



UNIVERSIDADE TIRADENTES

CURSO DE FARMÁCIA

ISABELA PATRICIA SANTOS

MAYARA GAMA SIQUEIRA

**PERFIL DE EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS AO TRATAMENTO COM
ANTIRRETROVIRAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA INTEGRATIVA DA
LITERATURA**

Aracaju-SE, Brasil

2020/1

ISABELA PATRICIA SANTOS

MAYARA GAMA SIQUEIRA

**PERFIL DE EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS AO TRATAMENTO COM
ANTIRRETROVIRAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA INTEGRATIVA DA
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Farmácia, como
pré-requisito para a obtenção do grau de
Bacharel em Farmácia.

**Orientadora: Prof^a Dr^a Juliana Maria
Dantas Mendonça Borges**

Aracaju-SE, Brasil

2020/1

ISABELA PATRICIA SANTOS

MAYARA GAMA SIQUEIRA

**PERFIL DE EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS AO TRATAMENTO COM
ANTIRRETROVIRAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA INTEGRATIVA DA
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Farmácia, como
pré-requisito para a obtenção do grau de
Bacharel em Farmácia.

**Orientadora: Prof^a Dr^a Juliana Maria
Dantas Mendonça Borges**

Aprovado em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Orientadora Prof^a Dr^a Juliana Maria Dantas Mendonça Borges

PERFIL DE EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS AO TRATAMENTO COM ANTIRRETROVIRAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA INTEGRATIVA DA LITERATURA

RESUMO

Objetivo: Identificar por meio de uma revisão integrativa da literatura a incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento com antirretrovirais.

Métodos: Refere-se a uma revisão integrativa da literatura que pretende selecionar, avaliar e sintetizar as evidências pertinentes disponíveis em estudos. Para a pesquisa utilizou-se a base de dados CAPES e como critérios de inclusão, artigos científicos publicados na língua inglesa ou portuguesa na íntegra, além de artigos publicados entre os anos de 2015 e 2020 e que constassem o termo antirretroviral e eventos adversos, entre título e contexto do resumo, bem como os termos em inglês: “antiretroviral e adverse events”.

Resultados: Inicialmente, foram selecionados 32 artigos, que após a aplicação dos critérios, chegou-se em 14 artigos, a partir da análise do conteúdo na íntegra, concluiu-se a revisão com 8 artigos, sendo estes, extraídos do CAPES. Quanto ao ano de publicação foram recuperados: 4 artigos referentes ao ano de 2015 (50%), 1 artigo referente ao ano de 2016 (12,5%), 1 artigo referente ao ano de 2017 (12,5%), 1 artigo referente ao ano de 2018 (12,5%) e 1 artigo referente ao ano de 2019 (12,5%). Destes, 2 foram realizados no Brasil, 2 na África, 2 nos Estados Unidos, 1 na Ásia e 1 na Europa.

Conclusão: Evidenciou-se que os eventos adversos causados pelos antirretrovirais são os principais motivos para descontinuação do tratamento, sendo os mais

prevalentes os neuropsiquiátricos, dermatológicos, hepatotoxicidade e neutropenia, além disso, outros fatores como sexo, etnia, ambientais e nutricionais também podem influenciar no tipo e grau dessas reações.

Palavras chave: Eventos adversos, tratamento, antirretrovirais

PROFILE OF ADVERSE EVENTS RELATED TO TREATMENT WITH ANTIRETROVIRALS: AN INTEGRATIVE SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE

ABSTRACT

Objective: To identify through an integrative literature review the incidence of adverse events related to treatment with antiretrovirals.

Methods: Refers to an integrative literature review that aims to select, evaluate and synthesize the relevant evidence available in studies. For the research, the CAPES database was used and as inclusion criteria, scientific articles published in English or Portuguese in full, in addition to articles published between the years 2015 and 2020 that included the term antiretroviral and adverse events, among title and context of the abstract, as well as the English terms: “antiretrovir

Results: Initially, 32 articles were selected, which after applying the criteria, reached 14 articles, based on the content analysis in full, the review was concluded with 8 articles, which were extracted from CAPES. As for the year of publication, 4 articles referring to the year 2015 (50%), 1 article referring to the year 2016 (12.5%), 1 article referring to the year 2017 (12.5%), 1 article referring to the year 2018 (12.5%) and 1

article referring to the year 2019 (12.5%). Of these, 2 were performed in Brazil, 2 in Africa, 2 in the United States, 1 in Asia and 1 in Europe.al and adverse events”

Conclusion: It was evidenced that the adverse events caused by antiretroviral drugs are the main reasons for discontinuing treatment, the most prevalent being neuropsychiatric, dermatological, hepatotoxicity and neutropenia, in addition, other factors such as sex, ethnicity, environmental and nutritional factors can also influence the type and degree of these reactions.

Key words: Adverse events, treatment, antiretrovirals

INTRODUÇÃO

A terapia antirretroviral (TARV) tem reduzido significativamente a morbimortalidade relacionada à síndrome de imunodeficiência humana (HIV) e à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)¹, isso se deve, principalmente, ao aumento do acesso ao tratamento, o que mudou o quadro da infecção em muitas partes do mundo, passando de um diagnóstico letal para uma condição crônica, necessitando de monitoramento e intervenção terapêutica ao longo da vida².

O tratamento anti-retroviral (ARV) tem como função suprimir a carga viral e restaurar o sistema imunológico¹, porém são muitos os fatores que podem contribuir para interromper ou modificar a terapia inicial, dentre eles: eventos adversos; falha clínica, imunológica ou virológica; simplificação da terapia; falta de adesão do paciente ou a ocorrência de interação medicamentosa³. Estudos demonstraram que o principal fator para descontinuar o regime de TARV de primeira linha são os eventos adversos, o que reduz a durabilidade do regime inicial³.

Em decorrência da doença que afeta o sistema imunológico, e dos perfis de segurança dos medicamentos antirretrovirais que são complexos, o risco de reações adversas a medicamentos (RAMs) é alto¹, ainda que esse seja um dos principais motivos da modificação da TARV, suas causas associadas não são ainda, totalmente compreendidas, principalmente, nos países em desenvolvimento³, nesses, as RAM's possuem um perfil diferente dos países desenvolvidos, devido a um alto domínio de desnutrição e tuberculose, além de pacientes em estágios mais avançados da doença, isso corrobora com o fato de que a RAM relacionada à TARV, difere a depender da localidade, podendo ser de leve a grave e de curto a longo prazo¹.

Diante do exposto, o presente estudo tem como importância, elucidar os eventos adversos causados pela TARV e suas principais consequências no tratamento dos indivíduos acometidos pelo vírus HIV.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática integrativa da literatura, que consiste em reunir e sintetizar sistematicamente o conhecimento científico já produzido sobre uma determinada temática, possibilitando uma compreensão abrangente do problema estudado. Dessa forma, o presente estudo foi elaborado seguindo as seis etapas recomendadas para a elaboração de uma revisão integrativa de qualidade⁴:

- 1º Identificação do tema e seleção da questão de pesquisa;
- 2º Estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão;
- 3º Identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados;
- 4º Categorização dos estudos selecionados;
- 5º Análise e interpretação dos resultados;
- 6º Apresentação da revisão/síntese do conhecimento.

A etapa de identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados foi realizada por dois pesquisadores independentes, de modo a garantir o rigor científico. Para a seleção dos artigos que comporiam a amostra, foi utilizada a bases de dados do Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES). A seleção dos descritores a serem empregados na busca foi feita considerando-se a variedade de termos empregados como sinônimos no contexto brasileiro. Dessa forma, foram utilizados como descritores os termos:

eventos adversos, tratamento, antirretrovirais, assim como, os termos em inglês respectivamente: “adverse events, treatment e antiretrovirals”. Os critérios de inclusão adotados foram: artigos científicos publicados em língua portuguesa ou inglesa, disponibilizados online e na íntegra; artigos publicados nos últimos cinco anos (2015 a 2020); constar o termo antirretroviral e eventos adversos, entre título e contexto do resumo, bem como os termos em inglês: “antiretroviral e adverse events”.

Para a etapa de seleção e categorização dos estudos, foi elaborada uma matriz de catalogação, na qual foram organizados os dados referentes a cada estudo. Para a primeira análise e interpretação dos resultados, foi realizada a leitura dos resumos e elaborada uma matriz de síntese para apreciação qualitativa das informações contendo: objetivo do estudo e conclusão⁴.

Nesta etapa, os objetivos e conclusões de cada artigo foram analisados e aqueles que não corroboram com o objetivo deste estudo foram excluídos. Já para a segunda análise, foi feita a leitura na íntegra dos artigos reavaliados da etapa anterior e não excluídos e assim, uma nova matriz de síntese foi elaborada para apreciação qualitativa das informações contendo: ano, autores, local, população do estudo, objetivo do estudo e principais reações adversas recorrentes do uso de antirretrovirais. Os resultados e a discussão são apresentados de forma descritiva, por meio da exposição dos dados relativos às publicações e da análise de conteúdo desses materiais⁴. O Fluxograma a seguir (FIGURA 1) representa como foram distribuídas as etapas de seleção e filtragem dos artigos.

RESULTADOS

A identificação das publicações pré-selecionadas para esse estudo teve início com a realização do levantamento das publicações nas bases de dados CAPES, sendo que, com o emprego dos descritores, foram selecionados 32, artigos. A partir desse levantamento, foram selecionados aqueles estudos que correspondiam ao critério de constar os termos entre título e resumo “eventos adversos no uso de antirretrovirais”, resultando em 24 artigos. Esses artigos foram listados separadamente em uma planilha, de acordo com a base de dados e os descritores empregados para a recuperação. Após a listagem, foram excluídos: estudos de revisão, meta-análise, resumos, editoriais, estudo de caso, artigos em duplicidade. Além disso, era preciso constar no título o termo: antiretroviral ou em português: antirretroviral. Por fim a análise do conteúdo completo, foram selecionados 8 artigos na íntegra. Por intermédio dos dados gerados na matriz de catalogação, observou-se que, todos os 8 artigos foram do Portal Periódico do Capes. Quanto ao ano de publicação foram recuperados: 4 artigos referente ao ano de 2015 (50%), 1 artigo referente ao ano de 2016 (12,5%), 1 artigo referente ao ano de 2017 (12,5%), 1 artigo referente ao ano de 2018 (12,5%) e 1 artigo referente ao ano de 2019 (12,5%). Os principais achados referentes a cada um dos 14 artigos selecionados, conforme descrito em fluxograma na figura 1, encontram-se na tabela 1.

Figura 1: Fluxograma das etapas de busca e seleção dos artigos

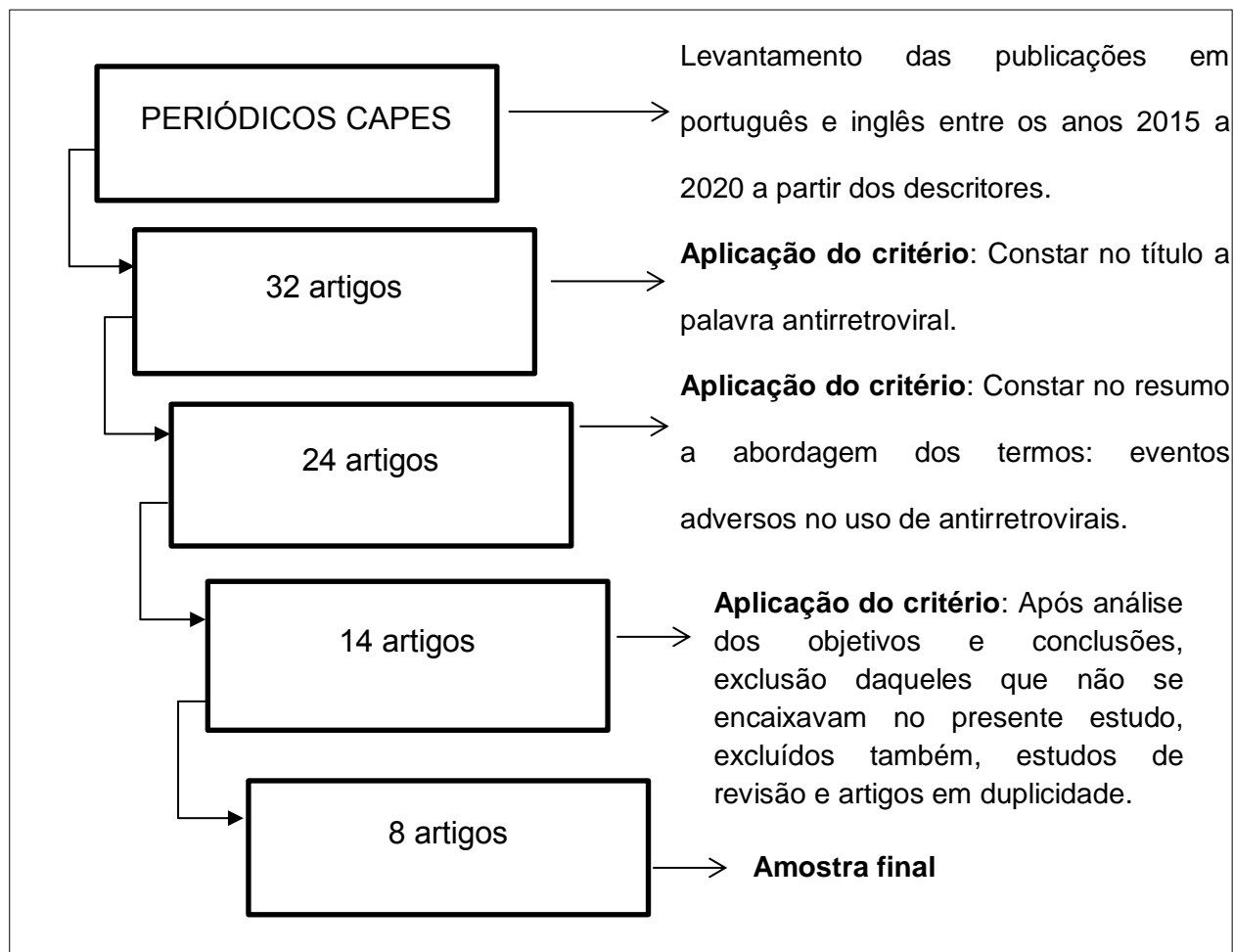


Tabela 1: Artigos selecionados

Ano	Autores	Local do estudo	População do estudo	Objetivo	Principais reações adversas recorrentes do uso de antirretrovirais
2017	Cavalcante <i>et al.</i>	Ceará, Fortaleza, Brasil.	Ratos Wistar adultos do sexo masculino.	Investigar os efeitos da administração aguda e subcrônica de Efavirenz em uma série de testes, para comportamentos semelhantes à ansiedade e depressão em ratos saudáveis.	Neuropsiquiátricos, tratamento agudo - efeito ansiogênico, tratamento subcrônico - ansiogênico e depressivo influenciados pela duração e dose do tratamento.
2018	Peltenburg <i>et al.</i>	Maastricht, Holanda	393 pacientes.	Determinar se a atividade da ITPase e o genótipo estão associados à ocorrência de eventos adversos durante a terapia antirretroviral combinada com análogos da purina.	Gastrointestinal, neurológico, renal e hepático.
2016	Cohen <i>et al.</i>	Califórnia, EUA	786 participantes.	Avaliar a eficácia e a segurança de dois regimes de comprimido único	Distúrbios psiquiátricos, distúrbios do sistema

				em adultos sem tratamento com HIV-1: rilpivirina (RPV) + emtricitabina (FTC)/tenofovir disoproxil fumarato (TDF) e efavirenz (EFV) + FTC/TDF.	nervoso, distúrbios da pele e tecidos subcutâneos.
2015	Griensven <i>et al.</i>	Camboja, Ásia	845 indivíduos.	Determinar a proporção de conclusão da terapia preventiva com ionizada (IPT) e as razões para o não cumprimento da mesma e a incidência de tuberculose durante ou após o IPT.	Hepatotoxicidade, erupção cutânea, neuropatia e tuberculose durante o IPT.
2015	Iuliano <i>et al.</i>	Quênia, África	602 mulheres.	Examinar a frequência de ANCs (contagem absoluta de neutrófilos) baixos e eventos adversos potencialmente causados pela baixa contagem de neutrófilos em mulheres infectadas pelo HIV, tratadas com profilaxia	Neutropenia

				materna com ARV triplo.	
2015	Smith <i>et al.</i>	Colorado, EUA	148 bebês não infectados expostos ao HIV.	Investigar a frequência e a gravidade dos eventos adversos (EA) em bebês que receberam profilaxia múltipla de medicamentos em comparação com o zidovudina (ZDV) sozinho.	Anemia, neutropenia e hiperbilirrubinemia
2019	Azevedo <i>et al.</i>	Recife, Pernambuco, Brasil	Pessoas com idade \geq 18 anos, no primeiro ano de TARV, entre 2011 e 2014.	Investigar fatores associados à modificação da terapia antirretroviral de primeira linha devido à ocorrência de eventos adversos entre pessoas vivendo com HIV / AIDS.	Dermatológicos, neuropsiquiátricos e gastrointestinais.
2015	Masenyetse <i>et al.</i>	África do Sul	590 pacientes.	Fornecer uma análise unificada de dados recorrentes de eventos de reações adversas de um sistema estruturado de farmacovigilância antirretroviral.	Neuropatias, erupções cutâneas e tosse.

DISCUSSÃO

Nesta revisão foram selecionados estudos de diferentes países. Dentre os oito artigos selecionados, dois destes foram realizados em países localizados na África, provavelmente devido ao maior número de pessoas neste continente que convivem com o HIV e que realizam a terapia antirretroviral, quando comparado aos outros locais do mundo¹. O estudo realizado na África do sul demonstrou que as reações adversas mais frequentes são a neuropatia, neutropenia e a lipodistrofia¹, enquanto que o estudo queniano demonstrou a contagem de neutrófilos e linfócitos como critério para classificar a gravidade dos eventos adversos, no qual etnia, sexo, fatores ambientais e nutricionais podem ser condições que influenciam nesses resultados. Além disso, comparado aos adultos norte-americanos, os africanos possuem uma contagem menor desses glóbulos brancos⁵, o que corrobora com o fato de que os fatores de risco interagem com o tipo de reação adversa ao medicamento, como por exemplo, as mulheres tem maior probabilidade de desenvolver erupções cutâneas e hepatotoxicidade ao passo que pacientes com 40 anos ou mais têm maior risco de desenvolver neuropatias¹.

Dois estudos brasileiros integraram a presente revisão, acredita-se que pelo fato da TARV ser fornecida gratuitamente pelo governo de acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde. Deste modo, o país ampliou a cobertura antirretroviral e passou a recomendar tratamento para todas as pessoas que convivem com o HIV³. O estudo realizado em Pernambuco demonstrou que 88% dos indivíduos iniciaram a TARV com o efavirenz (EFV). Destes, 19% modificaram a terapia no primeiro ano de tratamento, em decorrência de eventos adversos dermatológicos e neuropsiquiátricos, apesar dos relatos na literatura sobre esse tipo de reação. Esse

medicamento tem como vantagem a administração de apenas uma dose diária, além disso, o seu uso preferencial foi preconizado pelas diretrizes de tratamento do Ministério da Saúde³, o que fundamenta a conjuntura do estudo realizado em Fortaleza, que demonstra que o EFV é um potente medicamento contra o HIV. Por conta disso, se trata de um componente essencial no tratamento, apesar de seu uso ter sido frequentemente associado a efeitos adversos neuropsiquiátricos como insônia, tontura, pesadelo, depressão, ansiedade e, às vezes, ideação suicida principalmente nas primeiras semanas de uso⁶.

Dois dos estudos selecionados foram realizados nos Estados Unidos, destes, o californiano mostra que a adesão ao tratamento é influenciada não só pela potência do medicamento, mas também pela tolerabilidade da dosagem, o que podem ser fatores determinantes na seleção da terapia antirretroviral. Diante disso, os regimes de comprimidos únicos se tornam uma alternativa eficaz na adesão ao tratamento uma vez que minimizam a carga de comprimidos e o número de doses diárias⁷, então, foi verificado que a terapia que incluía a rilpivirina (RPV/ FTC/ TDF) teve uma maior tolerabilidade, além de menos interrupções devido a eventos adversos quando comparado à terapia que incluía o efavirenz (EFV/ FTC/ TDF). Outrossim, pacientes tratados com a rilpivirina apresentaram taxas menores de eventos adversos psiquiátricos como tonturas e sonhos anormais, o que sugere um perfil de tolerância menos favorável do efavirenz comparado a rilpivirina⁷. Em contrapartida, o estudo realizado no Colorado demonstrou que o uso da profilaxia pós-natal com três drogas aumentou, consideravelmente, na última década nos EUA e na Europa. Apesar de faltar dados de segurança para esse tipo de terapia combinada em bebês, diante do exposto, o estudo propôs que a maioria dos eventos adversos hematológicos observados, esteja associada ao uso de zidovudina tanto

quando usada isoladamente, como quando associada à ARV combinada, este fato é sustentado pela incidência de eventos adversos hematológicos nas duas formas em que a ZDV foi utilizada, além disso, 75% dos casos obtiveram melhora ou estabilizaram o quadro após a ZDV ser substituída pela estavudina, o que sugere que esta, por sua vez, seja uma alternativa mais segura quando usada brevemente na terapia pós-natal, em virtude de ter menos toxicidade hematológica⁸.

Um estudo Asiático realizado no Camboja, indicou a tuberculose como sendo a principal causa de mortes em pacientes acometidos pelo HIV em ambientes economicamente pobres, o continente, possui cerca de 13% da população infectada pelo vírus e uma grande parcela de pessoas com tuberculose (TB), além disso, existe uma carga relativamente grande de co-infectados TB-HIV. Assim sendo, foi avaliada a eficácia da terapia preventiva com isoniazida (IPT) em indivíduos HIV positivos⁹. Existem questões importantes que ainda precisam ser respondidas, relacionadas ao tempo entre o IPT e o ART, pois apesar das diretrizes atuais da OMS recomendar IPT independentemente do uso da TARV, não existem ainda definições precisas de como as duas intervenções podem ser utilizadas da melhor forma em conjunto⁹.

Diante do exposto, foi demonstrado que a toxicidade (principalmente hepatotoxicidade e erupção cutânea) foi o principal motivo pelo qual o IPT foi descontinuado em pacientes utilizando a TARV simultaneamente, o que ocorreu em 46 pacientes, destes, 22% estavam fazendo uso da nevirapina e 25% estavam em TARV baseada no efavirens, enquanto que, no grupo em que não estavam em TARV durante o IPT, o principal motivo para a descontinuação foi a perda no

seguimento. Supõe-se que o curto espaço de tempo entre os tratamentos, tenha ocasionado o aumento dos eventos gerais de toxicidade deste estudo⁹.

Uma pesquisa realizada na Holanda, determinou que nos últimos anos a terapia antirretroviral combinada (cART) tem sido cada vez mais eficaz no tratamento de indivíduos acometidos com o HIV, todavia, eventos adversos são comuns e podem ser graves¹⁰. Diante do exposto, foi investigada a associação da atividade da enzima ITPase (inosina 5'-trifosfato pirofosfohidrolase) e do genótipo ITPA, com a ocorrência de eventos adversos (EAs) durante a cART, dado que os análogos da purina tenofovir e abacavir são precursores de potenciais substratos para essa enzima¹⁰. O estudo demonstrou que houve uma considerável redução de todos os EAs em pacientes que utilizaram o tenofovir e que estavam com a atividade da ITPase reduzida. Ademais, a duração do tratamento foi significativamente mais longa, indicando uma melhor tolerância, enquanto que, os pacientes com atividade reduzida da ITPase e fazendo uso de abacavir, tiveram maior risco de desenvolver EAs, indivíduos com a atividade normal da enzima, obtiveram uma maior duração média do regime, demonstrando uma maior tolerância do abacavir nesses pacientes. Tais dados sugerem que a atividade dessa enzima pode ser utilizada como biomarcador farmacogenético no tratamento com cART¹⁰. A maioria dos EAs relacionados à pele, ocorreu no regime que continha o abacavir no qual os pacientes estavam com a atividade reduzida de ITPase, acredita-se que tais reações são causadas por fenômenos imunológicos, no caso dos pacientes tratados com tonofovir, supõe-se que a atividade da ITPase influencia o seu metabolismo de maneira ainda desconhecida. Por conseguinte, não foram descartados outros fatores que podem ter contribuído para os efeitos renais, como por exemplo, hipertensão,

diabetes mellitus, idade e uso de outros medicamentos, como anti-inflamatórios não esteroidais¹⁰.

CONCLUSÃO

Constatou-se que o principal motivo para descontinuação da terapia antirretroviral são os eventos adversos causados pelos medicamentos, sendo que, os neuropsiquiátricos, dermatológicos, neutropenia e hepatotoxicidade são os que ocorrem com maior frequência, além disso, foi possível observar que há outros fatores como etnia, sexo, nutrição e até mesmo a presença de outras comorbidades que podem influenciar no tipo e no grau dessas RAM's. Apesar de vários estudos demonstrarem o efavirens como uma das principais escolhas no tratamento de primeira linha, foi possível observar que o mesmo foi responsável por muitas das reações descritas, em especial as neuropsiquiátricas, com relatos de depressão, pesadelos e, até mesmo, ideação suicida. Entretanto, a maioria dos estudos obtiveram resultados inconclusivos, demonstrando a importância de mais pesquisas que investiguem as causas desses eventos adversos, além da importância do monitoramento dos pacientes, pois caso seja necessário, deve-se fazer a troca dessa terapia para evitar a interrupção do tratamento, o que causaria maiores danos à saúde do indivíduo.

REFERÊNCIAS

- 1- Masenyetse *et al.* An assessment of adverse drug reactions among HIV positive patients receiving antiretroviral treatment in South Africa. *AIDS Res Ther* 12, 6 (2015);
- 2- Fuping Guo, Evelyn Hiesh *et al.* Cardiovascular disease risk among Chinese antiretroviral-naïve adults with advanced HIV disease;
- 3- Azevedo, Larissa Negromonte; Ximenes, Ricardo Arraes De Alencar *et al.* Factors associated to modification of first-line antirretroviral therapy due to adverse events in people living with HIV/AIDS. *The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, 10 December 2019;
- 4- MARINI, Bruna Pereira Ricci *et al.* Revisão sistemática integrativa da literatura sobre modelos e práticas de intervenção precoce no Brasil. *Rev Paul Pediatr.* 2017; 35(4): 456-463;
- 5- Iuliano, A. Danielle; Weidle, Paul J *et al.* Neutropenia in HIV-Infected Kenyan Women Receiving Triple Antiretroviral Prophylaxis to Prevent Mother-to-Child HIV Transmission Is Not Associated with Serious Clinical Sequelae *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care.* (JIAPAC), May 2015, Vol.14(3), pp.261-268;
- 6- Cavalcante, Giuliana Ignácio Teixeira *et al.* HIV antiretroviral drug Efavirenz induces anxiety-like and depression-like behavior in rats: evaluation of neurotransmitter alterations in the striatum. *European Journal of Pharmacology*, 15 March 2017, Vol.799, pp.7-15;
- 7- Cohen, Calvin; Wohl, David *et al.* Patient-reported outcomes in the single-tablet regimen (STaR) trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil

fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral treatment-naive adults infected with HIV-1 through 48 weeks of treatment. *Aids Care-Psychological And Socio-Medical Aspects Of Aids/Hiv*, 2016 Mar 3, Vol.28(3), pp.401-408;

- 8- Smith, Christiana; Forster, Jeri *et al.* Serious Adverse Events Are Uncommon with Combination Neonatal Antiretroviral Prophylaxis: A Retrospective Case Review. *PLoS One*, May 2015, Vol.10(5), p.e0127062;
- 9- Griensven, Johan; Choun, Kimcheng *et al.* Implementation of isoniazid preventive therapy in an HIV clinic in Cambodia: high rates of discontinuation when combined with antiretroviral therapy. *Tropical Medicine & International Health*, December 2015, Vol.20(12), pp.1823-1831;
- 10- Peltenburg, N ; Bierau, Jürgen *et al.* Erythrocyte Inosine triphosphatase activity: A potential biomarker for adverse events during combination antiretroviral therapy for HIV. *PLoS One*, Jan 2018, Vol.13(1), p.e0191069;