

Patricia Dias Araújo¹

Alexandre Ehrhardt²

¹ Pontifícia Universidade Católica de Paraná.

² Universidade Luterana do Brasil Campus Carazinho.

E-mail: patriciadiasdearaujo@hotmail.com

Recebido : 02/09/2015

Aprovado : 20/10/2015

Avaliação do dano hepático em pacientes HIV positivo sob terapia antirretroviral no município de Carazinho/RS

Liver damage assessment in HIV-positive patients in antiretroviral therapy in the municipality of Carazinho/RS

<http://dx.doi.org/10.18316/2317-8582.15.4>

Resumo

O presente trabalho teve como objetivo verificar e analisar a existência do dano hepático em pacientes sob tratamento antirretroviral, analisando quais esquemas terapêuticos apresentam maior grau de toxicidade. Foram selecionados nove pacientes que estavam fazendo terapia antirretroviral, tendo como inclusão idade superior a 18 anos e sob tratamento há mais de seis meses. Os critérios de exclusão foram o não acordo na participação no estudo, o uso de agentes antituberculose e a positividade frente a Anticorpos anti-HCV. Foi realizado um questionário, além da realização do perfil laboratorial, com dosagens de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT). Dentre os resultados, verificou-se a prevalência do sexo feminino, com 66,6%; idade média de 38,7 anos; 44,5% relataram modo de infecção por relação heterossexual. Avaliando-se a terapia, 44,4% faziam uso da terapia de 5 a 8 anos; 55,5% faziam uso de terapia tríplice, e 66,6% apresentaram efeitos colaterais. Os valores laboratoriais encontravam-se dentro da faixa dos valores de referência. Desta forma, através da análise dos resultados, foi possível compreender a eficiência da terapia antirretroviral altamente ativa, os esquemas terapêuticos com os antirretrovirais mais efetivos e com menos dano hepático, os quais não apresentaram aumento das transaminases dos pacientes em estudo.

Palavras-Chave: Terapia antirretroviral; Dano hepático; AST/ALT.

Abstract

This study aims to verify and analyze the occurrence of liver damage in HIV-patients under antiretroviral therapy, scrutinizing which treatment regimens have higher degree of toxicity. Nine patients who were already under antiretroviral therapy were selected, considering as inclusion criteria to be over 18 years old and be under treatment for more than six months. Exclusion criteria were unwillingness to participate in the study, people who were under treatment with antituberculosis drugs and HCV-positive persons. For data assessment, it was conducted a questionnaire covering demographic and behavioral females issues; furthermore to the

accomplishment of a laboratory profile, which include the aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALDT) levels. Among the results, it was found that prevailed first in females with 66.6% and mean age of 38.7 years; followed by 44.5% that reported heterosexual intercourse as mode of infection. Evaluating the therapy extent, 44.4% reported that were using it for 5 to 8 years, 55.5% were using a triple therapy, among this therapy evaluation, 66.6% reported to have side effects. The laboratory analysis showed values within the benchmark ranges. Thus, by analyzing the results were possible to understand the effectiveness of highly active antiretroviral therapy (HAART), the treatment regimens with the most effective antiretroviral and less liver damage, which showed no increase in transaminases of the patients studied.

Keywords: Antiretroviral therapy; Liver damage; AST/ALDT

Introdução

Passados mais de vinte e oito anos do surgimento do primeiro caso da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) nos Estados Unidos¹, o mundo passou a vivenciar a mais devastadora epidemia dos últimos tempos². Uma doença transmissível causada por um retrovírus, denominado Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), a qual é considerada a mais grave manifestação do espectro clínico^{3,4}.

De acordo com o Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) e AIDS, estima-se que existam 600 mil portadores do vírus HIV no Brasil⁵. Atualmente, o avanço no conhecimento da infecção pelo HIV e a grande evolução no tratamento medicamentoso para HIV/AIDS têm proporcionado um aumento na sobrevivência destes pacientes após o contágio^{6, 7}. A introdução da Terapia Antirretroviral de Alta Atividade (HAART) possibilita aos portadores de HIV um aumento na qualidade de vida, assim como a diminuição das internações hospitalares originadas por infecções oportunistas e, conseqüentemente, a diminuição de mortes por AIDS⁸.

O Brasil, no início da década de 90, foi o primeiro país em desenvolvimento a implantar um vasto programa de distribuição gratuita de antirretrovirais⁹, como parte da política brasileira de acesso universal e gratuito aos serviços de saúde e medicamentos¹⁰. O serviço iniciou com a monoterapia da Zidovudina (AZT), e posteriormente com o uso de combinações medicamentosas que atualmente são compostos por 19 antirretrovirais⁶.

A classificação da ação desses medicamentos se divide em cinco classes, sendo elas: inibidores da transcriptase reversa-análogos de nucleosídeos (ITRN); inibidores da transcriptase reversa-não-análogos de nucleosídeos (ITRNN); inibidores da protease (IP), inibidores da integrase, inibidores de fusão e, mais recentemente, os inibidores da maturação^{11,12}.

A utilização da HAART, a qual se popularizou como “coquetel”, tem se mostrado muito eficaz para manter ou recuperar a qualidade de vida de pacientes HIV positivo^{13,14}. O principal objetivo da utilização do coquetel é a anulação da replicação viral, tornando o vírus HIV reduzido no sangue periférico, revertendo a característica de imunodeficiência, resultando em uma crescente sobrevivência individual^{15,16}. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que os pacientes infectados com HIV devam começar a terapia antirretroviral quando a infecção é confirmada, quando não existem sinais de doença avançada ou evidência laboratorial de imu-

nossupressão¹⁷ e com contagens de células T CD4+ inferior a 350 células/ mm^{18,3}.

A terapia combinada faz uso de três ou mais antirretrovirais¹¹, porém a seleção da combinação de medicamentos é adotada a partir do histórico do paciente, levando em conta se o mesmo já apresentou efeitos colaterais para alguma associação e se a interação desses medicamentos com outras drogas apresentou alguma reação¹⁵. Existe um alto risco de hepatotoxicidade em indivíduos co-infectados com o HCV pelo uso de drogas antirretrovirais, como para aqueles pacientes que fazem associação de antirretrovirais com drogas antituberculose^{9,19}. A grande questão é que, como a maioria dos antirretrovirais são metabolizados no fígado, a hepatotoxicidade é relatada em vários esquemas terapêuticos utilizados em longo prazo, e esse efeito tóxico poderá fazer com que o paciente rejeite a terapia, ou ocorra danos irreversíveis ao organismo^{9,20}.

Entre os danos mais comuns causados pelos antirretrovirais está a hepatite crônica, seja pela toxicidade direta ou por anomalias no metabolismo. Para minimizar as consequências causadas pela HAART, a combinação de terapia antirretroviral utilizando inibidores da transcriptase reversa-análogos de nucleosídeos e inibidores da protease tem sido padrão-ouro para o tratamento do HIV/AIDS^{21,22}.

O dano hepático induzido por medicamentos é identificado pelo aumento das enzimas citoplasmáticas, principalmente da alanina aminotransferase (ALT), e em menor aumento da aspartato aminotransferase (AST). Os exames laboratoriais da função hepática são mais sensíveis do que os sinais e sintomas clínicos, nos quais muitos pacientes com hepatopatias, particularmente hepatite, possuem função hepática normal²¹. Níveis anormais de enzimas hepáticas são causados pelo vírus HIV ou pelo uso de drogas hepatotóxicas utilizadas na HAART⁹. O desafio para o diagnóstico é o fato de o fígado possuir perfis limitados de resposta à lesão, independentemente da causa²¹.

Nesse sentido, o objetivo deste artigo foi avaliar a existência do dano hepático em pacientes sob tratamento antirretroviral no município de Carazinho/RS, considerando, através da análise de esquemas terapêuticos, as determinações de marcadores bioquímicos de lesão hepática.

Metodologia

Este é um estudo transversal, no qual foram avaliados os pacientes HIV positivo atendidos no Programa de DST/AIDS da Secretária Municipal de Carazinho/RS que estavam sob Terapia Antirretroviral de Alta Atividade. Os critérios de inclusão para os participantes foram: idade igual ou superior a 18 anos, que estavam em tratamento há pelo menos seis meses. O critério de exclusão da pesquisa foi o não acordo na participação no estudo, o uso de agentes anti tuberculose e a positividade frente a Anticorpos anti-HCV.

Realizamos um questionário elaborado exclusivamente para a pesquisa, no qual foram abordados idade, sexo, forma de transmissão, tempo de uso de terapia, se faz uso corretamente do “coquetel”, esquecimento frequente de fazer uso da terapia, efeitos colaterais, uso de medicamento para tuberculose e uso de qualquer outro medicamento. Além desse questionário, analisamos os prontuários médicos desses pacientes, verificando qual a associação medica-

mentosa que estava sendo utilizada como terapia antirretroviral.

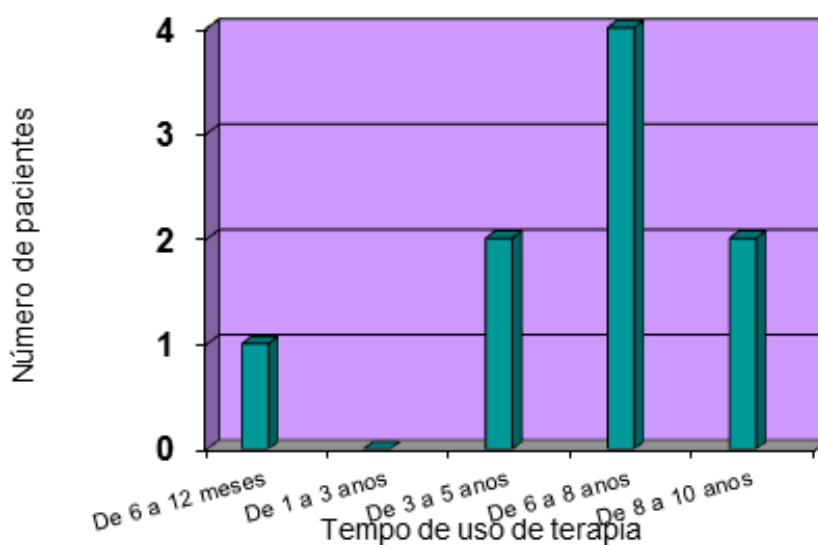
Após realizar a aplicação do questionário, foram coletados 4 mL de sangue periférico através de punção venosa, em tubos Vacutainer® com EDTA. As amostras foram transportadas acondicionadas em caixa térmicas identificadas até o Laboratório Escola do Curso de Biomedicina da ULBRA campus Carazinho, onde as mesmas foram processadas para a realização das dosagens propostas. Foram realizadas as análises séricas dos marcadores bioquímicos para dano hepático, AST e ALT, utilizando o teste comercial da marca *BioSystems*®. A hepatotoxicidade, definida por aumento da ALT ou AST, foi classificada de acordo com os critérios estabelecidos, sendo que os valores limites da normalidade foram considerados 40IU/L^{23,24}. A validação e verificação dos resultados foram obtidas pelo uso do controle interno PROIN, provido pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC). O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética para Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Luterana do Brasil – ULBRA sob o número 2009-086H.

Resultados

Neste estudo, foram incluídos nove pacientes, os quais foram entrevistados e analisados. O sexo masculino representou 3 (33%) participantes. A idade média dos participantes foi de 38,7 anos. Quanto ao modo de infecção, 4 (44,5%) dos participantes femininos relataram relação heterossexual, 2 (22,2%) indivíduos masculinos relataram relação homossexual, 2 (22,2%) relataram que não sabiam se o modo de infecção foi por transfusão sanguínea no início dos anos 90 ou por relação heterossexual, e 1 (11,1%) desconhecia o modo de infecção.

Quanto ao tempo de uso de antirretrovirais, os resultados obtidos são demonstrados na Figura 1. Observamos que quatro pacientes faziam uso da terapia antirretroviral por 6 a 8 anos, seguido de três a cinco anos, e de oito a dez anos. Dois pacientes faziam uso por este tempo, e apenas um paciente estava em estágio inicial da terapia de seis a doze meses, e nenhum paciente fazia uso de um a três anos da terapia (Figura 1).

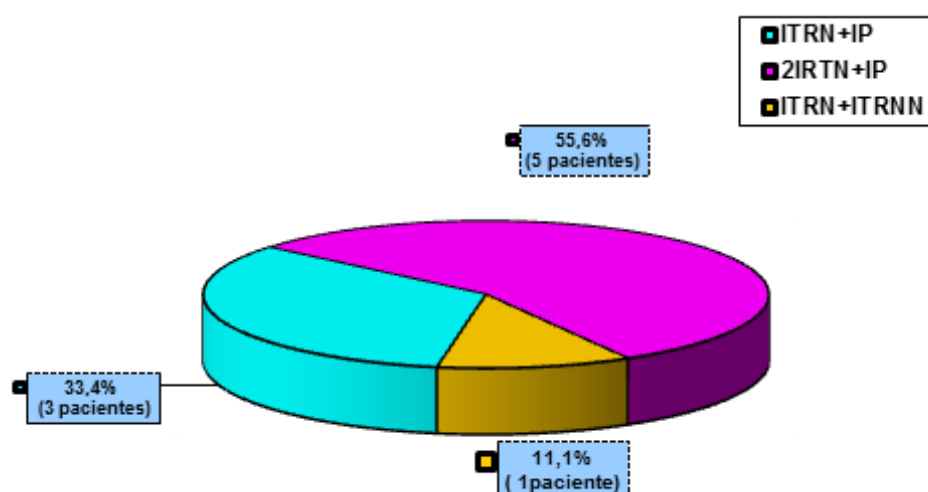
Figura 1 - Relação de tempo de uso da terapia antirretroviral com o número de pacientes nesse período



Os dados em relação à adesão ao tratamento antirretroviral revelaram que todos os analisados apresentaram maneira correta quanto ao uso dos medicamentos. Porém, quando questionados sobre os horários e falhas frequentes na ingestão dos antirretrovirais, 5 (55,5%) dos pacientes não referiram falhas no horário como nos dias da terapia, e 4 (44,5%) não referiram falhas no horário e dias da terapia antirretroviral.

Quanto ao tipo de associação medicamentosa, verificou-se que 55,5% dos pacientes faziam uso de 3 tipos de antirretrovirais e 45,5% faziam uso de duas associações antiretrovíticas. Dentre os utilizados, a associação com os ITRN foi relatada em todas as terapias, seguida pelos inibidores da protease e apenas uma associação com ITRNN, conforme Figura 2. As associações de antirretrovirais relatadas individualmente por cada paciente demonstraram que a associação de Lamivudina (3TC) + Didanosina (ddl) foi o tratamento que apresentou maior número de pacientes fazendo uso. Foi um total de 22,3%, seguido das demais associações igualmente de 11,1%, as quais estão descritas na Tabela 1. Com relação aos efeitos colaterais, 44,4% relataram diarreia, 33,3% vômitos, 22,2% dores gastrointestinais e 11,1% insônia, sono e tonturas (Tabela 2).

Figura 2 - Distribuição das associações de antirretrovirais segundo o grupo qual cada pertence



Abreviaturas:

ITRN = Inibidores da Transcriptase Reversa - Análogos de Nucleosídeos

ITRNN = Inibidores da Transcriptase Reversa-não- Análogos de Nucleosídeos

IP = Inibidores de Protease

Tabela 1 - Associações de antirretrovirais utilizados e quantidade de pacientes que fazem uso de cada esquema e a posologia de cada medicamento

Associação de medicamentos antirretrovirais	Número de pacientes com essa associação	Porcentagem (%)
3TC (150mg) + d4T(30mg) + ATV (200mg)	1	11,1%
3TC (150mg) + ddl (400mg) + LPV/r(200mg)/(50mg)	2	22,3%
IDV (400mg) + d4T (30mg) + 3TC (150mg)	1	11,1%
LPV/r(200mg)/(50mg) + AZT (300mg) + 3TC (150mg)	1	11,1%
AZT (300mg) + EFZ (600mg)	1	11,1%
3TC (150mg) + AZT (300mg) + IDV (400mg)	1	11,1%
LPV/r(200mg)/(50mg) + AZT (300mg)	1	11,1%
AZT (300mg) + ATV (200mg)	1	11,1%
TOTAL	9	100%

Tabela 2 - Efeitos colaterais após uso da terapia antirretroviral

EFEITOS COLATERAIS	NÚMEROS DE PACIENTES
Dores gastrointestinais	2 (22,2%)
Vômitos	3 (33,3%)
Insônia	1 (11,1%)
Diarreia	4 (44,4%)
Sono	1 (11,1%)
Tonturas	1 (11,1%)

Em relação ao uso regular de algum outro medicamento, 55,5% dos indivíduos em HAART não fazem uso regular de outra medicação e 44,5% dos pacientes fazem uso regular de um ou dois medicamentos, tais como Quetiapina, Alprazolam, Diazepam, Omeprazol e Sulfa.

No perfil laboratorial, a dosagem de AST e ALT se encontrava dentro da faixa de referência apresentada segundo os valores informados pelo fabricante. Porém, considerando o limite de hepatotoxicidade, apenas um paciente apresentou AST de 40UI/L, mas não consideramos isso como dano hepático por apresentar resultados dentro dos limites (Tabela 3).

TABELA 3 - Pacientes em relação ao esquema terapêutico utilizado

IDENTIFICAÇÃO	Alanina aminotransferase (ALT) Valor de referência de 0 - 65U/L	Aspartato aminotransferase (AST) Valor de referência de 0 - 50U/L
Paciente 1	26U/L	40U/L
Paciente 2	24U/L	30U/L
Paciente 3	7U/L	13U/L
Paciente 4	7U/L	21U/L
Paciente 5	9U/L	22U/L
Paciente 6	6U/L	17U/L
Paciente 7	10U/L	23U/L
Paciente 8	14U/L	23U/L
Paciente 9	35U/L	26U/L

Discussão

Em relação ao sexo do grupo estudado, foi também constatado, em dois estudos, que 59% de pacientes eram do sexo feminino; e, em outro, que, em cada 10 adultos em tratamento, 6 eram mulheres^{17, 25}. Nessa mesma linha de disseminação da epidemia, o resultado da prevalência feminina coincidiu com o estudo que confirma o aumento dos casos de AIDS entre as mulheres e a razão de caso entre homem/mulher decresceu de 18,9:1 para 1,5:1 chegando a 0,9:1²⁶.

Ao analisar as amostras estudadas, verificou-se que a idade variou de 30 a 50 anos, tendo como média 38,7 anos de idade, o que entra em concordância com os dados do Ministério da Saúde²⁷. Segundo o Ministério da Saúde, houve redução das taxas de incidência nas faixas etárias de 13 a 29 anos e crescimento nas faixas entre 30 a 39 anos.

Os modos de infecção do presente estudo assemelham-se à literatura e aos dados do Ministério da Saúde²⁷, nos quais o predomínio da transmissão do HIV foi de 44% por relações heterossexuais, o que comprova a diminuição da incidência da razão entre ambos os sexos, a estabilização da transmissão entre homossexuais e a redução por transfusão de sangue. Isso também foi evidenciado por Navarro et al²⁸, considerando que a transfusão de sangue foi um fator de risco que quase desapareceu em consequência dos testes sorológicos.

Em relação à terapia utilizada, ressalta-se que a associação de 3TC e AZT com os demais antirretrovirais foi utilizada em todas as associações descritas. Desde os anos 90, apresentou-se as limitações da monoterapia e a eficácia da combinação de AZT e 3TC com os demais antirretrovirais para produzir um aumento na contagem das células CD4 ou na redução da carga viral^{8,15,29}.

Os mecanismos que governam os efeitos colaterais na terapia antirretroviral, relatados em 66,6% dos pacientes, tais como dores abdominais, vômitos, diarreias, insônia, tonturas e sono, também contribuíram para a não-adesão e falhas terapêuticas no tratamento antirretroviral. Isso foi observado em 5 (55,5%) dos pacientes analisados^{10,29}. Porém, estudos não observaram manifestações como dor, náusea e vômito, as quais eles relacionaram com hepatotoxicidade³⁰.

No que tange os resultados laboratoriais, pode-se observar que todas as amostras pesquisadas estavam dentro dos valores de referência fornecidos pelo fabricante. As elevações das enzimas hepáticas são limitadas, e o risco desse aumento é mais prevalente em pacientes sob tratamento de hepatite ou tuberculose simultaneamente com o tratamento do HIV. Isso não foi relatado em nenhum paciente em estudo, nem tratamento para hepatite quanto para tuberculose⁹.

Relacionando os resultados laboratoriais com as associações antirretrovirais usadas pelos pacientes em estudo, verificou-se que, como os agentes antirretrovirais mais utilizados foram 3TC e AZT, sendo que o AZT foi relatado como tóxico apenas para células mielócitos e eritróides e a 3TC em geral apresenta baixa toxicidade^{30,31}, é improvável a indução de efeitos adversos hepáticos e hematológicos, confirmando os resultados obtidos entre esse autor e a presente pesquisa.

A ddl é associada, neste estudo, a apenas um esquema terapêutico, não apresentando efeito hepatotóxico, sendo causa rara para reações relacionadas com o fígado, a qual é um dos principais efeitos indesejáveis^{32,33}.

Segundo Silva, o Efavirenz (EFV) não apresentou nenhum efeito adverso associado ao dano hepático. Além disso, a comprovada eficácia desse medicamento a longo prazo e menor toxicidade faz com que ele seja uma das melhores opções terapêutica, o que concordou com os resultados obtidos^{11,31}.

Os efeitos hepatotóxicos dos antirretrovirais Indinavir (IDV) e Atazanavir (ATV) não apresentaram nenhuma alteração em relação ao dano mitocondrial do fígado, baseando-se nas alterações de AST e ALT^{31,34}. As combinações de Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) relataram os valores normais de enzimas hepáticas, o que entra em concordância com Katzung³⁴. Este citou alterações nos valores das enzimas hepáticas apenas em relação a pacientes com uma presente história de comprometimento hepático³³.

Observa-se que as discordâncias existentes entre o estudo e as referências citadas apontam mais uma questão na qual Henry²¹ descreve que, logo no início da implantação da terapia, a AST e a ALT atingem valores de pico e declinam gradativamente. A taxa de queda dessas enzimas varia entre 10% e 12% por dia, sendo muito mais lenta do que o indicado para suas meias vidas, o que sugere uma lesão hepática em andamento. Os resultados desta pesquisa podem não ter apresentado dano hepático pelo fato de os indivíduos estarem em tratamento há anos. Segundo Henry, o declínio gradativo das transaminases, nesses casos, ocorre e não causa aumento das mesmas. Além disso, os níveis mais altos de AST e ALT são apresentados naqueles pacientes com coinfeção, o que não é presente no nosso estudo³⁵, sendo que os pacientes apresentam uma resposta imunológica boa em relação a hepatotoxicidade em comparação com pacientes co-infectados.

Conclusão

O pequeno número de participantes desta pesquisa confirmou as dificuldades dos portadores de HIV/AIDS em se expor a determinadas situações. A maioria dos entrevistados relatou o preconceito sofrido, mudança no estilo de vida e nos relacionamentos interpessoais, nos locais de trabalho e lazer devido à necessidade de ocultar a doença e o uso de medicamentos antirretrovirais.

Ao avaliar as observações da não-hepatotoxicidade no grupo em questão, concluímos que indivíduos que recebem tais associações descritas têm uma HAART bem tolerada e com uma combinação correta. Concluímos que as associações utilizadas por tais pacientes não apresentaram efeitos colaterais, bem como dano hepático. Provavelmente evidenciamos isso, devido à ausência de fatores que contribuíssem para o aumento do dano hepático, como hepatite C e a utilização de drogas para tuberculose. Os esquemas terapêuticos relatados neste estudo não apresentaram, clinicamente, aumento das transaminases e nem dano hepático nos pacientes sob terapia antirretroviral.

Atualmente, a terapia antirretroviral melhora a qualidade de vida dos pacientes, assim como prolonga o tempo de vida. Porém, é importante ressaltar que trata-se de uma doença incurável até o momento.

REFERÊNCIAS

1. Pinto ACS, Pinheiro PNC, Vieira NFC, Alves MDS. Compreensão da Pandemia da AIDS nos Últimos 25 anos- DST. *J bras Doenças Sex Transm.* 2007; 19(1): 45-40.
2. Mimis CA. *Microbiologia Médica.* 2. ed. São Paulo: Manole; 1999.
3. Brasileiro Filho G. *Bogliolo Patologia Geral.* 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
4. Fernandes APM, Gonçalves MAG, Machado AA, Miyeko H, Elucir G, Donadi EA, Rodrigues ML. Maior sobrevida em pacientes com marcadores imunogenéticos de rápida progressão para a AIDS: subsídios para a assistência de enfermagem. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 2005; 13(2): 229-234.
5. Lima MM, Carlos J, Areal RB, Souza RJS, Lima SS, Campos LAO, Eisenlohr PV, Filardi MP. Conhecimento da população de Viçosa, MG, sobre as formas de transmissão da aids. *Ciênc. saúde coletiva.* 2008; 13(6): 1879-1888.
6. Bonolo PF, Gomes RRFM, Guimarães MDC. Adesão à terapia anti-retroviral (HIV/aids): fatores associados e medidas da adesão. *Epidemiol. Serv. Saúde.* 2007; 16(4): 267-278.
7. Alves PM, Leite PHAS, Marcelino CF, Brasileiro ACCM, Figueirêdo RLQG, Figueirêdo EQG. Perfil Epidemiológico dos pacientes HIV+ submetidos a tratamento de drogas anti-retrovirais atendidos no Hospital Universitário Alcides Carneiro, em Campina Grande – PB. *DST J bras Doenças Sex Transm.* 2004; 16(4): 38-42.
8. Blatt CR, Citadin CB, Souza FG, Mello RS, Galato D. Avaliação da adesão aos anti-retrovirais em um município no Sul do Brasil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2009; 42(2): 131-136.
9. Gil ACM, Lorenzetti R, Mendes GB, Morcillo AM, Toro AADC, Silva MTN, Vilela MMS. Hepatotoxicity in HIV-infected children and adolescents on antiretroviral therapy. *Sao Paulo Med. J.* 2007; 125(4): 205-209.
10. Melchior R, Nemes MIB, Alencar TMD, Buchalla CM. Desafios da adesão ao tratamento de pessoas vivendo com HIV/Aids no Brasil. *Rev. Saúde Pública.* 2007; 41(2): 87-93.
11. Fuchs FD, Wannmacher L, FERREIRA, MBC. *Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional.* 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
12. Cunico W, Gomes CRB, Vellasco Junior WT. HIV - recentes avanços na pesquisa de fármacos. *Química Nova.* 2008; 31(8): 2111-2117.
13. Alencar TD, Nemes MB, Velosso M. Transformações da “AIDS Aguda” para a “AIDS Crônica”: percepção corporal e intervenções cirúrgicas entre pessoas vivendo com HIV e AIDS. *Ciênc. Saúde Coletiva.* 2008; 13(6): 1841-1849.
14. Barbosa MTS, Struchiner, CJ. Impacto da terapia antirretroviral na magnitude da epidemia do HIV/AIDS no Brasil: diversos cenários - *Cad. Saúde Pública RJ.* 2003; 19(2):535-541.
15. Maenza J, Flexner C. Combination antiretroviral therapy for HIV infection. *Am Fam Physician.* 1998; 57(11): 2789-98.
16. Bongertz V, Ouverney EP, Fernandez SC, Grinsztejn B, Veloso V, Couto-Fernandez JC, Pilotto JH, Morgado MG. Anti-human immunodeficiency virus type 1 humoral immune response and highly active antiretroviral treatment. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2007; 102(7): 817-825.
17. Boerma JT, Stannecki KA, Newell ML, Luo C, Beusenbergh M, Garnett GP, Little K, Calleja JG, Crowley S, Kim JY, Zaniewski E, Walker N, Stover J, Ghys PD. Monitoring the scale-up of antiretroviral therapy programmes: methods to estimate coverage. *Bull World Health Organ.* 2006;

84(2): 145-50.

18. BRASIL. Ministério da Saúde do Brasil. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV. 2008.

19. Carvalho FHP, Coêlho MRCD, Vilella TAS, Silva JLA, Melo HRL. Co-infecção por HIV/HCV em hospital universitário de Recife, Brasil. *Rev. Saúde Pública*. 2009; 43(1): 133-139.

20. Motta, VT. *Bioquímica clínica para Laboratório: princípios e interpretações*. 4. ed. Porto Alegre: Médica Missau; 2003.

21. Henry J. *Diagnósticos Clínicos e Tratamento por Métodos Laboratoriais*. 20. ed. Barueri - São Paulo: Manole; 2008.

22. Ishizaki A, Cuong NH, Thuc PV, Trung NV, Saijoh K, Kageyama S, Ishigaki K, Tanuma J, Oka S, Ichimura H. Profile of HIV type 1 infection and genotypic resistance mutations to antiretroviral drugs in treatment-naive HIV type 1-infected individuals in Hai Phong, Viet Nam. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009; 25(2): 175-82.

23. Lijuan WU, Changzhong J, Shi B, Henry D, Heping R, Yong L, Nanping W. The effect of highly active antiretroviral therapy on liver function in human immunodeficiency virus-infected pediatric patients with or without hepatitis virus co-infection. *J Res Med Sci*. 2015; 20(2): 127-132.

24. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*. 2000; 283: 74-80.

25. Mujugira A, Wester CW, Kim S, Bussmann H, Gaolathe T. Patients with advanced HIV type 1 infection initiating antiretroviral therapy in Botswana: treatment response and mortality. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009; 25(2): 127-33.

26. Dourado I, Veras MASM, Barreira D, Brito AM, -Tendências da epidemia de Aids no Brasil após a terapia anti-retroviral - *Revista de Saúde Pública*. 2006; 40: 9-17.

27. BRASIL. Ministério da Saúde. *Boletim epidemiológico - Aids* 2008.

28. Navarro RMC, Mendes-Correa MCJ, Cavalheiro NP, Barone AA. Clinical laboratory assessment of hepatitis C and HIV coinfecting patients according to the antiretroviral therapy received. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*. 2005; 47(1): 13-17.

29. Junior LL, Greco DB, Carneiro M. Avaliação da aderência as anti-retrovirais em pacientes com infecção pelo HIV/Aids. *Revista de Saúde Pública*. 2001; 35(6): 495-501.

30. Ugiagbe RA, Ugiagbe EE. Period of onset and lack of clinical manifestation of hepatotoxicity after commencing highly active antiretroviral therapy. *Niger J Clin Pract*. 2012;15(1): 63-7.

31. Souza J, Storpirtis S. Atividade anti-retroviral e propriedades farmacocinéticas da associação entre lamivudina e zidovudina. *Rev. Bras. Cienc. Farm [Internet]*. 2004; 40(1): 9-19.

32. Silva P. *Farmacologia*. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006

33. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Farmacologia*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.

34. Katzung, Bertram G. *Farmacologia: básica e clínica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.

35. Antonello VS, Kliemann DA, Rigel Santos B, Tovo CV. HAART and liver: is it safe? *J Infect Dev Ctries*. 2014; 13(11): 1444-50.