalichman et al., (2015)	Modelos multivariados controlados para características demográficas e de saúde e frequência de uso de álcool mostraram que a não-adesão intencional previu pior adesão ao TARV durante o mês prospectivo e também previu piores resultados de tratamento, conforme indexados pela carga viral não suprimida.

45	Moore et al., (2013)	Os usuários atuais de METH (uso de metanfetamina) (uso em 30 dias) foram significativamente menos aderentes (50% de não adesão) do que os usuários de METH + e participantes HIV + / METH, e o comprometimento neuro-cognitivo foi associado à não adesão ($p < 0,05$). Os distúrbios de uso de METH estão associados a piores desfechos de doença por HIV e não-adesão à medicação de TARV. É importante que clínicos e pesquisadores reconheçam que os diagnósticos psiquiátricos ao longo da vida podem impactar os indicadores atuais da doença, mesmo que as pessoas não apresentem sintomas significativos (isto é, o diagnóstico de transtorno depressivo maior) não foi preditivo de não adesão neste estudo, mas o MDD da vida foi).
46	Wendorf and Morsack (2012)	Depressão, sinais relacionados ao HIV e crenças de saúde e autocuidado combinados influenciam as estratégias de enfrentamento. As estratégias de enfrentamento, por sua vez, previram se os participantes poderiam aderir à HAART.
47	Bofill et al., (2014)	Os motivos identificados para a falta de adesão ou engajamento dos pacientes diferiram entre pacientes e profissionais, e os pacientes atribuíram limitações à baixa autoeficácia, medo e preocupações com o HIV e falta de envolvimento do provedor no tratamento. Em contraste, os provedores se consideravam tomadores de decisão no atendimento ao paciente e os pacientes como responsáveis por sua própria não-adesão devido à falta de compromisso com sua própria saúde ou devido aos efeitos colaterais dos medicamentos. Os pacientes relataram as limitações do sistema de saúde e as preocupações com o HIV contribuíram para a falta de envolvimento, e os provedores identificaram o conhecimento limitado sobre o HIV e o estigma como problemas adicionais. Ambos concordaram que a doença é crônica e o vício em substâncias afetam a adesão e a retenção, e concordam com a importância da confiança, honestidade e comunicação na relação paciente-provedor.
48	J. Côté et al., (2016)	Todos os participantes, independentemente da adesão, relataram: baixos níveis de estresse e sintomas de depressão; alta percepção de autoeficácia de medicamentos e apoio social; e uma média de 6,8 sintomas relacionados à medicação para o HIV. Os preditores de adesão foram: alta percepção de autoeficácia de medicamentos e baixo número de efeitos colaterais de medicamentos relatados.
49	Simoni et al., (2012)	Diferenças raciais / étnicas nos dados demográficos, depressão e abuso de substâncias não explicam o nível mais baixo de adesão à terapia anti-retroviral em afro-americanos observado em nossa amostra. Mais pesquisas são necessárias para explicar a disparidade persistente e podem examinar fatores como desconfiança de provedores, alfabetização em saúde e desigualdades no sistema de saúde.
50	Montoya et al., (2015)	As barreiras de adesão incluíram o uso de METH, crenças errôneas sobre a adesão às TARV, dificuldades de memória e planejamento, barreiras sociais e estigma percebido, e problemas de saúde mental. Os facilitadores da adesão efetiva à TARV foram estratégias cognitivas compensatórias, promoção do bem-estar, apoio à saúde, educação sobre adesão e apoio social.
51	Magidson et al., (2017)	Apenas o uso de álcool está sobre os sintomas depressivos e nível de escolaridade, associado à não adesão à terapia antirretroviral.
52	Tedaldi et al., (2012)	As pessoas que relataram depressão em um determinado ACASI (autoavaliação assistida por computador em áudio) apresentaram duas vezes mais probabilidade de relatar a não adesão aos antirretrovirais no mesmo ACASI; essas pessoas também tinham menos probabilidade de ter carga viral do HIV <400 cópias / mL. Ferramentas de triagem padronizadas computadorizadas auto-administradas podem identificar indivíduos em risco com depressão que podem se beneficiar de intervenções para melhorar a adesão anti-retroviral.
53	Dagli-Hernandez et al., (2016)	O nível de educação e o nível de conhecimento sobre HAART foram positivamente correlacionados com o EP (eficácia da farmacoterapia). Esquecimento, uso de álcool e falta de conhecimento sobre os medicamentos foram os fatores mais frequentemente relatados como causa de não adesão. Um novo parâmetro de autopercepção de adesão do paciente, que é um instrumento não invasivo e de baixo custo, poderia ser aplicado e avaliado tão facilmente quanto o auto-relato (questionário de adesão medicamentosa simplificada) durante o reabastecimento mensal de medicamentos, pois permite o monitoramento da adesão através da assistência farmacêutica. Portanto, a adesão do paciente à HAART pode ser avaliada por meio da autopercepção (CEAT- VIH - Cuestionario para la Evaluación da Adhesión al Tratamiento Antirretroviral) e do teste de carga viral.
54	Mimiaga et al., (2013)	A não adesão à terapia anti-retroviral foi associada ao uso de todas as outras substâncias além da maconha. A co-ocorrência de uso de substâncias, relações sexuais desprotegidas e não-adesão à medicação poderiam atenuar os benefícios de saúde pública de testar, tratar e vincular-se a estratégias de cuidado. São necessários programas de prevenção que abordem essas condições co-prevalentes.

55	Newville, Berg, Gonzalez, (2015)	Qualquer uso de substâncias ilícitas foi associado à não adesão à HAART. A cannabis era a substância isolada de abuso mais fortemente associada à não-adesão. Sintomas depressivos aproximaram-se da significância na análise bivariada. Na análise de regressão, foi encontrada uma interação significativa entre o uso de substâncias ilícitas e sintomas depressivos, onde o uso de substâncias ilícitas foi associado à não-adesão em indivíduos com sintomas depressivos mais baixos, mas não entre aqueles com sintomas depressivos em níveis mais altos. Nenhuma substância individual interagiu com sintomas depressivos na adesão. Embora o uso de substâncias e os sintomas depressivos interagissem na adesão ao HAART, eles não tiveram um efeito sinérgico.
56	Kader et al., (2015)	O uso nocivo ou prejudicial do álcool e o uso problemático de drogas previram o desaparecimento e a interrupção da TARV, que, por sua vez, foi associada à diminuição na contagem de CD4 e progressão mais rápida da doença pelo HIV e pior desfecho na saúde das PVHS. Os resultados deste estudo ressaltam a necessidade de uma abordagem integrada para o gerenciamento de transtornos por uso de substâncias em PVHS.
57	Teshome et al., (2015)	Os fatores significativamente associados à adesão incompleta incluíam a idade jovem, ser cristão protestante, consumir álcool, ser solteiro e ser membro de uma associação com o HIV. Fatores psicossociais como estigma, depressão e satisfação com o cuidado não estavam associados à adesão incompleta no contexto atual.

Source: Own authorship.

Figure 2- Meta-Synthesis of Mental Health Factors Related to Adherence to ART.



Source: Own authorship.

it became evident that the use of drugs interferes with the ability to take the medication as instructed and the beliefs of interactive toxicity negatively influence the lack of ART.

The symptoms of anxiety and depression were also psychological conditions associated with patient compliance, treatment success, patient quality of life. Finally, the fear of revealing HIV status due to the stigma associated with the disease was also shown to be an important contri-

butor to non-adherence to ART.

DISCUSSION

The results suggest that non-adherence to ART is a complex problem involving factors of the multi-level system in the equation. The systematic review found, among the studies analyzed, five areas of mental health associated with non-adherence: stigma, depression, anxiety, alcohol use and drug use.

A large number of articles found a relationship between alcohol use and adherence. Several studies have shown that alcohol was negatively associated with adherence.^{18–26} In fact, current findings point to the association of alcohol use and non-adherence above and depressive symptoms.²⁷

A study among a population of low-income PLWHA showed that smoking and drinking in the last month explains more the variation in non-adherence to ART than the level of drink (ie dangerous versus non-dangerous)²⁸, and alcohol use last month was highly correlated with non-adherence.²⁹ Intentionally skipping or stopping ART when drinking is a source of non-adherence in people living with HIV.²⁰ Regarding intentionality, other articles showed that the belief that alcohol cannot be mixed with ART was directly associated with not using doses.^{20,30} Drinking can also delay the call on refills and pick up prescriptions from the pharmacy.²⁰

On the other hand, risk-free drinkers are less likely to be non-adherent to ART than high-level alcohol consumers a day³¹, and the use of alcoholic beverages throughout life does not affect adherence to ART³². The influence of a range of consumption on adherence and viral suppression may be small among drinkers³³ and the influence of alcohol use in the last

month was not related to the recent non-adherence to ART.³⁴ In other words, the results pre-sented here do not necessarily point to the use of alcohol as more harmful to adherence to ART than the use of other substances.³¹

Drug use is associated with non-adherence to ART in some analyzed articles.^{25,28,42-46,32,35-41} Particularly, the use of illicit drugs has a significant negative association with adherence.^{28,39,40} In addition, a higher frequency of non-adherence behaviors in the last 3 months was significantly associated with polydrug use, amphetamines, crack-cocaine, opiates and injecting drug use.³⁸ Injecting drug users are more likely to report low adherence than those who have not injected drugs in the past six months, according to a study in Vietnam.⁴² The use of crack and cocaine was related to the higher frequency of missed doses and discontinuation of ART.^{27,41}

The use of methamphetamines (Meth) has the most significant difficulties with non-adherence.³⁶ Participants in a study conducted in San Diego (California) unanimously expressed that the use of Meth negatively impacted ART adherence in its context, which ignores the reality, prioritizing the use of Meth over adherence, questioning the need for ART, and lack of insight into HIV progression.³⁷ Drug use can interfere with people's ability to take their ART medications as instructed⁴⁵ and beliefs of interactive toxicity negatively influence the loss of ART intentionally.³⁵

Otherwise, some studies have found no association between drug use and adherence to ART.^{34,47,48} Moderate use of marijuana, compared to not using it, may not be significantly associated with symptom relief or medication adherence.⁴⁷ A study conducted in Bahia, Brazil, found that the use of injectable heroin and the use of injectable cocaine were independently and negatively associated with a lower likelihood of optimal adherence to ART.⁴⁸

There are studies that compare alcohol with drug use. The association of alcohol

In our qualitative analysis, depression proved to be an extremely complex factor, being assessed by different devices, such as self-report, diagnosis, questionnaires and other measures.

consumption and the use of illicit drugs were strong predictors of non-adherence, but the use of alcohol or illicit drugs was not associated with non-adherence to ART in a study conducted in Bahia, Brazil.⁴⁹ In addition, it was found that the harmful and dangerous use of alcohol

had significant direct impacts on all forms of adherence to ART (lack and stopping ART), while problematic drug use was found to impact only the lack and non-stop of ART.⁵⁰

A survey conducted in Connecticut - USA - found that the greater the amount of drink and the greater number of drugs used, the greater the likelihood that participants would have less than ideal adherence.²⁰ A prospective assessment also found that people who claimed to be intentionally non-adherent did indeed miss their medications because they were drinking or using drugs during the following month.³⁵

Major depressive disorder is one of the most common and underdiagnosed diseases in people living with HIV^{51,52}, a problem that is closely related to adherence to ART. In our qualitative analysis, depression proved to be an extremely complex factor, being assessed by different devices, such as self-report, diagnosis, questionnaires and other measures. A study conducted in Salvador, Brazil, found that feeling depressed was the biggest reason reported by participants for stopping HAART (BETANCUR et al., 2017).⁵³

Other studies have shown that depressive symptoms^{21,25,43,54,55} and the diagnosis of depression^{18,56-59} were negatively related to adherence to ART. In a population co-infected with HCV-HIV, a survey was conducted, the results of which indicated that when we consider those who were receiving antidepressant therapy (ADT), patients who experience depressive symptoms during treatment had a higher risk of non-adherence to ART. Those who have not been treated with ADT.²⁵

In addition, other findings have demonstrated a significant mediating effect of lifestyle structure on the relationship between depressive symptoms and the two behavioral measures of adherence (dose taking and dose time). The data do not support a relationship between depression and dose compliance; however, depression was significantly related to the timing of the dose, suggesting that depression interferes with the ability to

take medications at the right time, but not if the dose is actually taken.²⁷ Another interesting analysis concerns the intentionality of the missed doses, suggesting that depression may be related to the lack of adherence when the missed doses are intentional, as opposed to unintentional or more reflective logistical reasons (for example, simply forgetting, sleeping until now dose).²⁷

In contrast, other studies have found no association between depressive symptoms and depression itself with non-adherence.^{28,34,60,61} These studies evaluated other contexts, such as women who suffered sexual abuse in childhood, finding that the components of depression symptoms did not correlate significantly with non-adherence to previous medication.⁶⁰ Smokers were also evaluated revealing that, although depression and other psychosocial variables play a role in non-adherence to ART, the importance of this role decreases when evaluated in combination with other relevant factors in this sample of smokers, that is, the level of nicotine dependence.²⁸

Another mental health factor that can interfere with adherence is anxiety. A study of women living with HIV who suffered sexual abuse in childhood found that symptoms of panic-related anxiety severity (ie, difficulty in breathing, fear of dying, heart palpitations and asphyxiation) are singularly and negatively correlated with adherence to medication. This can be explained by the fact that, in particular, women with a greater sense of fear around the decline in health and death can avoid coping behaviors to control anxiety, resulting in non-self-care attitudes such as non-adherence to HIV.⁶⁰

Another study concluded that non-adherence to antiretroviral medication is associated with a severe level of anxiety compared to adherent patients.⁶² There are also studies that reinforce the importance of anxiety in the adherence process.⁵³ However, another article did not show associations between anxiety and self-reported measures of adherence.⁵⁸

The stigmatization process refers to

Thus, HIV treatment cannot be restricted to the medical aspects of the disease, but it also requires great attention to psychosocial functioning, since these factors have a major impact on patients' ability to tolerate and effectively participate in ART.

the devaluation of an individual based on physical and personal characteristics, considered social unacceptable, related to negative reactions, moral judgments and discrimination.⁶³ HIV serological status can be devastating for individuals' family, social and economic life, and this stigma is cited as a major barrier to access to prevention, care and treatment servi-

ces, manifesting as socialized and internalized stigma.⁶⁴

Based on this concept, a study conducted in Peru found that global (social) stigma was not associated with non-adherence, but the stigma subscale of disclosure negatively associated with perfect adherence.²¹ In addition, some of the studies analyzed found divergent results, demonstrating that there is no association between stigma and adherence.^{7,18}

Other studies have also found that the fear of revealing serological status because of the stigma associated with the disease is an important contributor to non-adherence to ART.^{65,66} It is seductive to speculate that those who do not reveal their HIV status to others live continuously in fear and miss doses based on concerns about someone discovering their HIV status.²¹ In addition, there is more research that reinforces the negative association between stigma and adherence.⁶⁶⁻⁶⁸

CONCLUSION

The mental health factors associated with non-adherence to ART are the use of alcohol and drugs, depression, stigma and anxiety, of which alcohol use and depression are the most relevant. Beliefs that alcohol and drugs cannot be mixed with ART, delay the return of medications and purchase of prescriptions from the pharmacy, ignore the reality, question the need for ART, lack of insight into the progression of HIV, impaired ability of people on ART medication as instructed are important discoveries in this context that interfere with adherence.

Thus, HIV treatment cannot be restricted to the medical aspects of the disease, but it also requires great attention to psychosocial functioning, since these factors have a major impact on patients' ability to tolerate and effectively participate in ART. Therefore, the assessment and treatment of psychosocial factors must occur during the follow-up of the therapy for new patients and must also be an integral part of the routine and continuity of HIV treatment. ■

REFERENCES

1. Marrero-Severo, A., Delgado-Moya, E.M., modelo estocástico para la epidemia del VIH/SIDA. 2017. chromeextension://ohfgljdgelakfkefopgkklcohadegdpjf/https://www.scielo.sa.cr/pdf/rmta/v24n2/1409-2433-rmta-24-02-00277.pdf.
2. Alves DN, Bresani-Salvi CC, Batista J d. AL, et al. Use of the Coding Causes of Death in HIV in the classification of deaths in Northeastern Brazil. *Rev Saude Publica.* 2017;51:88. doi:10.11606/S1518-8787.2017051000124
3. Costa RHS, Nelson ARC, Da Costa Prado NC, Rodrigues EHF, Da Silva RAR. Nurs-ing diagnoses and their components in acquired immune deficiency syndrome patients. *ACTA Paul Enferm.* 2016;29(2):146-153. doi:10.1590/1983-0194201600021
4. UNAIDS. Ending AIDS. 2017.
5. Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos | Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>. Published 2017. Accessed August 13, 2020.
6. Sá Bandeira ACPC, Dias Elias DB, Cavalcante MG, Lima DGL, Távora LGF. An-tiretroviral changes during the first year of therapy. *Rev Assoc Med Bras.* 2017;63(7):606-612. doi:10.1590/1806-9282.63.07.606
7. Nunes AA, Caliani LS, Nunes MS, da Silva AS, de Mello LM. Análise do perfil de pa-cientes com HIV/Aids hospitalizados após introdução da terapia antirretroviral (HAART). *Ci-enc e Saude Coletiva.* 2015;20(10):3191-3198. doi:10.1590/1413-812320152010.03062015
8. Osorio J, Álvarez D, Barreto-Mora J, et al. Pulmonary infections in patients with HIV, 20 years after combined antiretroviral therapy. What has changed? *Infectio.* 2016;20(3):180-189. doi:10.1016/j.infect.2015.08.002
9. Segurado AC, Cassenote AJ, De Albuquerque Luna E. Saúde nas metrópoles-Doenças infecciosas. *Estud Avancados.* 2016;30(86):29-49. doi:10.1590/S0103-40142016.00100003
10. Medeiros RC da SC de, Medeiros JA de, Silva TAL da, et al. Quality of life, socioeco-nomic and clinical factors, and physical exercise in persons living with HIV/AIDS. *Rev Saude Publica.* 2017;51:66. doi:10.1590/S1518-8787.2017051006266
11. Santos WM dos, Secoli SR, Padoin SM de M. Potenciais interações de drogas em pacientes de terapia antirretroviral. 2016. chrome-extension://ohfgljdgelakfkefopgkklcohadegdpjf/https://www.scielo.br/pdf/rlae/v24/pt_0104-1169-rlae-24-02832.pdf.
12. Sagarduy JLY, López JAP, Ramírez MTG, Dávila LEF. Psychological model of ART adherence behaviors in persons living with HIV/AIDS in Mexico: a structural equation analysis. *Rev Saude Publica.* 2017;51:81. doi:10.11606/S1518-8787.2017051006926
13. Terto V. Diferentes prevenções geram diferentes escolhas? Reflexões para a prevenção de HIV/AIDS em homens que fazem sexo com homens e outras populações vulneráveis. *Rev Bras Epidemiol.* 2015;18:156-168. doi:10.1590/1809-4503201500050012
14. Andrade DC de, Moraes. Terapia Antirretroviral: A Associação entre o Conhecimento e a Adesão. *Journal of Res Fundam Care OnLine, Rio Gd do Norte, v 7, n 4, p 3563 - 3573.* 2015. doi:10.9789/2175-5361.2015.v7i4.3563-3573
15. Foresto JS, Melo ES, Costa CRB, Antonini M, Gir E, Reis RK. Adesão à terapêutica antirretroviral de pessoas vivendo com HIV/aids em um município do interior paulista. *Rev Gauch Enferm.* 2017;38(1):e63158. doi:10.1590/1983-1447.2017.01.63158
16. Calvetti PÜ, Giovelli GRM, Gauer GJC, de Moraes JFD. Níveis de ansiedade, estres-se percebido e suporte social em pessoas que vivem com HIV/AIDS. *Psicol Teor e Pesqui.* 2016;32(4):1-4. doi:10.1590/0102.3772e324317
17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097
18. Kleinman NJ, Manhart LE, Mohanraj R, et al. Antiretroviral therapy adherence measurement in non-clinical settings in South India. *AIDS Care - Psychol Socio-Medical Asp AIDS/HIV.* 2015;27(2):248-254. doi:10.1080/09540121.2014.946382
19. Teshome W, Belayneh M, Moges M, et al. Who takes the medicine? Adherence to antiretroviral therapy in Southern Ethiopia. *Patient Prefer Adherence.* 2015;9:1531-1537. doi:10.2147/PPA.S90816
20. Kalichman SC, Amaral CM, White D, et al. Alcohol and Adherence to Antiretroviral Medications: Interactive Toxicity Beliefs Among People Living With HIV. *J Assoc Nurses AIDS Care.* 2012;23(6):511-520. doi:10.1016/j.jana.2011.11.005.
21. Ferro EG, Weikum D, Vagenas P, et al. Alcohol use disorders negatively influence antiretroviral medication adherence among men who have sex with men in Peru. *AIDS Care - Psychol Socio-Medical Asp AIDS/HIV.* 2015;27(1):93-104. doi:10.1080/09540121.2014.963013.
22. Kekwaletswe CT, Morojele NK. Alcohol use, antiretroviral therapy adherence, and preferences regarding an alcohol-focused adherence intervention in patients with human immunodeficiency virus. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:401-413. doi:10.2147/PPA.S55547.
23. Tran BX, Nguyen LT, Do CD, Nguyen Q Le, Maher RM. Associations between alcohol use disorders and adherence to antiretroviral treatment and quality of life amongst people living with HIV/AIDS. *BMC Public Health.* 2014;14(1):27. doi:10.1186/1471-2458-14-27.
24. Pefura-Yone EW, Soh E, Kengne AP, Balkissou AD, Kuaban C. Non-adherence to antiretroviral therapy in Yaounde: Prevalence, determinants and the concordance of two screening cri-

REFERENCES

- teria. *J Infect Public Health*. 2013;6(4):307-315. doi:10.1016/j.jiph.2013.02.003.
25. Roux P, Lions C, Cohen J, et al. Impact of HCV treatment and depressive symptoms on adherence to HAART among HIV-HCV-coinfected patients: Results from the ANRS-CO13-HEPAVIH cohort. *Antivir Ther*. 2014;19(2):171-178. doi:10.3851/IMP2699.
26. Dagli-Hernandez C, Lucchetta RC, de Nadai TR, Galduróz JCF, Mastroianni P de C. Self-perception of knowledge and adherence reflecting the effectiveness of antiretroviral therapy. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1787-1793. doi:10.2147/PPA.S112108.
27. Magidson JF, Blashill AJ, Safren SA, Wagner GJ. Depressive Symptoms, Lifestyle Structure, and ART Adherence Among HIV-Infected Individuals: A Longitudinal Mediation Analysis. *AIDS Behav*. 2014;19(1):34-40. doi:10.1007/s10461-014-0802-3.
28. Marks King R, Vidrine DJ, Danysh HE, et al. Factors associated with nonadherence to antiretroviral therapy in HIV-positive smokers. *AIDS Patient Care STDS*. 2012;26(8):479-485. doi:10.1089/apc.2012.0070.
29. Kim MH, Mazenga AC, Yu X, et al. High self-reported non-adherence to antiretroviral therapy amongst adolescents living with HIV in Malawi: Barriers and associated factors. *J Int AIDS Soc*. 2017;20(1). doi:10.7448/IAS.20.1.21437.
30. Pellowski JA, Kalichman SC, Kalichman MO, Cherry C. Alcohol-antiretroviral therapy interactive toxicity beliefs and daily medication adherence and alcohol use among people living with HIV. *AIDS Care - Psychol Socio-Medical Asp AIDS/HIV*. 2016;28(8):963-970. doi:10.1080/09540121.2016.1154134.
31. Paolillo EW, Gongvatana A, Umlauf A, Letendre SL, Moore DJ. At-Risk Alcohol Use is Associated with Antiretroviral Treatment Nonadherence Among Adults Living with HIV/AIDS. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017;41(8):1518-1525. doi:10.1111/acer.13433.
32. Sharma A, Sachdeva RK, Kumar M, Nehra R, Nakra M, Jones D. Effects of lifetime history of use of problematic alcohol on HIV medication adherence. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2014;13(5):450-453. doi:10.1177/2325957413491430.
33. Kalichman SC, Grebler T, Amaral CM, et al. Intentional Non-Adherence to Medications among HIV Positive Alcohol Drinkers: Prospective Study of Interactive Toxicity Beliefs. *J Gen Intern Med*. 2013;28(3):399-405. doi:10.1007/s11606-012-2231-1.
34. Tufano CS, do Amaral RA, Cardoso LRD, Malbergier A. A influência dos sintomas depressivos e do uso de substâncias na adesão à terapia antirretroviral. Um estudo transversal de prevalência. *Sao Paulo Med J*. 2015;133(3):179-186. doi:10.1590/1516-3180.2013.7450010.
35. Kalichman SC, Kalichman MO, Cherry C, et al. Intentional medication nonadherence because of interactive toxicity beliefs among HIV-positive active drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;70(5):503-509. doi:10.1097/QAI.0000000000000776.
36. Moore DJ, Blackstone K, Woods SP, et al. Methamphetamine use and neuropsychiatric factors are associated with antiretroviral non-adherence. *AIDS Care - Psychol Socio-Medical Asp AIDS/HIV*. 2012;24(12):1504-1513. doi:10.1080/09540121.2012.672718.
37. Montoya JL, Georges S, Poquette A, Depp CA, Atkinson JH, Moore DJ. Refining a personalized mHealth intervention to promote medication adherence among HIV+ methamphetamine users. *AIDS Care - Psychol Socio-Medical Asp AIDS/HIV*. 2014;26(12):1477-1481. doi:10.1080/09540121.2014.924213.
38. Mimiaga MJ, Reisner SL, Grasso C, et al. Substance use among HIV-infected patients engaged in primary care in the United States: Findings from the centers for AIDS Research Network of Integrated Clinical Systems Cohort. *Am J Public Health*. 2013;103(8):1457-1467. doi:10.2105/AJPH.2012.301162.
39. Newville H, Berg KM, Gonzalez JS. The Interaction of Active Substance Use, Depression, and Antiretroviral Adherence in Methadone Maintenance. *Int J Behav Med*. 2015;22(2):214-222. doi:10.1007/s12529-014-9429-z.
40. Hansana V, Sanchaisuriya P, Durham J, et al. Adherence to antiretroviral therapy (ART) among people living with HIV (PLHIV): A cross-sectional survey to measure in Lao PDR. *BMC Public Health*. 2013;13(1):617. doi:10.1186/1471-2458-13-617.
41. Batista J d. AL, de Albuquerque M de FPM, Santos ML, et al. Associação entre tabagismo e o uso de crack com a descontinuidade da terapia antirretroviral combinada em Reci-fe, Pernambuco, Brasil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2014;56(2):127-132. doi:10.1590/S0036-46652014000200007.
42. Jordan MR, Obeng-Aduasare Y, Sheehan H, et al. Correlates of non-adherence to antiretroviral therapy in a cohort of HIV-positive drug users receiving antiretroviral therapy in Hanoi, Vietnam. *Int J STD AIDS*. 2014;25(9):662-668. doi:10.1177/0956462413516301.
43. Gebregabher BB, Kebede Y, Kindie M, Tetemke D, Abay M, Gelaw YA. Determinants to antiretroviral treatment non-adherence among adult HIV/AIDS patients in northern Ethiopia. *AIDS Res Ther*. 2017;14(1):16. doi:10.1186/s12981-017-0143-1.
44. Dewing S, Mathews C, Lurie M, Kagee A, Padayachee T, Lombard C. Predictors of poor adherence among people on antiretroviral treatment in Cape Town, South Africa: A case-control study. *AIDS Care - Psychol Socio-Medical Asp AIDS/HIV*. 2015;27(3):342-349. doi:10.1080/09540121.2014.994471.
45. Mukui IN, Ng'ang'a L, Williamson J, et al. Rates and Predictors of Non-Adherence to Antiretroviral Therapy among HIV-Positive Individuals in Kenya: Results from the Second Kenya AIDS Indicator Survey, 2012. Thielman NM, ed. *PLoS One*. 2016;11(12):e0167465. doi:10.1371/journal.pone.0167465.
46. Magidson JF, Saal W, Nel A, Rimmert JE, Kagee A. Relation-

REFERENCES

- ship between depressive symptoms, alcohol use, and antiretroviral therapy adherence among HIV-infected, clinic-attending patients in South Africa. *J Health Psychol.* 2017;22(11):1426-1433. doi:10.1177/1359105316628743.
47. Bonn-Miller MO, Oser ML, Bucossi MM, Trafton JA. Cannabis use and HIV antiretroviral therapy adherence and HIV-related symptoms. *J Behav Med.* 2014;37(1):1-10. doi:10.1007/s10865-012-9458-5.
48. Azar P, Wood E, Nguyen P, et al. Drug use patterns associated with risk of non-adherence to antiretroviral therapy among HIV-positive illicit drug users in a Canadian setting: A longitudinal analysis. *BMC Infect Dis.* 2015;15(1). doi:10.1186/s12879-015-0913-0.
49. Teixeira C, Dourado MDL, Santos MP, Brites C. Impact of use of alcohol and illicit drugs by AIDS patients on adherence to antiretroviral therapy in Bahia, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013;29(5):799-804. doi:10.1089/aid.2012.0296.
50. Kader R, Govender R, Seedat S, Koch JR, Parry C. Understanding the Impact of Hazardous and Harmful Use of Alcohol and/or Other Drugs on ARV Adherence and Disease Progression. Andrei G, ed. *PLoS One.* 2015;10(5):e0125088. doi:10.1371/journal.pone.0125088.
51. Moraes M., Oliveira AC., Tostes M. *AIDS e psiquiatria. In: Prática Psiquiátrica no Hospital Geral: interconsulta e emergência. São Paulo Ed ARTMED, p373-394. 2006;2.ed.*
52. Morrison MF, Petitto JM, Ten Have T, et al. Depressive and anxiety disorders in women with HIV infection. *Am J Psychiatry.* 2002;159(5):789-796. doi:10.1176/appi.ajp.159.5.789.
53. Betancur MN, Lins L, Oliveira IR de, Brites C. Quality of life, anxiety and depression in patients with HIV/AIDS who present poor adherence to antiretroviral therapy: a cross-sectional study in Salvador, Brazil. *Brazilian J Infect Dis.* 2017;21(5):507-514. doi:10.1016/j.bjid.2017.04.004.
54. Whetten K, Shirey K, Pence BW, et al. Trauma History and Depression Predict Incomplete Adherence to Antiretroviral Therapies in a Low Income Country. Dowdy DW, ed. *PLoS One.* 2013;8(10):e74771. doi:10.1371/journal.pone.0074771.
55. Belenky NM, Cole SR, Pence BW, Itemba D, Maro V, Whetten K. Depressive symptoms, HIV medication adherence, and HIV clinical outcomes in Tanzania: A prospective, observational study. *PLoS One.* 2014;9(5). doi:10.1371/journal.pone.0095469.
56. Tedaldi EM, Van Den Berg-Wolf M, Richardson J, et al. Sadness in the SUN: Using computerized screening to analyze correlates of depression and adherence in HIV-infected adults in the United States. *AIDS Patient Care STDS.* 2012;26(12):718-729. doi:10.1089/apc.2012.0132.
57. Wendorf AR, Mosack KE. Navigating hazardous conditions: Understanding HIV medication adherence in the context of depression. *Qual Health Res.* 2013;23(4):541-554. doi:10.1177/1049732312469462.
58. Kacanek D, Angelidou K, Williams PL, et al. Psychiatric symptoms and antiretroviral nonadherence in US youth with perinatal HIV: A longitudinal study. *AIDS.* 2015;29(10):1227-1237. doi:10.1097/QAD.0000000000000697.
59. Fawzi MCS, Ng L, Kanyanganzi F, et al. Mental health and antiretroviral adherence among youth living with HIV in Rwanda. *Pediatrics.* 2016;138(4). doi:10.1542/peds.2015-323.
60. Willie TC, Overstreet NM, Sullivan TP, Sikkema KJ, Hansen NB. Barriers to HIV Medication Adherence: Examining Distinct Anxiety and Depression Symptoms among Women Living with HIV Who Experienced Childhood Sexual Abuse. *Behav Med.* 2016;42(2):120-127. doi:10.1080/08964289.2015.1045823..
61. Saucedo JA, Wiebe JS, Simoni JM. Childhood sexual abuse and depression in Latino men who have sex with men: Does resilience protect against nonadherence to antiretroviral therapy? *J Health Psychol.* 2016;21(6):1096-1106. doi:10.1177/1359105314546341.
62. Panigrahi M, Swain T, Mohanty S. Nonadherence to anti-HIV medication is associated with higher level of anxiety: Experience from a tertiary care hospital of Odisha. *Indian J Pharmacol.* 2015;47(6):672-675. doi:10.4103/0253-7613.169578.
63. Corrigan PW, Watson AC. The Paradox of Self-Stigma and Mental Illness. *Clin Psychol Sci Pract.* 2006;9(1):35-53. doi:10.1093/clipsy.9.1.35.
64. Mahajan AP, Sayles JN, Patel VA, et al. Stigma in the HIV/AIDS epidemic: a review of the literature and recommendations for the way forward. *AIDS.* 2008;22 Suppl 2(Suppl 2):S67. doi:10.1097/01.aids.0000327438.13291.62.
65. McKinney O, Modeste NN, Lee JW, Gleason PC, Maynard-Tucker G. Determinants of antiretroviral therapy adherence among women in southern Malawi: Healthcare providers' perspectives. *AIDS Res Treat.* 2014;2014. doi:10.1155/2014/489370.
66. Denison JA, Koole O, Tsui S, et al. Incomplete adherence among treatment-experienced adults on antiretroviral therapy in Tanzania, Uganda and Zambia. *AIDS.* 2015;29(3):361-371. doi:10.1097/QAD.0000000000000543.
67. Bofill LM, Lopez M, Dorigo A, et al. Patient-provider perceptions on engagement in HIV care in Argentina. *AIDS Care - Psychol Socio-Medical Asp AIDS/HIV.* 2014;26(5):602-607. doi:10.1080/09540121.2013.844767.
68. Bogart LM, Wagner GJ, Green HD, Mutchler MG, Klein DJ, McDavitt B. Social Network Characteristics Moderate the Association Between Stigmatizing Attributions About HIV and Non-adherence Among Black Americans Living with HIV: a Longitudinal Assessment. *Ann Behav Med.* 2015;49(6):865-872. doi:10.1007/s12160-015-9724-1.
69. Gross WTA, Ng C, Saha SR, Colford JM. Treatment outcomes after highly active antiretroviral therapy: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2004;4(7):414-425. doi:10.1016/S1473-3099(04)01057-6.