



Universidade Federal do Triângulo Mineiro

**ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES HEPÁTICAS EM PACIENTES AUTOPSIADOS COM A
SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA**

Aline Cristina Souza da Silva

Uberaba-MG

2019

Aline Cristina Souza da Silva

**ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES HEPÁTICAS EM PACIENTES AUTOPSIADOS COM A
SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração “Patologia Investigativa” da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientadora: Dra. Camila Lourencini Cavellani

Coorientador: Dr. Vicente de Paula A. Teixeira

Uberaba-MG

2019

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do
Triângulo Mineiro**

S578a Silva, Aline Cristina Souza da
Análise das alterações hepáticas em pacientes autopsiados com a
Síndrome da Imunodeficiência Adquirida / Aline Cristina Souza da
Silva. -- 2019.
84 f. : il., fig., graf., tab.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) -- Universidade Federal do
Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2019

Orientadora: Profa. Dra. Camila Lourencini Cavellani

Coorientador: Prof. Dr. Vicente de Paula Antunes Teixeira

1. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. 2. Autópsia. 3. Colágeno. 4. Fígado. I. Cavellani, Camila Lourencini. II. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 616.98:578.828HIV

Aline Cristina Souza da Silva

**ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES HEPÁTICAS EM PACIENTES AUTOPSIADOS COM A
SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA**

Data: 17/06/2019

Banca examinadora

Prof^a. Dr^a Camila Lourencini Cavellani
Universidade Federal do Triângulo Mineiro-UFTM

Prof^a. Dr^a Luciana de Almeida S. Teixeira
Universidade Federal do Triângulo Mineiro-UFTM

Prof. Dr. Marcos de Lucca Moreira Gomes
Universidade Federal do Triângulo Mineiro-UFTM

Prof^a. Dr^a Dayana Pousa Siqueira Abrahão
Faculdade de Talentos Humanos-FACTHUS

Prof^a. Dr^a Camila Souza de Oliveira Guimarães
Universidade Federal de Lavras-UFLA

DEDICATÓRIA

*Á toda a minha família, mas em especial
aos meus pais Carlos e Rosângela.*

AGRADECIMENTOS

AOS MEUS PAIS CARLOS E ROSÂNGELA

Sem o apoio e incentivo deles, eu jamais teria chegado até aqui. Agradeço pelo amor incondicional, pelos conselhos nos momentos de dificuldades, por viverem o meu sonho, encorajando-me sempre a permanecer na caminhada de cabeça erguida e nunca desistir, independente das dificuldades que enfrentei ao longo dessa caminhada.

AO MEU IRMÃO CARLOS JÚNIOR

Que durante toda a trajetória da minha vida acadêmica sempre esteve ao meu lado, incentivando-me, aconselhando-me e, lógico, alegrando-me sempre. Sua alegria e amor foram e são de extrema importância na minha vida. Sei que sempre posso contar com você.

A MINHA AVÓ EUGENIA

Mulher de fibra e guerreira que participa de cada etapa da minha vida, que cuida e que se preocupa comigo. Não cabem palavras para agradecer o quanto ela é importante para mim. Sou muito grata por ela estar ao meu lado na conclusão de uma das etapas mais importantes da minha vida.

AO MEU MARIDO JOÃO NETO

O maior, o grande e único amor da minha vida. Agradeço pelo apoio, incentivo, cuidado, carinho, compreensão, paciência e por estar sempre ao meu lado vivendo os meus sonhos. Agradeço por tudo.

A MINHA ORIENTADORA CAMILA CAVELLANI

Minha sincera gratidão por ter me conduzido com muita paciência e sabedoria durante toda a minha caminhada na pós-graduação. Sua presença em minha vida possui um valor de extrema importância, pois não só contribuiu para o meu crescimento profissional, mas

também me ensinou a ser uma pessoa melhor. E durante essa longa caminhada nos tornarmos amigas.

AO MEU COORIENTADOR VICENTE ANTUNES

Pela humildade e paciência em ensinar-me, pelas oportunidades e pelas conversas saudáveis e produtivas que tivemos ao longo desses anos. Sou muito grata por ter convivido com essa pessoa maravilhosa.

- Agradeço a todos os professores da Disciplina de Patologia Geral pela compreensão, dedicação e boa vontade em ajudar-me, pois colaboraram muito com meu crescimento profissional e pessoal: **Lenaldo Branco Rocha, Marlene Antônia dos Reis, Rosana Rosa Miranda Corrêa e Juliana Reis Machado.**
- Agradeço em especial a professora **Rosana Rosa Miranda Corrêa**, pela confiança depositada em mim, pelas oportunidades e por ser tão compreensiva. Sou imensamente grata, pois a sua contribuição para o meu crescimento profissional foi extremamente valioso.
- Agradeço aos professores que compuseram a banca de qualificação e a defesa, por aceitarem o convite e pelas considerações feitas nesse trabalho.
- Agradeço a todos os alunos da graduação dos cursos de Biomedicina, Enfermagem, Fisioterapia, Nutrição, Terapia Ocupacional e Medicina que passaram pela Disciplina de Patologia Geral, com os quais eu tive o privilégio de ministrar aula. Eu ensinei o pouco que sei, mas, com toda a certeza, eles me ensinaram muito mais.
- Agradeço aos alunos da iniciação científica e da pós-graduação, pela paciência, compreensão, pelas trocas de informações tão valiosas e, principalmente, por terem confiando em mim como coorientadora. Foi um imenso prazer ter conhecido e participado de uma pequena parte da vida acadêmica de vocês: **Anna Luiza Salathiel Simões, Ana Paula Emerick Côrrea, Ariane Mendonça Neves de França, Eduarda**

Miranda, Maria Paula de Paula Nascimento, Thaís Vilela Almeida, Murilo Augusto Vieira e Maria Sílvia Junqueira de Figueiredo.

- Agradeço a todos os companheiros e alunos da pós-graduação da disciplina de Patologia Geral, pelo companheirismo, carinho, ajuda e troca de experiências.
- Agradeço a todos os funcionários da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, especialmente aos da Disciplina de Patologia Geral, pela dedicação e auxílio na pesquisa, pois sem o trabalho e apoio desses profissionais esse projeto não seria possível: **Alberto Borba, Aloísio Costa, Edson Aparecido dos Santos, Laura Penna Rocha, Livia Alves Martins, Liliane Silvano Araújo, Lourimar José Moraes, Mara Lúcia da Fonseca Ferraz, Maria Helena Soares, Sônia Mara Sobrinho e Vandair Gonçalves Pereira.**

Enfim, agradeço a todos aqueles que, de forma direta ou indireta, colaboraram para que fosse possível a realização deste trabalho.

APOIO FINANCEIRO

Apoio Financeiro

Esse trabalho foi realizado com os recursos financeiros da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) da Fundação de Ensino e Pesquisa de Uberaba (FUNEPU).

Sem sonhos, a vida não tem brilho. Sem metas, os sonhos não têm alicerces. Sem prioridades, os sonhos não se tornam reais.

Augusto Cury

RESUMO

RESUMO

Objetivo: Analisar as alterações histomorfométricas e laboratoriais hepáticas de pacientes autopsiados com a Aids, relacionando esses dados ao uso da terapia antirretroviral (TARV). **Métodos:** 62 fragmentos hepáticos de pacientes com Aids (n=31) e sem Aids (n=31) autopsiados entre 1996 e 2017, foram pareados pela idade (18-49), sexo e cor. Os pacientes com Aids foram analisados de acordo com o uso (n=15) ou não (n=16) da TARV. Na análise histomorfométrica, foram confeccionadas lâminas para análise da esteatose, fibras colágenas e colágeno tipo III. A densidade das células de Kupffer foi analisada através de imunomarcagem com o anticorpo anti-CD68. Para a análise do padrão macro ou microvesicular e da distribuição topográfica da esteatose, foi considerado o predomínio nas diferentes áreas histológicas (área 1, 2 e 3) de acordo com o método de Brunt adaptado. Informações referentes à dosagem sanguínea de bilirrubina total, direta e indireta, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e plaquetas foram obtidas dos prontuários clínicos. **Resultados:** Os pacientes com Aids apresentaram significativamente maior porcentagem de esteatose (26,05 vs 21,95%), de fibras colágenas (1,63 vs 1,01%) e colágeno tipo III (8,68 vs 7,83%). Os grupos com e sem Aids tiveram predomínio do padrão macrovesicular e distribuição topográfica da esteatose na área 1. Os pacientes com Aids que fizeram uso da TARV apresentaram significativamente menor porcentagem de esteatose (25,45 vs 26,36%) e de fibras colágenas (1,52 vs 1,75%), enquanto o predomínio do padrão macrovesicular e da área 1 não mostrou diferença significativa. Em relação ao colágeno tipo III, os pacientes que fizeram uso da TARV apresentaram menor valor (8,52 vs 8,77%). Houve uma menor densidade de células de Kupffer nos pacientes com Aids (18,43 vs 23,26 céls/mm²), e semelhança na densidade dos grupos que fizeram ou não o uso de TARV (18,17 vs 18,17 céls/mm²). Na análise dos dados laboratoriais, o grupo com Aids apresentou significativamente menor valor de bilirrubina indireta (0,27 vs 0,91 mg/dL), e aqueles que fizeram uso do tratamento apresentaram valores significativamente maiores (0,45 vs 0,22 mg/dL), porém os valores encontravam-se dentro da normalidade. **Conclusão:** A Aids ocasiona aumento da esteatose e da fibrose hepática. No entanto, a TARV possui papel benéfico redutor em relação ao acúmulo de gordura nos hepatócitos e no desenvolvimento da fibrose, uma vez que a medicação é capaz de amenizar ambos os processos.

Palavras-Chave: Aids, autópsia, colágeno, fígado.

ABSTRACT

ABSTRACT

Objective: To analyze the histomorphometric and hepatic laboratory abnormalities of autopsied patients with AIDS, relating these data to use of ART. **Methods:** 62 liver fragments from patients with (n=31) and without (n=31) AIDS autopsied from 1996 and 2017, matched by age (18-49), gender and race. Patients with AIDS were analyzed according to treatment on ART (n=15) or non-ART (n=16). In the histomorphometric analysis sections were made and stained with hematoxylin-eosin, picrosirius and reticulin for steatosis, collagen fibers and type III collagen analysis, respectively. Immunostaining for CD68 was performed to evaluate the Kupffer cells density. For the analysis of pattern macro or microvesicular and topographical distribution of steatosis was considered the predominance of different histological areas: area 1, area 2 and area 3 using adapted method of Brunt. Information on direct and indirect bilirubin blood count, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and platelets were obtained from the clinical records. **Results:** Patients with AIDS showed significantly larger steatosis percentage (26.05 vs 21.95%), collagen fibers (1.63 vs 1.01%) and type III collagen (8.68 vs 7.83%). Groups of patients with and without AIDS showed prevalence of macrovesicular pattern and topographic distribution steatosis in area 1, however no significantly difference was shown. Patients with AIDS on ART showed significantly lower steatosis percentage (25.45 vs 26.36%) and collagen fibers (1.52 vs 1.75%), as the prevalence of macrovesicular pattern and area 1 showed no significantly difference. Regarding type III collagen, patients on ART showed lower value (8.52 vs 8.77%), although no significantly difference. A lower density of Kupffer cells was shown in patients with AIDS (18.43 vs 23.26 cells/mm²) but no statistically significant difference was detected. Group on ART showed no difference in density cells compared to the group on no therapy (18.17 vs 18.17 cells/mm²). Laboratory data presented indirect bilirubin lower value for AIDS group (0.27 vs 0.91 mg/dL) and the group on ART presented greater significant values (0.45 vs 0.22 mg/dL) but still both groups presented range of normal values. **Conclusion:** AIDS increases steatosis and liver fibrosis. However, ART has a decreased beneficial role in hepatocyte fat accumulation and fibrosis development since the medication detains both processes.

Keywords: AIDS, autopsy, collagen, liver.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| Figura 1. Representação esquemática da estrutura do HIV..... | 28 |
| Figura 2. Representação esquemática da circulação sanguínea e das zonas hepáticas..... | 35 |
| Figura 3. Representação esquemática das zonas hepáticas..... | 35 |
| Figura 4. Morfometria microscópica computadorizada do fígado de pacientes com e sem Aids autopsiados no HC-UFTM no período de 1996 a 2017, utilizando-se o programa Leica QWin Plus [®] 15. Em (A e B), representam a quantificação da esteatose hepática (HE) em (C e D) a quantificação das fibras colágenas (PS sob luz polarizada) e em (E e F), a quantificação do colágeno tipo III (RET)..... | 49 |
| Figura 5. Porcentagem, padrão morfológico e distribuição topográfica da esteatose hepática dos pacientes com e sem Aids autopsiados no HC-UFTM no período de 1996 a 2017..... | 54 |
| Figura 6. Padrão morfológico (A) e distribuição topográfica (B) da esteatose hepática de 31 pacientes com Aids e 31 pacientes sem Aids autopsiados no HC-UFTM no período de 1996 a 2017..... | 55 |
| Figura 7. Análise de fibras colágenas e colágeno tipo III dos pacientes com e sem Aids autopsiados no HC-UFTM no período de 1996 a 2017..... | 56 |
| Figura 8. Porcentagem de esteatose hepática de 15 pacientes que fizeram uso e 16 que não fizeram uso da TARV autopsiados no HC-UFTM no período de 1996 a 2017..... | 57 |
| Figura 9. Padrão morfológico (A) e distribuição topográfica (B) da esteatose hepática de 15 pacientes que fizeram uso e 16 que não fizeram uso da TARV autopsiados no HC-UFTM no período de 1996 a 2017..... | 57 |

Figura 10. Porcentagem de fibras colágenas (A) e colágeno tipo III (B) de 15 pacientes que fizeram uso e 16 pacientes que não fizeram uso da TARV autopsiados no HC-UFTM no período de 1996 a 2017.....58

Figura 11. Correlação entre as variáveis histomorfométricas (porcentagem de esteatose, fibras colágenas e colágeno tipo III) de 15 pacientes que fizeram uso e 16 pacientes que não fizeram uso da TARV autopsiados no HC-UFTM no período de 1996 a 2017. Em (A, B e C) grupo em uso de TARV e (D, E e F) grupo sem uso de TARV.....59

Figura 12. Densidade das células de Kupffer de 20 pacientes com Aids e 20 pacientes sem Aids autopsiados no HC-UFTM no período de 1996 a 2017.....60

Figura 13. Imunomarcacão das células de Kupffer no fígado de pacientes com e sem Aids autopsiados no HC-UFTM no período de 1996 a 2017.....60

Figura 14. Correlação entre a densidade das células de Kupffer e as variáveis histomorfométricas (porcentagem de esteatose, fibras colágenas e colágeno tipo III) de 20 pacientes com Aids e 20 pacientes sem Aids autopsiados no HC-UFTM no período de 1996 a 2017. Em (A, B e C) pacientes com Aids e em (D, E e F) pacientes sem Aids.....61

Figura 15. Densidade das células de Kupffer de 8 pacientes que fizeram uso e 12 que não fizeram uso da TARV autopsiados no HC-UFTM no período de 1996 a 2017.....62

LISTA DE TABELAS

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1: Variáveis demográficas de 62 pacientes com e sem Aids autopsiados no HC-UFTM no período de 1996 a 2017..... | 53 |
| Tabela 2. Variáveis hepáticas dos 62 pacientes com e sem Aids autopsiados no HC-UFTM no período de 1996 a 2017..... | 55 |
| Tabela 3: Dados laboratoriais dos 40 pacientes com e sem Aids autopsiados no HC-UFTM no período de 1996 a 2017..... | 63 |
| Tabela 4: Dados laboratoriais de 15 pacientes com Aids que fizeram uso e 9 que não fizeram uso da TARV autopsiados no HC-UFTM no período de 1996 a 2017..... | 63 |

LISTA DE ABREVIATURAS E

SIGLAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT: Associação Brasileira de Normas Técnicas
AIDS: Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida
ALT: Aspartato aminotransferase
AST: Alanina aminotransferase
BT: Bilirrubina total
BD: Bilirrubina direta
BI: Bilirrubina indireta
cm: Centímetros
DP: Desvio Padrão
HC: Hospital de Clínicas
HE: Hematoxilina e Eosina
HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana
IST: Infecções Sexualmente Transmissíveis
Max: Máximo
Med: Mediana
Min: Mínimo
n: Número de indivíduos
p: Probabilidade
PS: Picrosirius
r: Teste de correlação de Pearson
rS: Teste de correlação de Spearman
RET: reticulina
t: Teste “t” de Student
T: Teste Mann Whitney
TCD4: Linfócitos TCD4
TARV: Terapia Antirretroviral de Alta Potência
µm: Micrômetro
UFTM: Universidade Federal do Triângulo Mineiro
vs: Versus
x: Média

SUMÁRIO

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| INTRODUÇÃO | 27 |
| 1.0 A SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA | 28 |
| 1.1 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DA AIDS..... | 30 |
| 1.2 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL..... | 31 |
| 2.0 FÍGADO | 33 |
| 2.1 EMBRIOLOGIA E MORFOLOGIA..... | 33 |
| 2.2 FISIOLOGIA HEPÁTICA..... | 36 |
| 3.0 FÍGADO E HIV/AIDS | 37 |
| HIPÓTESE | 42 |
| OBJETIVOS | 44 |
| MATERIAL E MÉTODOS | 45 |
| 1.0 DADOS GERAIS DA AMOSTRA | 46 |
| 2.0 PREPARAÇÃO DO MATERIAL | 47 |
| 3.0 ANÁLISE MORFOLÓGICA E MORFOMÉTRICA | 47 |
| 4.0 IMUNOHISTOQUÍMICA | 50 |
| 5.0 ANÁLISE ESTATÍSTICA | 51 |
| 6.0 ASPECTOS ÉTICOS | 51 |
| 7.0 CONFECÇÃO DO MANUSCRITO | 51 |
| RESULTADOS | 52 |
| 1.0 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA | 53 |
| 2.0 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS | 53 |
| 2.1 ESTEATOSE E FIBRAS DA MATRIZ EXTRACELULAR..... | 54 |
| 2.1.1 Análise da esteatose e fibras de acordo com o uso da TARV | 57 |
| 2.2 DENSIDADE DAS CÉLULAS DE KUPFFER..... | 59 |
| 2.2.1 Densidade das células de Kupffer de acordo com uso da TARV | 61 |
| 2.3 DADOS LABORATORIAIS..... | 62 |
| 2.3.1 Dados laboratoriais de acordo com o uso da TARV | 62 |
| DISCUSSÃO | 65 |
| CONCLUSÃO | 72 |
| REFERÊNCIAS | 74 |
| ANEXO | 86 |

INTRODUÇÃO

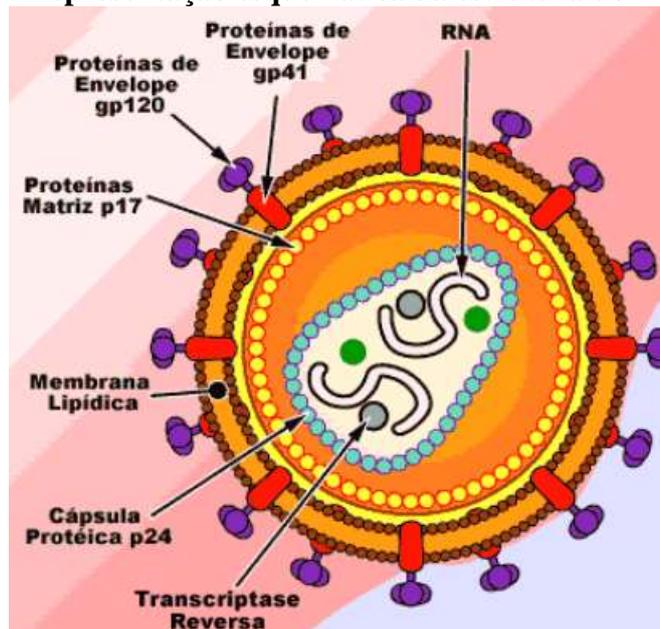
1.0 A SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

Os primeiros registros da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids) surgiram em 1978 na África, Haiti e Estados Unidos. No entanto, a descoberta oficial do vírus causador da síndrome se deu em 1984, tornando-se a partir de então, um grande problema de saúde pública (SIRILUCK e THAVORNPITAK, 2012; BRASIL, 2017a).

A Aids é causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), um retrovírus capaz de invadir as células do sistema imunológico, especialmente os linfócitos TCD4 e provocar uma profunda imunodepressão (BRASIL, 2015). O HIV é um vírus citopático e não-oncogênico, de formato esférico pertencente ao gênero *Lentivirinae* e família *Retroviridae* (MARX, MUNN e JOY, 1988; GOTO, NAKAI e IKUTA, 1998).

Externamente o vírus possui um envoltório de constituição fosfolipídica, no qual encontram-se ancoradas as glicoproteínas transmembrana (gp41) e de superfície (gp120), sendo essa última responsável pela sua ligação na célula hospedeira (MARX, MUNN e JOY, 1988; GOTO, NAKAI e IKUTA, 1998). Internamente, o HIV possui uma matriz proteica constituída pela proteína 17 (p17), que envolve um capsídeo composto pela proteína 24 (p24). Como material genético, o vírus possui dois filamentos de RNA que codificam 16 proteínas distintas, e acopladas a esse RNA, encontra-se a enzima transcriptase reversa, fundamental para a replicação do vírus (Figura 1) (MARX, MUNN e JOY, 1988; FRANKEL e YOUNG, 1998, FAGUNDES et al., 2010).

Figura 1: Representação esquemática da estrutura do HIV



Fonte: <http://www.megatimes.com.br/2012/05/virus-tudo-que-voce-precisa-saber-sobre.html>

O ciclo replicativo do vírus pode ser dividido em cinco fases: fusão, transcrição reversa, integração, transcrição e tradução/formação de proteínas virais. Essas etapas permitem a entrada do vírus nas células hospedeiras e, conseqüentemente, a sua replicação (BRITO, RIGATO e ALMEIDA, 2008).

Na fase de fusão, o vírus funde-se à membrana celular da célula hospedeira, por meio da interação entre as glicoproteínas do envelope viral gp41 e gp120 e os receptores CD4 dos linfócitos T. No entanto, para que haja o reconhecimento, a ligação e a entrada do vírus na célula hospedeira há necessidade da interação com os correceptores CXCR4 (α -quimiocina) e CCR5 (β -quimiocina) da célula infectada. Isso permite a formação de poros de fusão e liberação do capsídeo no citoplasma da célula hospedeira (MANAVI, 2006; RAFFANTI e HAAS, 2006).

Logo após ser liberado no citosol, o conteúdo viral sofre ação da enzima transcriptase reversa, que converte a fita simples de RNA viral em uma fita dupla de DNA. Em seguida, essa fita de DNA viral é inserida ao DNA da célula hospedeira através da ação da enzima integrase, formando o DNA pró-viral (BOWERMAN et al., 1989; BALZARINI, 2004). Uma vez incorporado ao cromossomo humano, o vírus passa a controlar a síntese celular. O DNA pró-viral é transcrito em RNA viral, depois é traduzido em proteínas virais ou pode ser incorporado a vírions imaturos que sofrem maturação e brotamento pela membrana celular (DIAZ et al., 2011).

Ao infectar as células de defesa, especialmente os linfócitos TCD4, o vírus promove sua destruição e conseqüentemente, a redução da imunidade do hospedeiro, o que favorece o aparecimento de infecções oportunistas como tuberculose disseminada, meningite criptocócica, citomegalovírus, neurotoxoplasmose, entre outras. Esse quadro de destruição progressiva e gradativa dos linfócitos TCD4 resulta na Aids, caracterizada por contagem de TCD4 abaixo de 200 células/mm³ e níveis elevados de carga viral no plasma (FAGUNDES et al., 2010; BRASIL, 2016).

A infecção pelo HIV é composta de quatro fases: infecção aguda, infecção assintomática (latência), fase sintomática inicial e infecção evolutiva (Aids). A infecção aguda ocorre geralmente entre duas a quatro semanas após a contaminação, e os sinais e sintomas iniciais se assemelham a de uma gripe, com febre, mal-estar geral, mialgias, diarreias, cefaleia, faringite e vômitos, sendo, portanto, autolimitados e de diagnóstico não conclusivo. É nessa fase que ocorre uma intensa replicação viral, com disseminação pelos tecidos linfoides e uma queda significativa dos linfócitos TCD4 (VANHEMS et al., 2000; SIERRA, KUPFER e KAISER, 2005).

Na fase assintomática ou latente, o paciente pode ficar anos sem apresentar qualquer tipo de sintoma, exceto uma linfadenopatia que pode persistir após a fase aguda. Ocorre uma recuperação clínica, pois o sistema imunológico começa a produzir anticorpos para tentar combater a infecção e há queda na multiplicação viral; no entanto, o paciente continua transmitindo a doença por ser portador do vírus (COOPER, 1985; SIERRA, KUPFER e KAISER, 2005).

Na fase sintomática inicial, o paciente apresenta sinais e sintomas inespecíficos e variáveis, incluindo febre, diarreia, sudorese noturna, emagrecimento e fadiga. Além disso, ela é caracterizada por uma queda dos linfócitos TCD4 e pelo aparecimento de processos oportunistas de menor gravidade, principalmente em pele e mucosas, como a candidíase oral e vaginal, leucoplasia pilosa oral, úlceras aftosas e gengivite (BRASIL, 2017b).

A fase evolutiva é a forma clínica mais grave da doença e naquela em que ocorre a instalação da síndrome, caracterizada por febre prolongada e persistente por mais de um mês, astenia, dermatose, perda de peso, diarreia crônica, sudorese noturna e alterações neurológicas (PIERI e LAURENTI, 2012).

No diagnóstico da infecção pelo HIV, inicialmente é feita uma triagem utilizando o método imunoenzimático (Elisa), capaz de detectar anticorpos produzidos pelo organismo para se proteger do vírus. Sendo o resultado desse teste positivo, outro teste é realizado para confirmar a presença do HIV, como o Western Blotting (WB) ou testes moleculares capazes de detectar proteínas virais (BRASIL, 2015).

A transmissão do HIV ocorre por meio de trocas de sangue ou de fluidos corporais contaminados pelo vírus, sendo as formas mais comuns a relação sexual sem proteção, de mãe para filho durante a gestação, parto ou amamentação, e através do compartilhamento de seringas/agulhas ou de instrumentos perfuro cortantes contaminados. A forma de transmissão que mais contribui para a disseminação do vírus é a sexual, por isso, torna-se tão importante a adoção de estratégias de prevenção para reduzir o número de infectados, uma vez que esse número ainda é crescente (GOODNOUGH, 2005; BRASIL, 2013a).

1.1 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DA AIDS

De acordo com o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS), desde o início da década de 80 até 2017, cerca de 36,9 milhões de pessoas no mundo, incluindo adultos e crianças, foram infectados com HIV. O número de óbitos em consequência da síndrome em 2017 foi de 940.000 pessoas, apresentando uma queda quando comparado a 2009,

onde a estimativa foi de 1,8 milhão de mortes em todo o mundo (UNAIDS, 2017b).

Inicialmente a doença estava associada a grupos de riscos, como homossexuais masculinos, usuários de drogas injetáveis, hemofílicos e profissionais do sexo. No entanto, ao longo dos anos, seu perfil epidemiológico sofreu alterações devido às mudanças no comportamento sexual da população (UNAIDS, 2017b; BRASIL, 2017b).

No Brasil, segundo dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Ministério da Saúde (Sinan), de 1980 a junho de 2018 foram notificados 982.129 casos de Aids, sendo 65,5% no sexo masculino. O país registrou, anualmente, uma média de 41,1 mil novos casos de Aids nos últimos cinco anos, sendo que a partir de 2009 observou-se uma redução do número de mulheres e um aumento nos casos de homens infectados com HIV. E ainda, nos últimos 10 anos a faixa etária de 25 a 39 anos, em ambos os sexos, é a que apresenta maior taxa de infecção pelo HIV (BRASIL, 2018a).

Dados do Ministério de Saúde demonstram que nos últimos 10 anos houve uma queda de 14,8% na mortalidade de pessoas com HIV no Brasil, associada ao diagnóstico prévio, bem como ao início precoce do tratamento (BRASIL, 2018a).

1.2 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Até o presente momento não existe cura para a Aids. Porém, desde a década de 90 há tratamento eficaz contra a doença, sendo prescritas drogas como a Zidovudina e a Didanosina sob forma de monoterapia. No entanto, tornou-se evidente que esse tipo de terapia era limitado devido ao desenvolvimento de resistência e ao controle inadequado da replicação viral (RICHMAN,1991; MONTESSORI et al., 2004).

A revolução veio em 1996, quando foi instalado o uso da Terapia Antirretroviral de Alta Potência (TARV), um tratamento baseado em um “coquetel” de medicamentos. A combinação de no mínimo três drogas surgiu na tentativa de diminuir a replicação viral, prevenir o desenvolvimento de resistência, aumentar a recuperação da competência imunológica e melhorar o quadro clínico, contribuindo dessa forma, para qualidade de vida dos pacientes. Atualmente existem 22 drogas disponíveis para o tratamento da Aids, sendo que a indicação da terapia é baseada nas necessidades e condição clínica de cada paciente (JANOFF e SMITH, 2001; POLEJACK e SEIDL, 2010, BRASIL, 2015).

O Brasil foi o primeiro país em desenvolvimento a implantar a política de acesso universal aos medicamentos antirretrovirais pelos portadores do HIV, e por isso, em 2015 cerca de 455 mil pessoas estavam em tratamento através de medicação disponibilizada pelo Sistema

Único de Saúde (SUS). O objetivo do país é até 2020, tratar 90% dos infectados e conseguir que eles apresentem carga viral indetectável (BRASIL, 2016; UNAIDS, 2016a).

A falta de adesão ou adesão inadequada são as causas mais frequentes para a falha do tratamento, pois o uso dos medicamentos em doses inadequadas ou de forma irregular acelera a multiplicação de cepas virais resistentes, bem como propicia resistência às drogas (BRASIL, 2008; PORTELLI et al., 2012). Dentre os fatores que mais contribuem para a falta de adesão ao tratamento destacam-se os efeitos colaterais provocados pela medicação. Eles variam de acordo com cada paciente, sendo diarreia, vômitos, náuseas, manchas avermelhadas pelo corpo, agitação e insônia as manifestações mais frequentes. Em longo prazo, a medicação pode causar problemas no fígado, rins, ossos, sistema gastrointestinal e sistema nervoso (BRASIL, 2017a).

Apesar dos efeitos colaterais provocados pelas medicações, tem-se observado a redução da morbimortalidade por complicações da Aids em pacientes que iniciam o tratamento precocemente, diminuindo ou mesmo tornando indetectável a carga viral no sangue (BRASIL, 2015). Diante dos benefícios que a terapia é capaz de proporcionar ao paciente, em 2013, o Brasil adotou novas estratégias para frear a epidemia de Aids, oferecendo tratamento a todas as pessoas com HIV, independentemente da contagem de células TCD4 (UNAIDS, 2016b).

Atualmente estão disponíveis para o tratamento de pessoas com HIV/Aids cinco classes de TARV: os inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, os inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos, os inibidores de protease, os inibidores de fusão e os inibidores da integrase (BRASIL, 2015).

Os inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos atuam na enzima transcriptase reversa, os quais se ligam a cadeia de DNA sintetizada pelo vírus, causando mudanças estruturais na molécula de DNA e impossibilitando a replicação viral (ZDANOWICK, 2006; BRASIL, 2015). Os inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos agem diretamente na enzima, impedindo sua função na replicação viral e conseqüentemente, inviabilizando a multiplicação do vírus no organismo (ZDANOWICK, 2006; BRASIL, 2015).

Os inibidores de proteases foram sintetizados com a finalidade de atuar na enzima protease, bloqueando sua ação e impedindo a liberação de novas partículas virais na célula hospedeira (ZDANOWICK, 2006; BRASIL, 2015). Os inibidores de fusão, por sua vez, impedem a entrada do vírus na célula. Essa classe de medicamentos é formada por peptídeos sintéticos que se ligam especificamente a molécula gp41 do HIV, impedindo que ocorram mudanças conformacionais nessa molécula, e conseqüentemente, a replicação viral (ZDANOWICK, 2006; BRASIL, 2015).

Os inibidores da integrase bloqueiam a atividade da enzima integrase, responsável pela integração cromossômica entre a dupla fita de DNA viral recém-sintetizada e o DNA genômico da célula hospedeira, inibindo, assim, a replicação do vírus e sua capacidade de infectar novas células (MARCELIN et al., 2009; BRASIL, 2015).

Para combater o HIV é necessário utilizar pelo menos três antirretrovirais combinados de duas classes diferentes. O tratamento, por ser longo e complexo, necessita de acompanhamento médico para avaliação da combinação dos fármacos, bem como dos efeitos colaterais que a terapia pode provocar no organismo. Embora a utilização da TARV tenha diminuído a mortalidade e a progressão da doença, cerca de 6 a 30% dos pacientes tratados sofrem de alguma complicação hepática, principalmente quando associada a outras medicações e quando o paciente já apresenta outra comorbidade que aceleraria o dano hepático (KONTORINIS e DIETERICH, 2003; BRASIL, 2015).

2.0 FÍGADO

2.1 MORFOLOGIA

O fígado é a maior glândula do corpo humano com um peso médio de 1,5kg, o que representa cerca de 2,5 a 4,5% da massa corporal total. É um órgão complexo que desempenha funções vitais ao organismo (PRATT e KAPLAN, 2005). Está localizado no quadrante superior direito do abdome, logo abaixo do diafragma, dividido em dois lobos predominantes, um direito e outro esquerdo e coberto por cápsula fibrosa denominada cápsula de Glisson. Na parte da face inferior do lobo direito está a vesícula biliar. A bile é sintetizada pelo fígado e conduzida através dos ductos biliares terminais que se fundem para formar o ducto hepático comum, que, por sua vez, ao se estender para o duodeno, une-se ao ducto cístico para formar o ducto colédoco (HAMMER e MCPHEE, 2014).

Está situado estrategicamente no sistema circulatório, recebendo quase 25% do débito cardíaco, o que corresponde a um fluxo sanguíneo de aproximadamente 1,5L por minuto, sendo 20% proveniente da artéria hepática e 80% da veia porta. Esses vasos convergem para o interior do órgão, e o fluxo sanguíneo combinado sai pelas veias centrais, que drenam para a veia hepática e finalmente para a veia cava inferior (PRATT e KAPLAN, 2005; HAMMER e MCPHEE, 2014).

Histologicamente o fígado está organizado em lóbulos, de formato hexagonal, sendo o parênquima constituído por células poliédricas, denominadas hepatócitos. Essas células organizam-se formando placas, e entre elas existem os sinusóides (capilares) que são revestidos

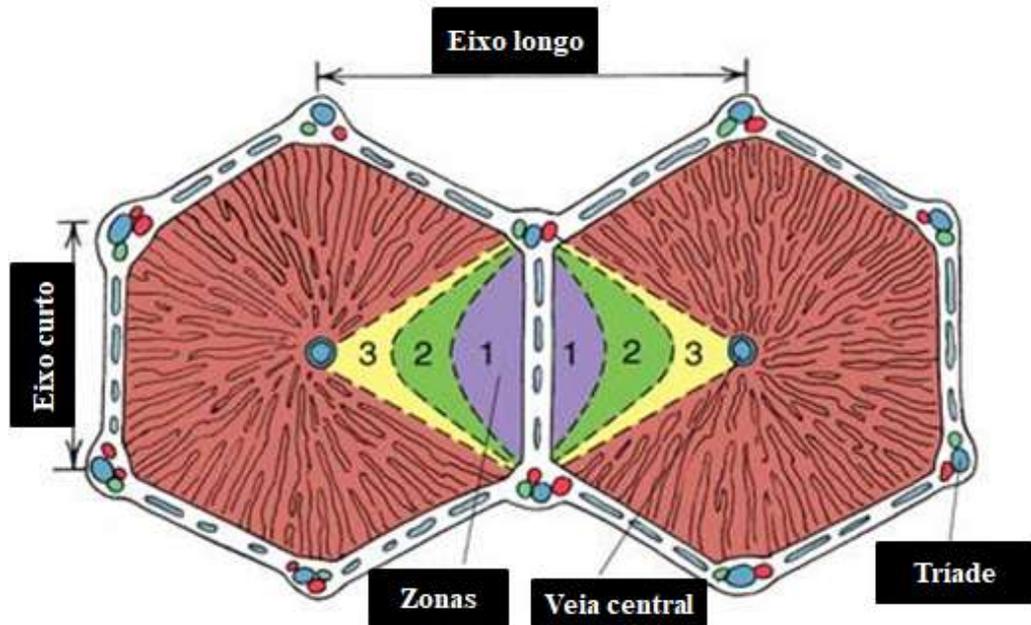
por células endoteliais fenestradas e descontínuas que demarcam o Espaço de Disse. Nesses espaços estão presentes emaranhados de células reticuloendoteliais, que além de funcionarem como um arcabouço para o órgão desempenham funções específicas de fagocitose e secreção de citocinas. Fazendo parte desse grupo estão as células de Kupffer, que são macrófagos residentes responsáveis pela fagocitose de diversas substâncias e que quando ativadas secretam vários mediadores, incluindo citocinas e quimiocinas. Já as células estreladas ou células de Ito, participam do metabolismo e armazenamento de vitamina A e de substâncias lipídicas, além de sintetizarem, secretarem e degradarem componentes da matriz extracelular, possuindo um papel importante na fibrose hepática em condições patológicas (PRATT e KAPLAN, 2005; JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2013; HAMMER e MCPHEE, 2014).

Fazendo parte da matriz extracelular hepática existe uma rede de fibras finas e delicadas composta basicamente por colágeno tipo III cuja função é a formação de um arcabouço de sustentação promovendo a ligação do tecido conjuntivo aos tecidos vizinhos (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2013).

Cercando perifericamente os lóbulos hepáticos e formando o hexágono, está a tríade portal, ou espaço porta, constituído pela artéria hepática, veia porta e ducto biliar. Na região central do hexágono está a veia central ou centrolobular (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2013; HAMMER e MCPHEE, 2014). Essa estrutura hexagonal do órgão estabelece uma organização em zonas 1, 2 e 3 (Figura 2).

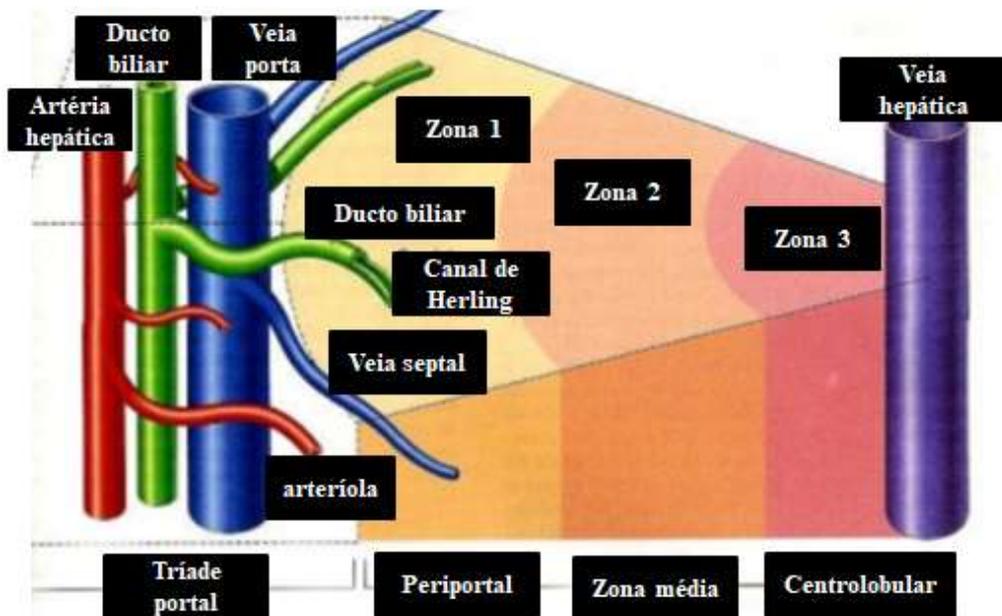
O fluxo sanguíneo segue da artéria hepática até a veia central, assim, os hepatócitos próximos ao espaço porta recebem concentrações mais elevadas de oxigênio e são ativos na gliconeogênese e no metabolismo oxidativo, e constituem a zona 1. Em seguida o sangue flui para a zona 2 (intermediária) e por último, o sangue que já possui uma concentração mais baixa de oxigênio, segue em direção aos hepatócitos próximos da veia central, que participam da glicólise e lipogênese, constituindo a zona 3 (Figura 2 e 3). Esta divisão é importante já que as alterações sofridas pelos hepatócitos têm diferentes significados de acordo com sua localização no lóbulo hepático (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2013; HAMMER e MCPHEE, 2014).

Figura 2: Representação esquemática das zonas hepáticas



Fonte: Adaptado de: <https://slideplayer.es/slide/136170/>

Figura 3: Representação esquemática da circulação hepática e zonas hepáticas



Fonte: Adaptado de: <http://www.hepcentro.com.br/cbp.htm/>

2.2 FISILOGIA HEPÁTICA

O fígado realiza funções essenciais na manutenção e equilíbrio do corpo. Dentre elas, destaca-se a síntese de proteínas, a regulação do metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas, o armazenamento de substâncias, a degradação e excreção de hormônios, bem como a transformação e excreção de diversas drogas, síntese de fatores imunológicos e formação e secreção de bile (PRATT e KAPLAN, 2005; JAESCHKE, 2011). O órgão metaboliza uma enorme variedade de compostos, não somente endógenos, como sais biliares, bilirrubina e hormônios, mas também exógenos, como drogas e toxinas. O órgão também sintetiza várias proteínas plasmáticas, aminoácidos não essenciais e outros peptídeos de menor tamanho, além de participar do metabolismo proteico convertendo amônia em ureia (HARDIKAR e SUCHY, 2004; PRATT e KAPLAN, 2005).

O fígado também desempenha função imunológica, sendo capaz de sintetizar componentes que participam da resposta imune inata e adaptativa, como o sistema complemento e as proteínas de fase aguda. Além disso, possui as células de Kupffer, responsáveis pela remoção de corpos estranhos e materiais senescentes e danificados por fagocitose. Outras células do sistema imune encontradas nos sinusóides hepáticos são as células *Natural Killer* (NK) que demonstram citotoxicidade espontânea contra células tumorais e hepatócitos infectados por vírus (MARTINS, 2001).

Uma das formas de monitoramento de dano hepático se dá através da dosagem laboratorial de algumas de suas enzimas. Laboratorialmente, são feitas as dosagens das transaminases, alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), que são indicadores sensíveis de dano hepático, bem como a gama glutamiltranspeptidase (Gama GT) e frações da bilirrubina (XU et al., 2012).

A ALT origina-se predominantemente no fígado, por isso é o principal marcador biológico para detectar dano hepático. A AST é uma enzima de localização mitocondrial e que está presente em vários outros tecidos, tendo, portanto, uma menor especificidade para lesão hepática (KIM et al., 2008; XU et al., 2012). A Gama GT é encontrada nos hepatócitos e células do epitélio biliar. Embora considerada um indicador sensível de dano hepatobiliar, não é específica, pois se encontra elevada em doenças não hepáticas (ROSALKI, 1975; DUFOUR et al., 2000; LOOMBA, 2013).

Considerando que o fígado está sujeito a uma variedade de agentes agressores, incluindo bactérias, fungos e vírus capazes de provocar alterações em sua estrutura e/ou função,

a análise das enzimas hepáticas mostra-se como um instrumento rápido e barato para avaliação da funcionalidade do órgão (MARTINS, 2001; PRATT e KAPLAN, 2005).

Outra importante função hepática é sua participação no metabolismo da bilirrubina, pois no órgão acontece o processo de captação, armazenamento, conjugação e secreção. Cerca de 80% da bilirrubina é proveniente da hemoglobina resultante da lise de hemácias. A hemoglobina é convertida em biliverdina e em seguida reduzida para bilirrubina indireta (não conjugada). Quando lançada na circulação, por ser lipossolúvel, a bilirrubina indireta se liga a albumina para ser transportada até o fígado. Chegando ao órgão, os hepatócitos captam a bilirrubina que é liberada da albumina plasmática e conjugada com ácido glicurônico formando a bilirrubina direta (conjugada). Nesse momento passa ser uma molécula hidrossolúvel, excretada pelos canalículos biliar e posteriormente para o intestino onde parte dela é excretada nas fezes e a outra é reabsorvida na mucosa intestinal (GUYTON e HALL, 2006; BOGLIOLO, 2016).

3.0 FÍGADO E HIV/AIDS

Pacientes com HIV/Aids apresentam alterações hepáticas importantes relacionadas com a evolução da síndrome, coinfeções por vírus da hepatite B ou C, síndromes metabólicas, abuso de álcool e com o uso frequente de medicamentos, como a própria TARV (GALVAN et al., 2002; GUARALDI et al., 2009).

A doença hepática continua sendo uma das principais causas de hospitalização e morte de indivíduos infectados pelo HIV, representando cerca de 14-18% das causas de óbito nesse grupo. Em tais pacientes, a carga viral elevada por si só é um fator de risco para o desenvolvimento de esteatose, alterações dos componentes da matriz extracelular, elevação das enzimas hepáticas e redução do número de plaquetas (MARTÍN-CARBONERO, 2001; KOVARI et al., 2010; STERLING et al., 2008; RYAN et al., 2009).

Aproximadamente 30% dos pacientes HIV positivo apresentam esteatose hepática, um acúmulo de gordura neutra no interior do citoplasma dos hepatócitos que pode estar relacionado à ação direta do próprio vírus, bem como ao efeito hepatotóxico da TARV, embora os mecanismos envolvidos não estejam bem esclarecidos na literatura (BONACINI, 1992; GARCIA-ORDONEZ et al., 1999; PALLELA et al., 2006). Além disso, em indivíduos coinfectados com vírus da hepatite C, a esteatose e a fibrose hepática aparecem precocemente e tendem a se tornar mais graves quando comparados aos pacientes monoinfectados. No entanto, os mecanismos que aceleram a doença hepática em coinfectados ainda não estão bem

compreendidos (BORGHI et al., 2008; GUARALDI et al., 2009; CRUM-CIANFLONE et al., 2009; ROCKSTROH et al., 2012).

Uma das explicações para o maior acúmulo de gordura dentro do citoplasma dos hepatócitos é baseada na própria resposta inflamatória gerada durante o processo infeccioso. Nela, as células de defesa liberam citocinas, como o fator necrose tumoral (TNF) e a interleucina-1 (IL-1), que são capazes de modular o metabolismo lipídico e dessa forma, mais ácido graxo são formados e o excesso não metabolizado acaba se acumulando no citoplasma dos hepatócitos (VENHOFF et al., 2007). Além disso, algumas drogas usadas no combate ao HIV provocam toxicidade mitocondrial das células hepáticas e contribuem para o acúmulo de gordura nos hepatócitos, uma vez que na mitocôndria ocorre o processo da β -oxidação de ácidos graxos (KOVARI et al., 2010).

Em relação às alterações que ocorrem na matriz extracelular, a própria esteatose hepática pode ser acompanhada de esteatohepatite, uma inflamação ativa que aumenta o risco para a fibrose hepática, pois os fibroblastos são estimulados a produzir colágeno em decorrência ao dano celular persistente, contribuindo com o aparecimento da cirrose (INGILIZ et al., 2009; LEMOINE et al., 2012; STERLING et al., 2013).

Com a progressão da doença, devido aos efeitos tóxicos do próprio vírus nas células hepáticas e da apoptose induzida pelo mesmo, muitas células morrem. No entanto, ainda por mecanismos desconhecidos, algumas células permanecem ativadas e produzem citocinas pró-inflamatórias e pró-fibrogênicas, como o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) e o Fator de Transformação do Crescimento beta (TGF- β), que ativam as células estreladas hepáticas a produzirem mais colágeno. Essas células possuem papel chave na fibrose hepática e podem ser infectadas pelo HIV, agravando a lesão hepática (FRIEDMAN, 2008; BALAGOPAL et al., 2009, TUYAMA et al., 2010).

Além de contribuir diretamente com tais alterações, no início da infecção o HIV é capaz de infectar e se replicar dentro das células de Kupffer. Essas células expressam receptores CD4, CCR5 e CXCR4 que facilitam a ligação do vírus às células hepáticas, tornando o ambiente favorável à invasão viral e os hepatócitos, reservatórios virais (CAO et al., 1992; HARDONK et al., 1992; VLAHAKIS et al., 2003; PRATT e KAPLAN, 2005; GORRY et al., 2014).

Assim como nas células de Kupffer, os hepatócitos também expressam o receptor CXCR4, possibilitando a ligação do vírus por meio da proteína viral gp120. Desta forma, o HIV é capaz de danificar diretamente o fígado, induzindo a morte de hepatócitos por meio de ativação de vias apoptóticas. O ambiente inflamatório gerado também promove outras

alterações hepáticas, como elevação das enzimas hepáticas (HONG et al., 2009; SVEGLIATI-BARONI e DE MINICIS, 2010; STERLING et al., 2013).

É comum que os pacientes HIV positivo apresentem alterações das enzimas hepáticas (SABIN, 2004, MERAVIDGLIA et al., 2004, BANSI et al., 2012). Sabe-se que elevações de carga viral e contagem de TCD4 inferior a 200 células/mm³ estão associados a dosagens de ALT e AST bastante aumentadas, e conseqüentemente, a uma maior taxa de mortalidade nesses pacientes (BANI-SADR et al., 2006; STERLING et al., 2008, KOVARI et al., 2009).

Outra explicação para pacientes HIV positivo apresentarem níveis elevados de enzimas hepáticas é a própria indução da apoptose e a disfunção mitocondrial dos hepatócitos, causados pela infecção viral que estimula uma resposta inflamatória. Esse ambiente inflamatório favorece o extravasamento dessas enzimas na corrente sanguínea, sendo possível a detecção do seu aumento por meio da dosagem bioquímica no sangue (JACOTO et al., 2000; CÔTÉ et al., 2002; POL, LEBRAY e VALLET-PICHARD, 2004).

Vale a pena ressaltar que infecções oportunistas, neoplasias relacionadas à Aids, coinfeção pelo vírus da hepatite C ou B, hepatotoxicidade relacionada à medicação, abuso de álcool e doença hepática gordurosa não alcoólica são fatores que comumente estão presentes em pacientes HIV positivos e em conjunto contribuem para o aumento expressivo das enzimas hepáticas (CAPPELL, 1991; POL, LEBRAY e VALLET-PICHARD, 2004; SULKOWSKI, 2000).

Em pacientes com HIV/Aids também são comuns alterações hematológicas, tais como anemia, plaquetopenia e leucopenia que se correlacionam com a gravidade da doença (DALLA PIAZZA et al., 2010, DAMINELLI, TRITINGER e SPADA, 2010). As complicações hematológicas possuem causa multifatorial, podendo estar relacionadas a infecções oportunistas, deficiências nutricionais, uso de antirretrovirais como os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, neoplasias e produção inadequada de células hematopoiéticas devido a indução da apoptose pela ação viral (ZAULI e CAPITANI, 1996; DAMINELLI, TRITINGER e SPADA, 2010).

A plaquetopenia é a segunda complicação hematológica mais frequente em pacientes com HIV. Esse quadro é decorrente da destruição de plaquetas por anticorpos em consequência a uma reação cruzada, direcionada as proteínas virais, gp120 e p-24 (DIKSHIT et al., 2009; AKINBAMI, OSHINAIKE e ADEYEMO, 2010; LEITE, 2010). Aproximadamente, 11% dos pacientes HIV positivos apresentam contagem de plaquetas inferior a 100.000/mm³, sendo que destes, 6 a 24% apresentam plaquetopenia grave e geralmente estão associados a outras infecções concomitantes (ALVES et al., 2011; PINTO; BARROS; COSTA, 2008).

Para avaliação do dano hepático em pacientes HIV positivo, a biópsia é considerada um exame padrão-ouro, no entanto, é um procedimento invasivo. Por isso, como uma alternativa segura e não invasiva, as dosagens bioquímicas das enzimas hepáticas funcionam como bons marcadores de danos hepáticos, assim como os parâmetros hematológicos são importantes para a avaliação do prognóstico e monitoramento do tratamento desses pacientes (BEHLER et al.,2005).

O uso da TARV promoveu mudanças extraordinárias na história natural da infecção pelo HIV por trazer benefícios ao paciente, uma vez que através da inibição da replicação viral, reduz as infecções oportunistas, melhora a sobrevida e conseqüentemente diminui a morbimortalidade. No entanto, é sabido que o sucesso da terapia vem acompanhado de uma série de efeitos adversos, incluindo danos hepáticos, sendo sua hepatotoxicidade relatada de 8% a 23% dos infectados que fazem uso da TARV (NUNEZ, 2010).

A grande maioria dos trabalhos da literatura abordam alterações hepáticas em pacientes HIV coinfectados pelo vírus da hepatite B ou C. O presente estudo torna-se relevante justamente por ser realizado com material proveniente de autópsias de pacientes monoinfectados pelo HIV. Foi possível caracterizar alterações celulares e de matriz hepática em pacientes com Aids e de acordo com uso de TARV, objetivando uma melhor compreensão doença e, conseqüentemente, propiciando ações que poderão contribuir tanto na prevenção quanto no tratamento dos doentes.

HIPÓTESE

HIPÓTESE

Espera-se que a infecção pelo HIV acentue a esteatose hepática e a deposição de fibras da matriz extracelular, além de alterar a densidade das células de Kupffer, causando repercussão nos parâmetros laboratoriais. Espera-se ainda, que o uso da terapia antirretroviral atenuem as alterações hepáticas causadas pelo vírus da Aids.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Analisar as alterações histomorfológicas e laboratoriais hepáticas de pacientes autopsiados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, relacionando esses dados ao uso da terapia antirretroviral.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Em fígado de pacientes com e sem Aids:

- Determinar a quantidade, o padrão e a distribuição topográfica da esteatose;
- Quantificar a porcentagem de fibras colágenas e colágeno tipo III;
- Determinar a densidade das células de Kupffer;
- Analisar os dados laboratoriais referentes à dosagem de BT, BD, BI, ALT, AST e contagem de plaquetas;
- Relacionar os parâmetros histomorfológicos e laboratoriais ao relato de uso de antirretrovirais.

MATERIAL E MÉTODOS

1.0 DADOS GERAIS DA AMOSTRA

Em um estudo quantitativo, observacional, retrospectivo e descritivo, foram avaliados todos os protocolos de autópsia realizadas no período de 1996 a 2017 pela Disciplina de Patologia Geral no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC-UFTM), Uberaba, Minas Gerais. A partir desses, foram selecionados 62 fragmentos de fígado de pacientes com idade entre 18 e 49 anos, os quais foram pareados pela idade, pelo sexo e pela cor e posteriormente dividido em dois grupos: com Aids (n=31) e sem Aids (n=31).

Foram incluídos todos os pacientes que apresentaram diagnóstico de Aids e sorologia para hepatite B e C negativas. Para o diagnóstico de Aids nos casos estudados, foi necessário que o paciente apresentasse contagem de linfócitos TCD4 abaixo de 200 células/mm³ ou a evidência de, pelo menos, uma das doenças definidoras da síndrome no momento da autópsia, tais como: candidíase de esôfago, carcinoma invasivo de colo uterino, citomegalovirose em qualquer outro local que não seja fígado, baço e linfonodos, criptococose extrapulmonar, criptosporidiose intestinal, sarcoma de Kaposi, histoplasmose disseminada, isosporidiose intestinal, leucoencefalopatia multifocal e/ou linfoma não Hodgkin, tuberculose pulmonar disseminada e toxoplasmose de órgãos internos (CDC, 2002; BRASIL, 2015).

Foram excluídos do estudo os casos com doença hepática grave de origem genética, neoplasia hepática, fígado cardíaco, linfomas, cirrose alcoólica e/ou esteatohepatite alcoólica e aqueles que apresentavam coinfeção pelo vírus da hepatite B e/ou C ou fragmentos hepáticos mal preservados.

As informações relacionadas ao índice de massa corpórea (IMC) foram obtidas dos protocolos de autópsia. Os pacientes com Aids posteriormente foram divididos de acordo com o uso (n=15) ou não (n=16) da terapia antirretroviral. O estado nutricional foi considerado de acordo com o IMC, calculado pela relação entre o peso corporal (kg) e o quadrado da altura (m). Os pacientes com o IMC abaixo de 18,5 kg/m² foram considerados subnutridos, entre 18,5 e < 25 kg/m², eutróficos e acima de 25 kg/m² com sobrepeso/obesidade (BRASIL, 2018b).

Informações sobre os dados laboratoriais de 40 pacientes (24 com Aids e 16 sem Aids) referentes a dosagem sanguínea de bilirrubina total (BT), indireta (BI) e direta (BD), AST e ALT, a contagem de plaquetas e ao uso de terapia antirretroviral foram obtidos dos prontuários clínicos. Foram considerados nesse estudo, os valores das últimas dosagens bioquímicas anteriormente ao óbito.

Os valores de BT até 1,2mg/dL, BD até 0,40mg/dL, BI até 0,8mg/dL, AST masculino 15 a 40U/L e feminino 13 a 35 U/L, ALT masculino 10 a 40U/L e feminino 7 a 35U/L e de 140.000 a

450.000 plaquetas/mm³ foram considerados dentro da faixa de normalidade (MANUAL DE EXAMES SABIN, 2016).

Em relação ao uso da TARV, foi incluído no grupo que fez uso da medicação o paciente com Aids que utilizou o coquetel por no mínimo três meses, mesmo que de forma irregular. As medicações usadas foram: Zidovudina, Didanosina, Estavudina, Lamivudina, Nelfinavir, Efavirenz, Indinavir, isoladas ou em combinação. Não foi possível obter as informações referentes à carga viral e contagem de linfócitos TCD4 e TCD8, pois não constavam nos prontuários clínicos.

2.0 PREPARAÇÃO DO MATERIAL

Do arquivo de peças anatômicas da Disciplina de Patologia Geral foram recuperados de cada paciente incluído na pesquisa fragmentos de fígado próximos da cápsula de Glisson, com tamanho aproximadamente de 2 cm de comprimento, 1cm de largura e 0,3 cm de espessura. Após uma análise macroscópica, os fragmentos que já se encontravam fixados em formaldeído a 10%, foram desidratados em álcoois com concentrações crescentes (70 a 100%), diafanizados em xilol e emblocados em parafina. Em seguida, foram realizados cortes seriados de 4µm de espessura. Após a fixação do corte na lâmina, foram realizadas as seguintes colorações para a análise histoquímica: hematoxilina-eosina (HE), picrosirius (PS) e reticulina (RET).

3.0 ANÁLISE MORFOLÓGICA E MORFOMÉTRICA

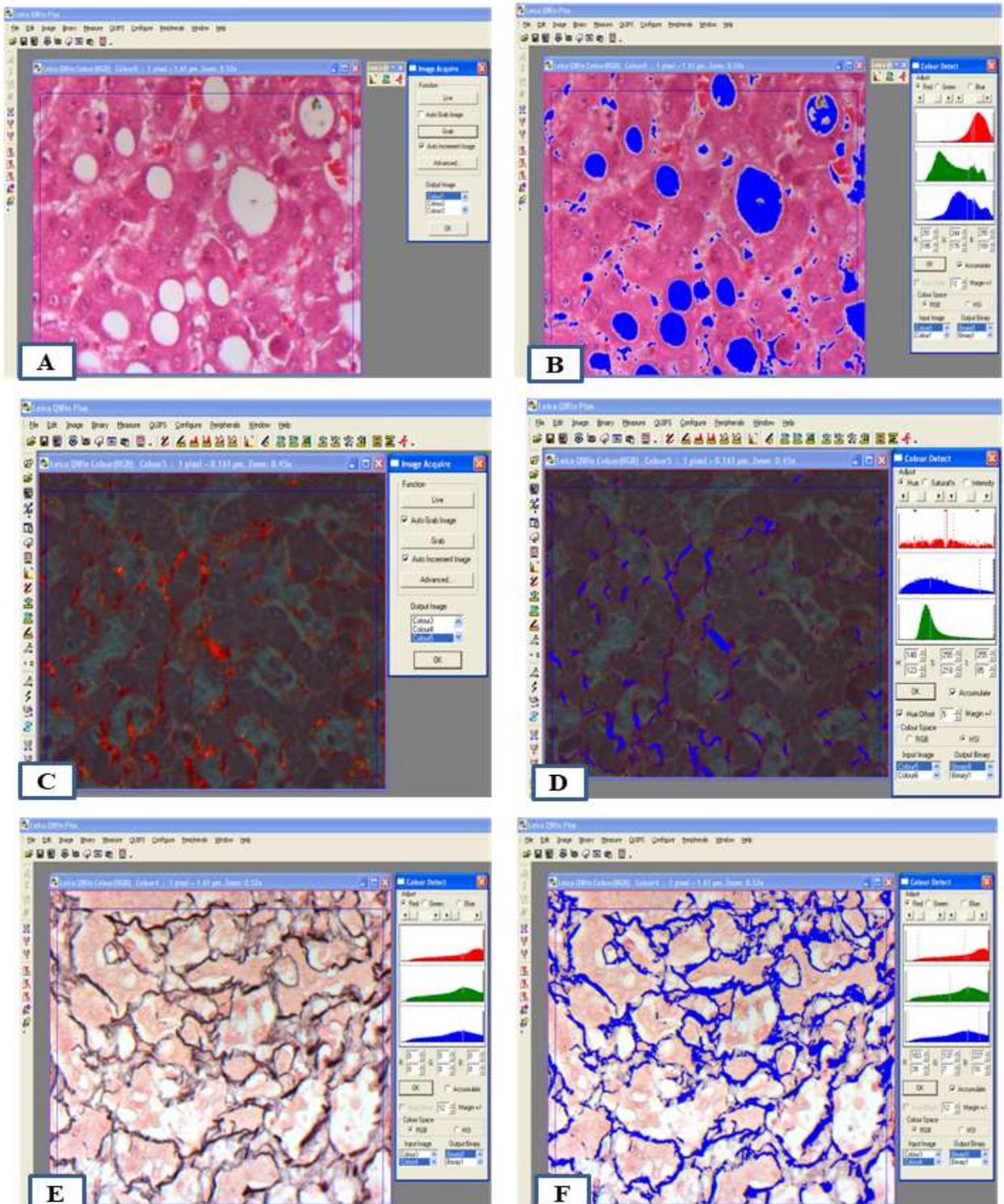
A coloração pela HE, sendo hematoxilina (solução alcoólica de hematoxilina adicionada a alúmen de potássio e óxido de mercúrio vermelho) e eosina (solução aquosa de eosina e floxina a 1% adicionada a ácido acético glacial e álcool a 95%), foi utilizada para quantificar a porcentagem de esteatose, analisar o padrão morfológico (macrovesicular ou microvesicular) e avaliar a distribuição topográfica da esteatose. Os vacúolos opticamente vazios foram marcados pelo observador para obtenção da porcentagem de esteatose por campo analisado, sendo avaliados 60 campos através do sistema analisador de imagens Leica QWin Plus[®] 15 (Cambridge, UK) sob luz comum e objetiva de 40x (Figura 4A-B). O número de campos para avaliação foi definido pelo cálculo da Média Acumulada (WILLIAMS, 1977). Para a análise do padrão macrovesicular ou microvesicular da esteatose, toda a extensão do corte foi analisada, observando-se qual era o padrão morfológico predominante.

A distribuição topográfica da esteatose foi avaliada através de áreas, classificadas em: área 1, com vacúolos opticamente vazios no interior de hepatócitos ocupando as zonas I (periportal), II (mediolobular) e III (centrolobular); área 2, com vacúolos ocupando as zona II e a zona III, e a área 3, com vacúolos opticamente vazios presentes somente na zona III (adaptado BRUNT, 1999).

Para a análise das fibras colágenas e do colágeno tipo III no parênquima hepático, 60 campos das lâminas coradas pelos métodos PS e RET, respectivamente, foram analisados, utilizando-se objetiva de 40x. O número de campos para avaliação foi definido pelo cálculo da Média Acumulada (WILLIAMS, 1977) (Figura 4 C-F).

As lâminas coradas por PS (vermelho da síria a 0,1% e ácido pícrico saturado) foram examinadas sob luz polarizada, sendo que a área constituída de colágeno apresentava aspecto birrefringente com tonalidade amarelo avermelhada (Figura 4 C-D). As lâminas coradas por RET (solução argêntica de Gomori de hidróxido de potássio a 10% e nitrato de prata a 10%) foram analisadas sob luz branca comum, sendo que a área constituída de colágeno tipo III apresentava coloração enegrecida. A quantificação foi realizada utilizando-se o sistema analisador de imagens Leica QWin Plus[®]15, no qual o observador marcou o material colágeno e o colágeno III presentes na matriz extracelular para obtenção do percentual dessas fibras por área de campo analisada (Figura 4C-F). Foram excluídas dessa análise a cápsula de Glisson e as regiões ao redor do espaço porta e de vasos sanguíneos em decorrência da grande quantidade de fibras colágenas presentes nesses locais.

Figura 4. Morfometria microscópica computadorizada do fígado de pacientes com e sem Aids autopsiados no HC-UFTM no período de 1996 a 2017, utilizando-se o programa Leica QWin Plus[®]15. Em (A e B), representam a quantificação da esteatose hepática (HE) em (C e D) a quantificação das fibras colágenas (PS sob luz polarizada) e em (E e F), a quantificação do colágeno tipo III (RET).



4.0 IMUNOHISTOQUÍMICA

Para a avaliação das células de Kupffer, foi utilizado o anticorpo CD68 (Dako[®], Glostrup, Dinamarca) na diluição de 1:80 em 40 lâminas desse estudo, sendo 20 do grupo com Aids e 20 do grupo sem Aids. Os cortes de 4 μ m foram fixados nas lâminas com Poli-L lisina[®], em seguida desparafinizados em xilol e hidratados em álcoois com concentrações decrescentes até água destilada. Para o processo de recuperação antigênica, foi utilizado o tampão citrato de sódio (Epitope Retrieval Solutions) pH=6, no qual os fragmentos permaneceram por 20 minutos em estufa a 97°C e depois foram resfriados em temperatura ambiente pelo mesmo tempo.

Posteriormente, foram realizados banhos com tampão fosfato-salino (PBS) 0,05M + Triton X-100 0,05% 3 vezes por 5 minutos. Em seguida, foi realizada a inibição da peroxidase endógena, com Peróxido de Hidrogênio (10 ml de PBS 0,05M + Triton X-100 0,05% + 500 μ l de H₂O₂) por 30 minutos. O material foi lavado novamente com PBS 0,05M + Triton X-100 0,05%, por 3 vezes por 5 minutos. Em seguida, foi incubado com a solução de albumina bovina 2% (BSA), (bloqueador de proteína), por uma hora, e depois foi colocado o anticorpo primário CD68, devidamente diluído com BSA 2%, e incubado por 2 horas.

As lâminas foram então lavadas novamente com PBS 0,05M + Triton X-100 0,05% e incubadas por 30 minutos com o anticorpo secundário (Novolink[™] Post Primar). Posteriormente foi colocado polímero (Novolink[™] Post Primar) por 30 minutos. Após esta fase, o material foi incubado com o substrato da peroxidase diaminobenzidina (DAB) a temperatura ambiente por aproximadamente 3 minutos. Passado esse tempo, as lâminas foram colocadas em água destilada para inativação do DAB e em seguida processadas histologicamente e montadas em meio de montagem rápida para microscopia (Novo Entellan: Merck[®], Inc., Darmstadt, Germany).

A análise das células de Kupffer marcadas positivamente na imunohistoquímica foi realizada no programa Axion Vision Microscopy[®] (Zeiss, Germany). As células imunomarcadas foram contadas em 30 campos por lâmina. Com o somatório da área desses 30 campos (mm²), foi possível obter a densidade de células de Kupffer (células/mm²).

5.0 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística, foi elaborada uma planilha eletrônica no programa Microsoft Excel[®], e sua realização se fez através do programa GraphPad Prism[®] 5.0. A verificação da distribuição das variáveis quantitativas foi feita pelo teste de Kolmogorov-Smirnov ou Shapiro-Wilk. Em casos de distribuição normal e variância homogênea, foi utilizado o teste paramétrico "t" de Student para comparação de dois grupos, sendo os valores expressos em média \pm desvio padrão ($x \pm dp$). Caso contrário, se a distribuição foi não normal, ou normal, mas com variâncias não semelhantes, foi utilizado o teste não paramétrico Mann Whitney (T). Neste tipo de distribuição os valores foram expressos em mediana e valores mínimos e máximos (Med, Mín-Máx).

Na avaliação do padrão morfológico e da distribuição topográfica da esteatose foi utilizado o teste de frequência qui-quadrado (χ^2). Para análise de correlação foram empregados os coeficientes de correlação de Pearson (r), para distribuição normal, e Spearman (rS), para distribuição não-normal. Foram consideradas estatisticamente significativas as diferenças em que a probabilidade (p) foi menor que 5% ($p < 0,05$).

6.0 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa do presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, sob parecer de número 46251515.5.0000.5154 (Anexo 1).

7.0 CONFECÇÃO DO MANUSCRITO

Para a elaboração escrita do trabalho, foram consultadas as normas do “*Manual para apresentação de trabalhos acadêmicos baseado nas normas de documentação da Associação Brasileira de Normas Técnicas*” (ABNT, 2013) da biblioteca da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, e as normas do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da mesma instituição de ensino superior (UFTM, 2013).

RESULTADOS

1.0 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

No presente estudo foram analisados 62 fragmentos de fígado de pacientes com e sem Aids autopsiados no período de 1996 a 2017. A média das idades em ambos os grupos foi em torno de 35 anos, com predomínio do sexo masculino e da cor branca. Em relação ao IMC, os pacientes com Aids apresentaram um estado de subnutrição, enquanto os sem Aids apresentaram valor de IMC dentro da normalidade, sendo essa diferença estatisticamente significativa (Tabela 1). As alterações hepáticas mais relatadas nos laudos de autópsia de ambos os grupos foram degeneração hidrópica e esteatose.

Tabela 1: Variáveis demográficas dos 62 pacientes com e sem Aids autopsiados no HC-UFTM no período de 1996 a 2017.

| | | Com Aids | Sem Aids |
|---|------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| | | (n=31) | (n=31) |
| Idade (anos) - ($\bar{x} \pm dp$) | | 35,35 \pm 7,03 ¹ | 35,64 \pm 7,71 ¹ |
| IMC (kg/m²) - Med (Min-Máx) | | 19,71(13,60-33,79) ² | 24,89 (16,32-38,30) ² |
| Sexo (%) | <u>Masculino</u> | 16 (51,61) | 16 (51,61) |
| | Feminino | 15 (48,39) | 15 (48,39) |
| Cor (%) | <u>Branca</u> | 18 (58,06) | 18 (58,06) |
| | Não Branca | 13 (41,94) | 13 (41,94) |

¹t=0,20; p<0,83; ²T=243,00; p<0,00

2.0 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS

2.1 ESTEATOSE E FIBRAS DA MATRIZ EXTRACELULAR

Na análise da porcentagem da esteatose hepática, o grupo com Aids apresentou uma quantidade estatisticamente superior ao grupo sem a doença (Tabela 2, Figura 5 A-B). Ambos os grupos, com e sem Aids, apresentaram predomínio do padrão macrovesicular e da distribuição topográfica da esteatose na área 1, ou seja, os vacúolos opticamente vazios localizavam-se predominantemente nas três zonas hepáticas (zona I, II e III), porém sem diferença estatisticamente significativa (Figura 5 C-E e Figura 6 A-B).

Figura 5. Porcentagem, padrão morfológico e distribuição topográfica da esteatose hepática dos pacientes com e sem Aids autopsiados no HC-UFTM no período de 1996 a 2017.

- (A) Maior quantidade de esteatose hepática em paciente com Aids (HE)
- (B) Menor quantidade de esteatose hepática em paciente sem Aids (HE)
- (C) Padrão macrovesicular da esteatose, predominante nos grupos com e sem Aids (HE)
- (D) Padrão microvesicular da esteatose (HE)
- (E) Seta indicando esteatose predominantemente na área 1 (HE)
- (F) Seta indicando esteatose predominantemente na área 2 (HE)

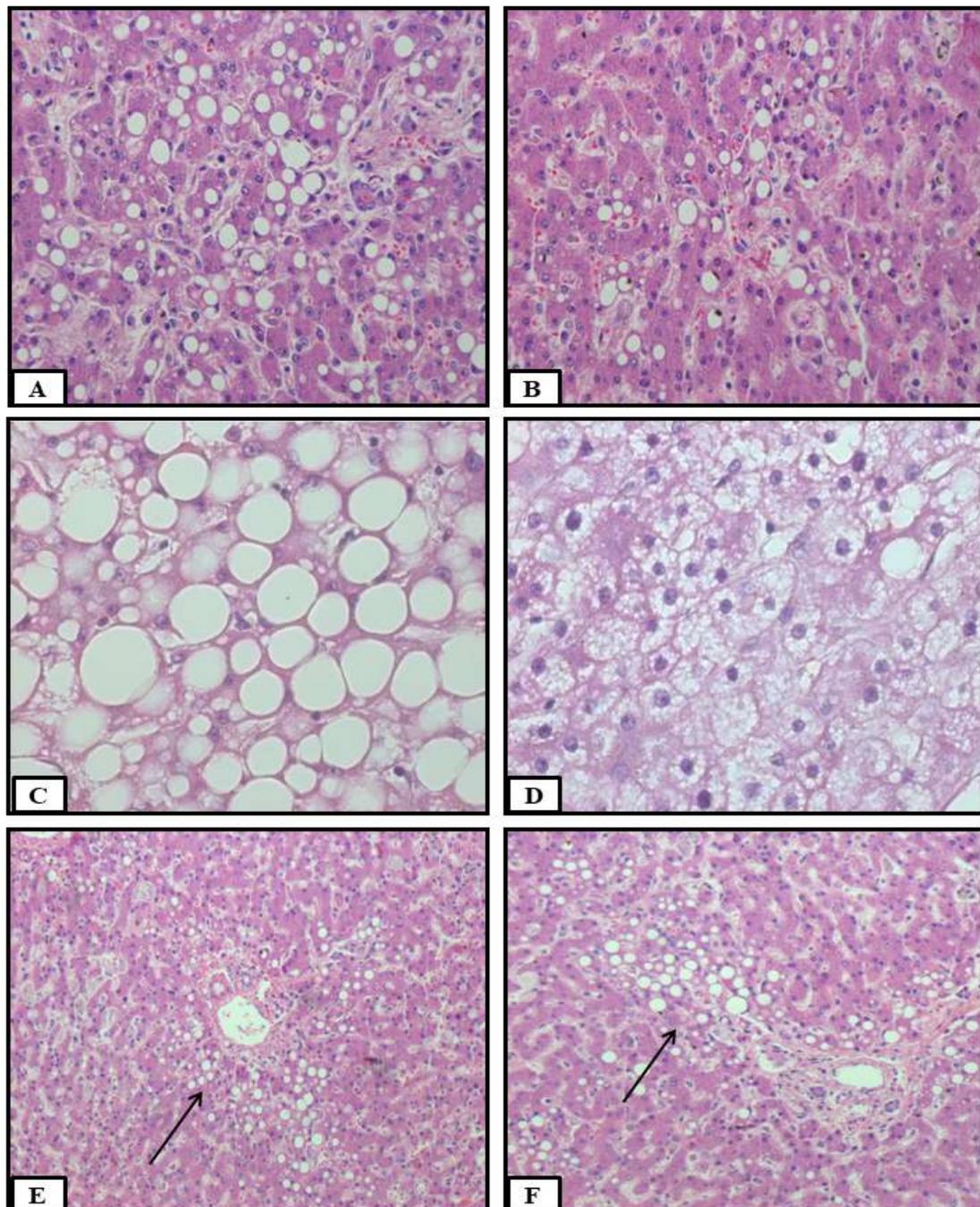
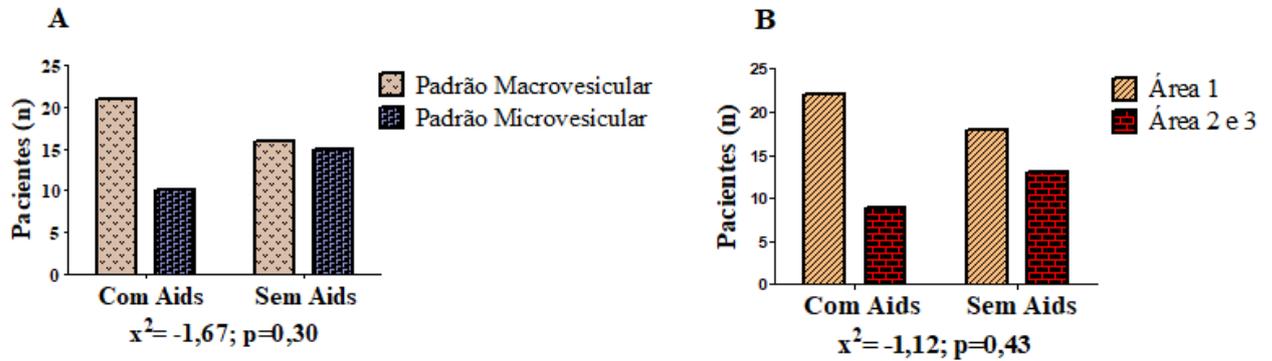


Figura 6. Padrão morfológico (A) e distribuição topográfica (B) da esteatose hepática de 31 pacientes com Aids e 31 pacientes sem Aids autopsiados no HC-UFTM no período de 1996 a 2017.



Na análise das fibras que compõe a matriz extracelular hepática, o grupo com Aids apresentou significativamente maior porcentagem de fibras colágenas e colágeno tipo III (Tabela 2, Figura 7 A-D).

Tabela 2. Variáveis hepáticas de 62 pacientes com e sem Aids autopsiados no HC-UFTM no período de 1996 a 2017.

| | Esteatose (%) | Fibras colágenas (%) | Colágeno III (%) |
|-----------------|--------------------|----------------------|-------------------|
| | | Med (Min-Max) | |
| Com Aids (n=31) | 26,05 (1,53-85,42) | 1,63 (0,00-9,39) | 8,68 (0,65-25,21) |
| Sem Aids (n=31) | 21,95 (1,73-84,86) | 1,01 (0,00-28,57) | 7,83 (0,22-25,93) |
| | T=146400 | T=131000 | T=153900 |
| | p=0,00 | p=0,00 | p=0,00 |

T: Mann Whitney test; $p < 0,05$

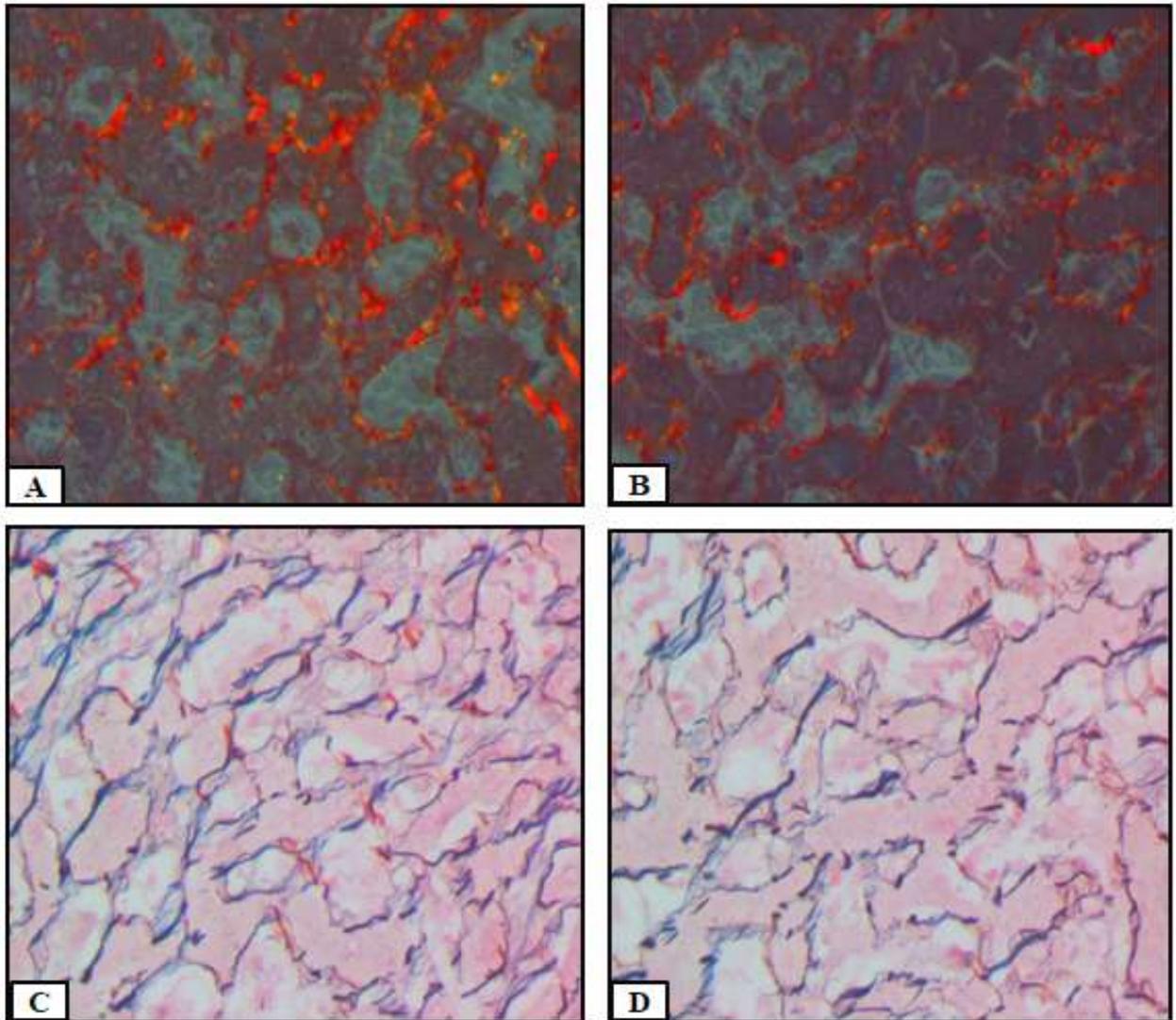
Figura 7. Análise de fibras colágenas e colágeno tipo III dos pacientes com e sem Aids autopsiados no HC-UFTM no período de 1996 a 2017.

(A) Maior quantidade de fibras colágenas em paciente com Aids (PS, sob luz polarizada)

(B) Menor quantidade de fibras colágenas em paciente sem Aids (PS, sob luz polarizada)

(C) Maior quantidade de colágeno tipo III em pacientes com Aids (RET)

(D) Menor quantidade de colágeno tipo III em pacientes sem Aids (RET)



2.1.1 Análise da esteatose e fibras de acordo com o uso da TARV

Os pacientes que fizeram uso da terapia apresentaram estatisticamente menor porcentagem de esteatose hepática (25,45 vs 26,36%; Figura 8). Já na análise do padrão morfológico e da distribuição topográfica da esteatose, os pacientes que fizeram uso apresentaram, predominantemente, padrão macrovesicular e vacúolos opticamente vazios na área 1, porém sem diferença significativa (Figura 9 A-B).

Figura 8. Porcentagem de esteatose hepática de 15 pacientes que fizeram uso e 16 que não fizeram uso da TARV autopsiados no HC-UFTM no período de 1996 a 2017.

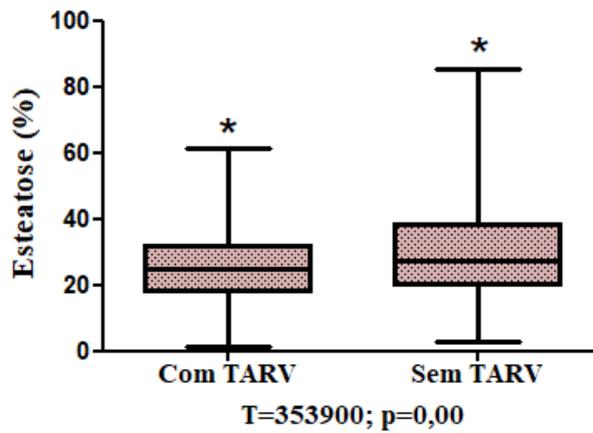
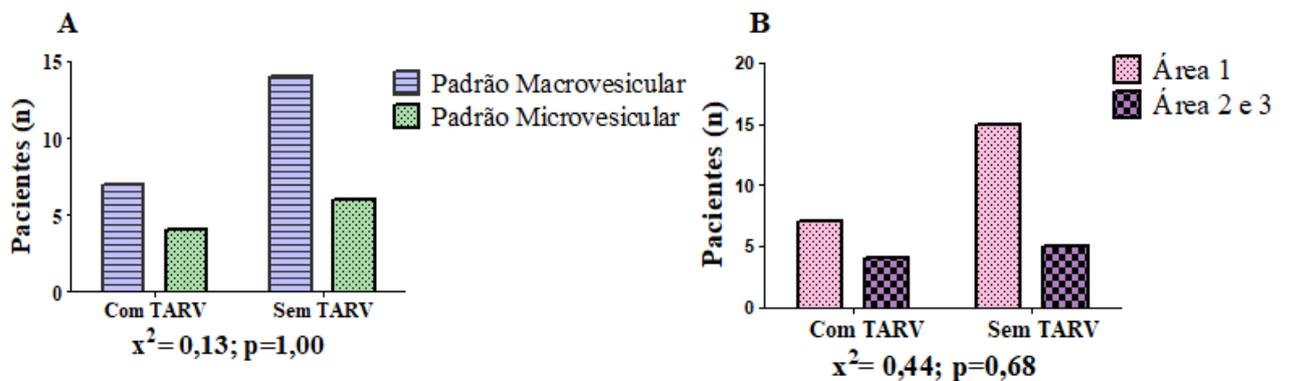
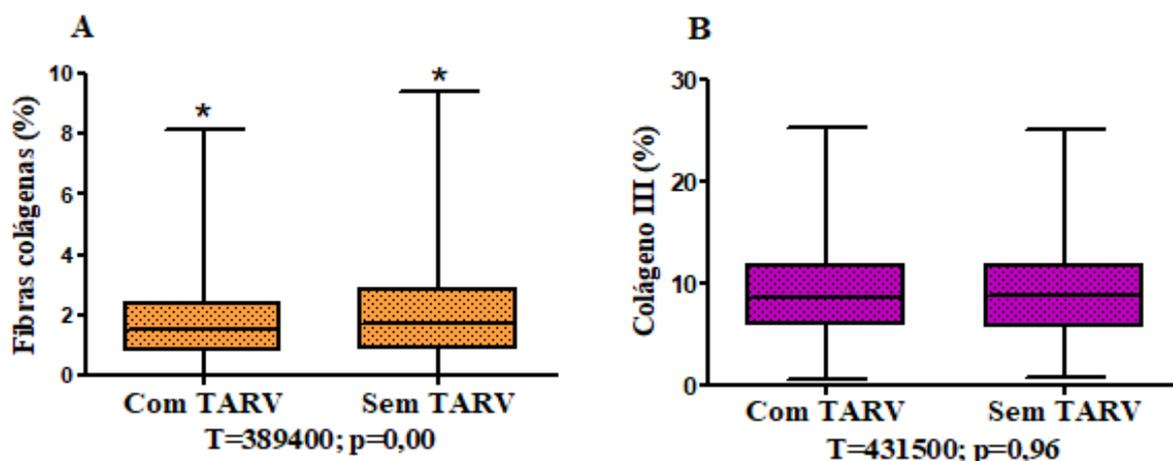


Figura 9. Padrão morfológico (A) e distribuição topográfica (B) da esteatose hepática de 15 pacientes que fizeram uso e 16 que não fizeram uso da TARV autopsiados no HC-UFTM no período de 1996 a 2017.



Na análise das fibras da matriz extracelular, os pacientes que fizeram uso da terapia apresentaram estatisticamente menor porcentagem de fibras colágenas (Figura 10A). Quanto ao colágeno tipo III, o grupo que fez uso da TARV apresentou menor porcentagem, porém, sem diferença significativa (Figura 10B).

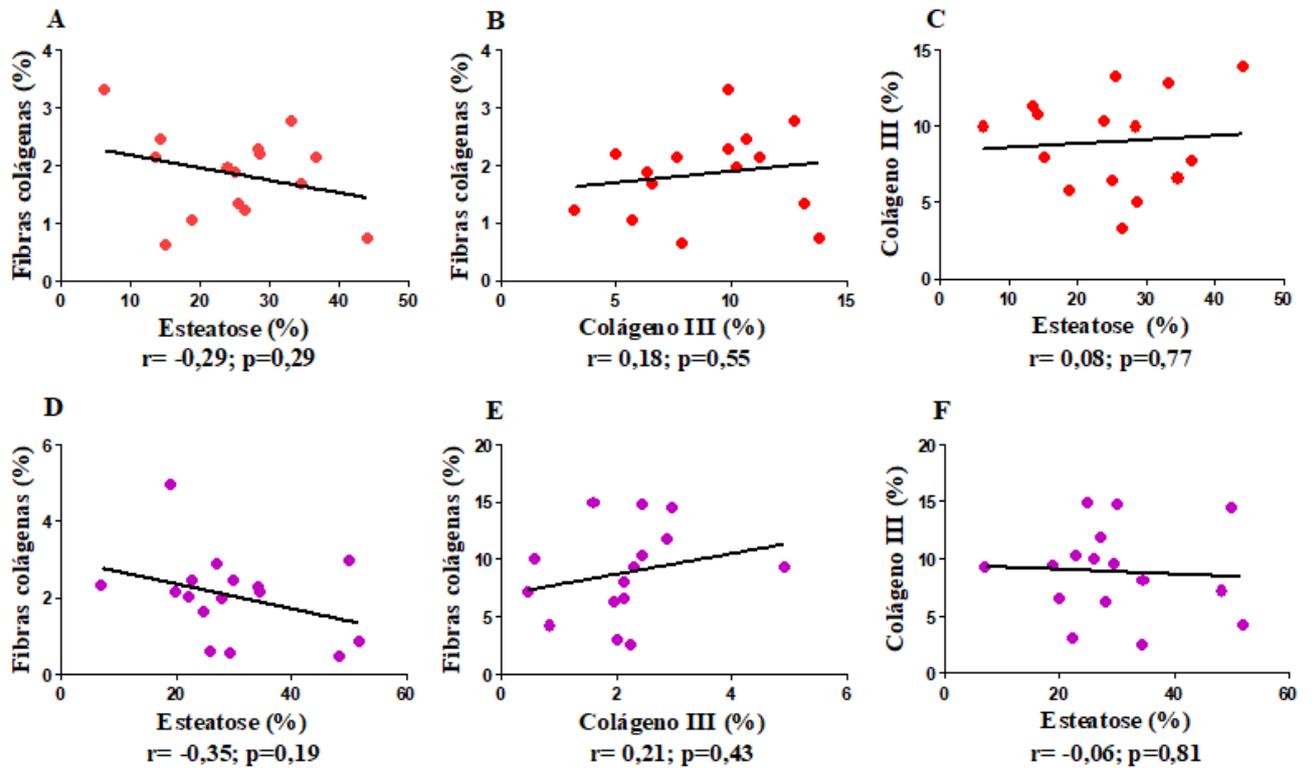
Figura 10. Porcentagem de fibras colágenas (A) e colágeno tipo III (B) de 15 pacientes que fizeram uso e 16 pacientes que não fizeram uso da TARV autopsiados no HC-UFTM no período de 1996 a 2017.



A correlação entre a porcentagem de esteatose e de fibras colágenas tanto no grupo que fez uso da terapia como no grupo que não fez uso foi negativa e não significativa (Figura 11 A-D).

A correlação entre a porcentagem de esteatose e a de colágeno tipo III no grupo que fez a terapia foi positiva e não significativa. No grupo que não fez uso da terapia, essa mesma análise foi negativa e não significativa (Figura 11 B-E). Já a correlação entre a porcentagem de fibras colágenas e o colágeno tipo III em ambos os grupos, em uso ou não de terapia, foi positiva e não significativa (Figura 11 C-F).

Figura 11. Correlação entre as variáveis histomorfométricas (porcentagem de esteatose, fibras colágenas e colágeno tipo III) de 15 pacientes que fizeram uso e 16 pacientes que não fizeram uso da TARV autopsiados no HC-UFTM no período de 1996 a 2017. Em (A, B e C) grupo em uso de TARV e (D, E e F) grupo sem uso de TARV.



2.2 DENSIDADE DAS CÉLULAS DE KUPFFER

Uma menor densidade das células de Kupffer foi observada no grupo com Aids, porém sem diferença significativa (Figura 12 e 13A-B). No grupo com a síndrome, a correlação entre a densidade das células de Kupffer e a porcentagem de esteatose foi negativa e significativa (Figura 14A). Já a correlação entre a densidade das células de Kupffer e a porcentagem de fibras colágenas foi negativa e não significativa (Figura 14B), enquanto a correlação entre a densidade das células de Kupffer e a porcentagem de colágeno tipo III foi positiva e não significativa (Figura 14C).

No grupo sem Aids, a correlação entre a densidade das células de Kupffer e porcentagem de esteatose foi positiva e não significativa (Figura 14D), assim como a correlação entre a densidade das células de Kupffer e a porcentagem de colágeno tipo III (Figura 14F). A correlação entre a densidade das células de Kupffer e fibras colágenas foi negativa e não significativa (Figura 14E).

Figura 12. Densidade das células de Kupffer de 20 pacientes com Aids e 20 pacientes sem Aids autopsiados no HC-UFTM no período de 1996 a 2017.

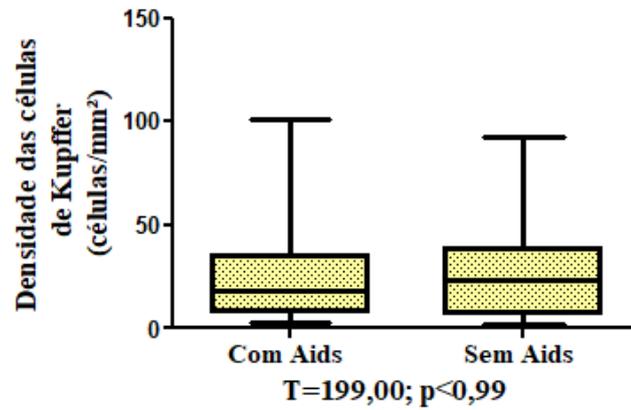


Figura 13. Imunomarcção das células de Kupffer no fígado de pacientes com e sem Aids autopsiados no HC-UFTM no período de 1996 a 2017.

A) Menor quantidade das células de Kupffer em pacientes com Aids (anti-CD68)

B) Maior quantidade das células de Kupffer em pacientes sem Aids (anti-CD68)

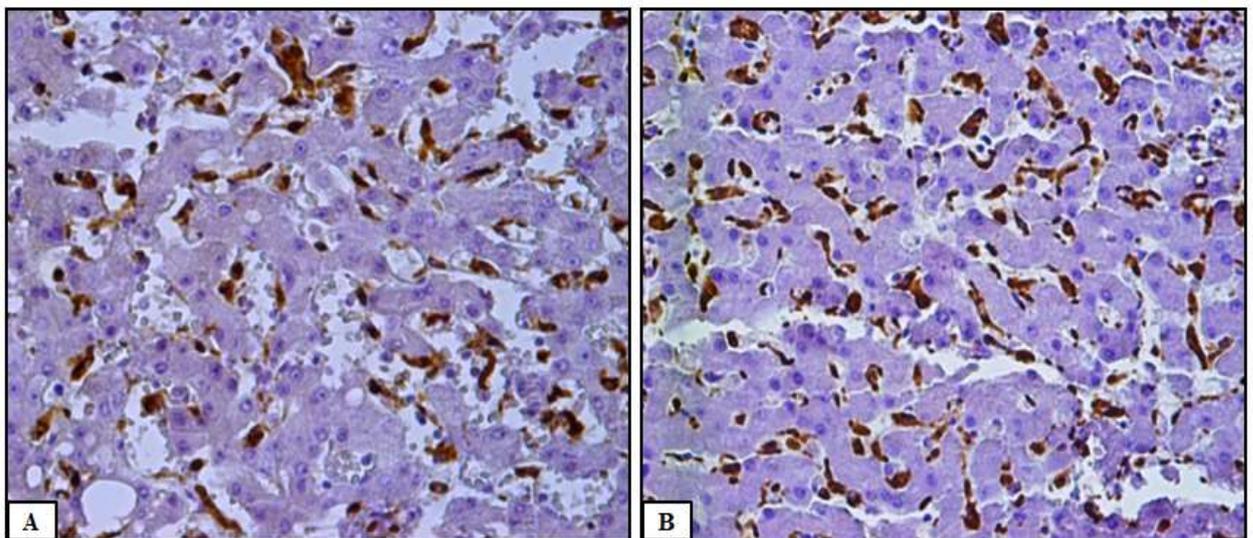
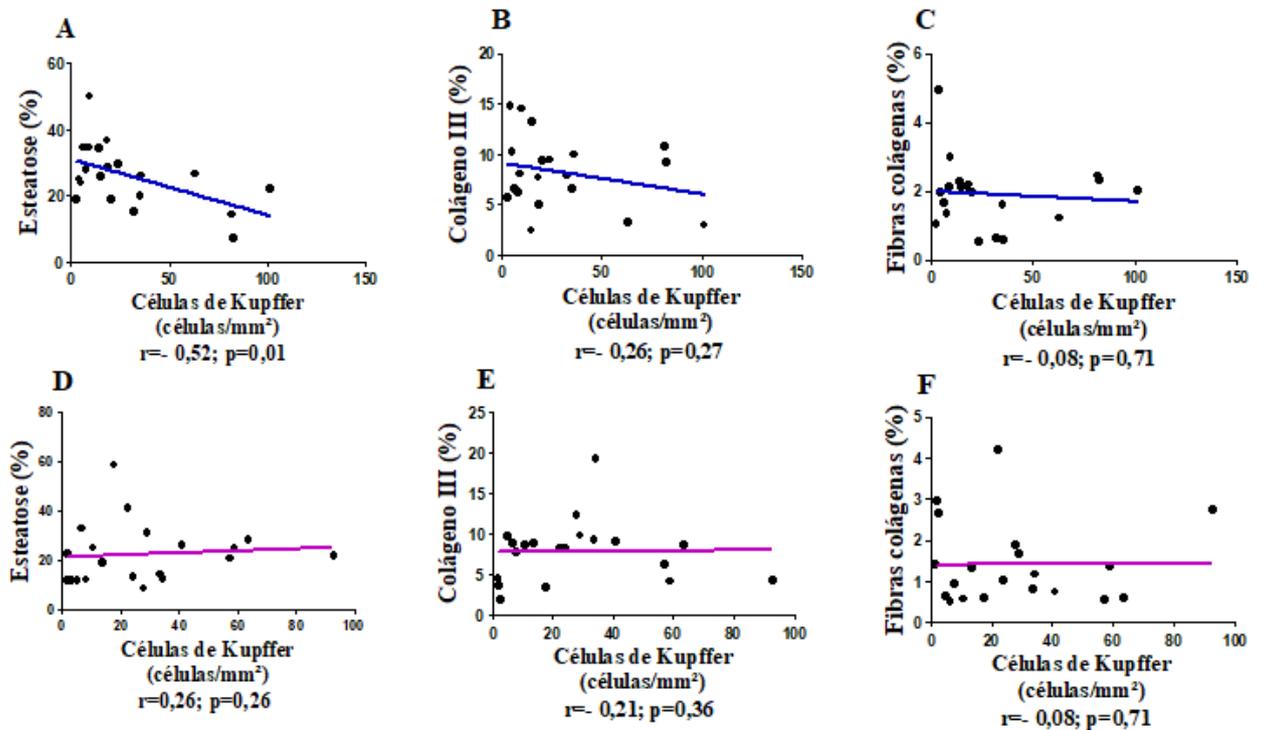


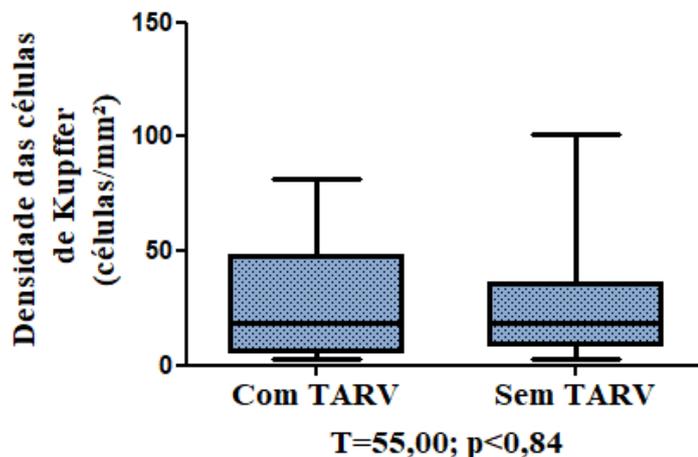
Figura 14. Correlação entre a densidade das células de Kupffer e as variáveis histomorfométricas (porcentagem de esteatose, fibras colágenas e colágeno tipo III) de 20 pacientes com Aids e 20 pacientes sem Aids autopsiados no HC-UFTM no período de 1996 a 2017. Em (A, B e C) pacientes com Aids e em (D, E e F) pacientes sem Aids.



2.2.1 Densidade das células de Kupffer de acordo com uso da terapia antirretroviral

O grupo que fez uso da terapia antirretroviral apresentou maior densidade das células de Kupffer quando comparado ao grupo que não fez uso, porém sem diferença estatisticamente significativa (Figura 15).

Figura 15. Densidade das células de Kupffer de 8 pacientes que fizeram uso e 12 que não fizeram uso da TARV autopsiados no HC-UFTM no período de 1996 a 2017.



2.3 DADOS LABORATORIAIS

Na análise dos dados laboratoriais, o grupo com Aids apresentou menor valor de AST, BD, BT, contagem de plaquetas e maior valor de ALT quando comparado ao grupo sem a doença, porém sem diferença significativa. Já na análise da BI, o grupo com Aids apresentou valor significativamente menor (Tabela 3). Os valores de bilirrubina direta, indireta, total e a contagem de plaquetas nesses pacientes estavam dentro do padrão de normalidade.

2.3.1 Dados laboratoriais de acordo com o uso da terapia antirretroviral

Na análise dos dados laboratoriais, os pacientes que fizeram uso da terapia apresentaram menor valor de AST, ALT, BT, porém sem diferença significativa (Tabela 4). E o mesmo grupo apresentou maior valor na análise da BD e no número de plaquetas, sem diferença estatisticamente significativa. Já na análise da BI, o grupo que fez uso da TARV apresentou valor estatisticamente maior (Tabela 4).

Tabela 3: Dados laboratoriais de 40 pacientes com e sem Aids autopsiados no HC-UFTM no período de 1996 a 2017.

| | AST(UI/L) | ALT(UI/L) | BD(mg/dl) | BI(mg/dl)* | BT(mg/dl) | Plaquetas(plaquetas/mm ³) |
|------------------------|-----------------------|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------------------------|
| | Med (Min-Max) | Med (Min-Max) | Med (Min-Max) | Med (Min-Max) | Med (Min-Max) | (x ± dp) |
| Com Aids (n=24) | 65,50 (25,00-1744,00) | 48,50 (8,00-454,60) | 0,33 (0,05-8,53) | 0,27 (0,10-0,65) | 0,84 (0,21-8,30) | 226.780,00 ± 129.858,00 |
| Sem Aids (n=16) | 69,00 (13,00-1351,00) | 35,00 (8,00-666,00) | 0,49 (0,18-36,52) | 0,91 (0,036-6,58) | 1,34 (0,55-38,22) | 238.955,00 ± 159.745,00 |
| | T= 161,50 | T=142,00 | T=55,00 | T=14,00 | T=49,00 | t=0,21 |
| | p=0,60 | p=0,48 | p=0,16 | p=0,00 | p=0,13 | p=0,83 |

(x ± dp): Média e desvio padrão; t: teste "t" Student; T: teste de Mann Whitney; p<0,05

Tabela 4: Dados laboratoriais de 15 pacientes com Aids que fizeram e 9 que não fizeram uso da TARV autopsiados no HC=UFTM no período de 1996 a 2017.

| | AST(UI/L) | ALT(UI/L) | BD(mg/dl) | BI(mg/dl)* | BT(mg/dl) | Plaquetas(plaquetas/mm ³) |
|------------------------|-----------------------|----------------------|------------------|-------------|-------------|---------------------------------------|
| | Med (Min-Max) | Med (Min-Max) | Med (Min-Max) | (x ± dp) | (x ± dp) | (x ± dp) |
| Com TARV (n=15) | 60,00 (25,00-1744,00) | 44,00 (22,00-284,00) | 0,45 (0,05-4,41) | 0,45 ± 0,17 | 1,71 ± 1,66 | 229,143,00 ± 143,598,00 |
| Sem TARV (n=9) | 71,00 (38,00-1461,00) | 51,00 (8,00-454,60) | 0,19 (0,10-8,53) | 0,22 ± 0,08 | 1,94 ± 3,15 | 224,429,00 ± 119,963,00 |
| | T= 62,50 | T=60,00 | T=24,00 | t=2,57 | t=0,15 | t=0,12 |
| | p=0,62 | p=0,98 | p=0,69 | p=0,04 | p=0,88 | p=0,90 |

(x ± dp): Média e desvio padrão; t: teste "t" Student; T: teste de Mann Whitney; p<0,05

DISCUSSÃO

Os resultados desse trabalho são particularmente relevantes uma vez que foram obtidos a partir de pacientes monoinfectados pelo HIV, enquanto a maioria das pesquisas relatadas na literatura alterações é sobre alterações hepáticas em pacientes coinfectados pelo HIV e outros vírus, como o da hepatite B e C.

Nesse estudo, houve predomínio do sexo masculino e da cor branca entre os pacientes com Aids. Dados epidemiológicos evidenciam uma maior prevalência de homens infectados pelo HIV, principalmente na faixa etária de 25 a 39 anos (BRASIL, 2018). E que, apesar de ainda haver um predomínio de paciente de cor branca, durante o período de 2007 a 2018 cerca de 52% dos pacientes infectados registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) eram de não brancos. No Brasil, observa-se uma epidemia de HIV/Aids concentrada em alguns subgrupos populacionais, delineando uma forte tendência de pauperização, heterossexualização e juvenização da doença (GRANGEIRO, ESCUDER, CASTILHO, 2010; ARAÚJO et al., 2012; BRASIL, 2018).

O IMC dos pacientes com Aids evidenciou um estado de subnutrição, enquanto os pacientes sem a doença encontravam-se dentro da normalidade. Indivíduos com HIV comumente apresentam problemas nutricionais como perda progressiva de peso, alterações da composição corporal e deficiências de micronutrientes. A perda de peso é uma das manifestações clínicas mais precoce e evidente da doença, podendo ocorrer em todas as fases da infecção pelo vírus (OCKENGA et al., 2006).

A desnutrição ocorre devido à redução acentuada da ingestão de alimentos, decorrentes de complicações como infecções oportunistas, má absorção de nutrientes secundárias à TARV, bem como do estado de hipercatabolismo devido o processo inflamatório sistêmico. Esses fatores contribuem para a perda de peso, condição que diminui a capacidade funcional do organismo afetado e, como consequência, intensifica ainda mais a deficiência imunitária (POLSKY, KOTLER e STEINHART, 200; FENTON e SILVERMAN, 2005).

Os pacientes com Aids apresentaram maior porcentagem de esteatose hepática, estando de acordo com a literatura que mostra uma maior alteração em indivíduos HIV positivos quando comparados à população geral (MORSE et al., 2015). Aproximadamente, de 7% a 14% de todas as mortes em pacientes com Aids estão relacionadas às complicações hepáticas, sendo que o acúmulo de gordura nos hepatócitos destaca-se nesse cenário (WEBER et al., 2006; LEWDEN et al., 2008).

Os resultados do presente estudo vão de encontro com os obtidos por Morse e colaboradores (2015), que evidenciaram esteatose hepática em 55% dos pacientes monoinfectados submetidos à biópsia hepática. Outro estudo transversal mostrou que

aproximadamente 36% dos pacientes infectados pelo HIV apresentam esteatose hepática (STERLING et al., 2013). A explicação para tal fato envolve diversos fatores, incluindo a ação direta do próprio vírus, doenças metabólicas e o uso frequente de bebidas alcoólicas, hábito que frequentemente está associado a esse grupo. No entanto, a patogênese da esteatose hepática no grupo de pacientes HIV positivo ainda não está completamente esclarecida (BRAITHWAITE et al., 2007; HENDERSHOT et al., 2009; VAN WELZEN, MUDRIKOVA e EL IDRISSE, 2019).

Na fase aguda da infecção viral a resposta inflamatória gerada promove a liberação de interleucinas como IL-6 e de TNF- α , que são capazes de interferir no metabolismo lipídico, contribuindo diretamente para o aumento da síntese de gordura pelo fígado, pois são capazes de agir no tecido adiposo estimulando a lipólise (VENHOFF et al., 2007). Além disso, o vírus é capaz de interagir com a proteína de ligação do elemento regulador de esterol 1 (SREBF-1), um receptor que estimula a lipogênese e causa alterações na sinalização da insulina, e que portanto, mostra-se relacionado à resistência insulínica. Esta última tem sido fortemente associada às alterações hepáticas de pacientes infectados, especialmente ao acúmulo de gordura no fígado, uma vez que está diretamente relacionada à maior síntese e retenção de ácidos graxos no hepatócito (LEMOINE et al., 2006; ARMAH et al., 2012; LEMOINE e INGILIZ, 2012).

Outro agravante nesse grupo é o uso de bebidas alcoólicas, sendo maior em pessoas infectadas quando comparadas a população em geral. Estudos recentes demonstram cerca de 33% dos pacientes HIV positivo admitiram fazer uso frequente bebidas alcoólicas, o que não prejudica só a adesão ao tratamento com a TARV, como também contribui com maior hepatotoxicidade e conseqüentemente, maior morbimortalidade nesse grupo (KRAEMER et al., 2006; BRAITHWAITE et al., 2007; HENDERSHOT et al., 2009, SHERMAN et al., 2014). No prontuário clínico de 50% dos pacientes incluídos nesse estudo havia o relato de ingestão frequente de bebidas alcoólicas.

Quanto ao predomínio do padrão macrovesicular e a distribuição topográfica da esteatose na área 1, não foram encontrados relatos na literatura justificando diretamente a relação desses achados com a infecção pelo HIV. Os dados sobre a prevalência e os preditores da esteatose hepática em pacientes monoinfectados pelo HIV são limitados, uma vez que a maioria dos estudos existentes se concentra em pacientes com coinfeção HIV/HCV (LOMBARDI et al., 2016).

A esteatose macrovesicular é tipicamente associada à um distúrbio de longa duração do metabolismo hepático dos lipídios, sendo a alteração histológica mais comum e associada

frequentemente as hepatites alcoólicas, levando ao desenvolvimento de fibrose e cirrose (BACON et al., 1994, MINCIS e MINCIS, 2006). Portanto, acreditamos que a reação inflamatória causada pela ação viral, bem como o uso frequente de álcool tenha contribuído com o predomínio do padrão macrovesicular e em grau mais avançado, sendo esse justificado pela presença de vacúolos opticamente vazios ao redor do espaço porta na área 1 hepática.

A fibrose hepática, outra alteração hepática comum em pacientes HIV positivo, também está relacionada com a ação direta do vírus, assim como a própria esteatose contribuindo para o aumento de fibras colágenas na matriz extracelular hepática (AFDHAL e NUNES, 2004; INGLIZ et al., 2009; STABINSKI et al., 2011; LEMOINE, SERFATY e CAPEAU, 2012; LI VECCHI et al., 2012). Um estudo recente revelou que 14,3% dos pacientes mono infectados pelo HIV desenvolveram fibrose hepática e 5,2% desenvolveram cirrose na ausência de outras comorbidades virais e consumo de álcool (LUI et al., 2016). Esses dados confirmam a participação direta do vírus na progressão para a fibrose hepática.

O mecanismo pelo qual o vírus pode levar ao aumento de fibras colágenas como encontrado nesse estudo envolve a capacidade que o HIV tem de infectar as células estreladas. Essas células funcionam como mediadores centrais na fibrose hepática, sendo responsável por produzir colágeno tipo IV. Porém, quando infectadas mudam seu fenótipo e tornam-se altamente proliferativas, contráteis e fibrogênicas, produzindo predominantemente colágeno tipo I, característico do fígado cirrótico (BRUNO et al., 2010; TUYAMA et al., 2010). Nesse estudo, o colágeno predominantemente encontrado nas lâminas coradas por PS foi o tipo I, confirmando o achado da fibrose.

A infecção pelo HIV das células estreladas induz a secreção da proteína quimioatrativa de monócitos 1 (MCP-1), uma potente citocina pró-inflamatória que atrai monócitos e linfócitos, contribuindo com a inflamação local e conseqüentemente, com a evolução da fibrose. Além disso, a proteína gp10 do envelope viral pode induzir a apoptose dos hepatócitos e promover ativação direta das células estreladas hepáticas (VLAHAKIS et al., 2003; BRUNO et al., 2010).

É sabido que a TARV retarda a progressão da doença e diminui a taxa de mortalidade associada ao HIV (PALELLA et al. 1998; BRASIL, 2018). No entanto, seu uso é controverso pois praticamente todas as medicações são capazes de causar doenças metabólicas e mitocondriais, agravando a esteatose e a fibrose hepática, principalmente quando já existem outras lesões hepáticas associadas como esteatohepatites alcoólicas e doenças metabólicas (BICA et al., 2001; WIT, 2002; SULKOWSKI, 2003; COOPER, 2007).

Os inibidores da transcriptase reversa, por exemplo, contribuem com a intensificação da esteatose hepática por interferirem no metabolismo mitocondrial através da oxidação de ácidos graxos e prejuízo da cadeia respiratória, interferindo, conseqüentemente, no processo de metabolização lipídica. Além disso, esses medicamentos estão associados ao início da resistência insulínica e a produção de espécies reativas de oxigênio, resultando em um estresse oxidativo que pode levar os hepatócitos à morte, acentuando as complicações hepáticas (GILLS et al., 2007; NUNEZ, 2010; APOSTOLOVA et al., 2013; ESCALANTE et al., 2013; CAO e KAUFMAN, 2014).

Em relação à fibrose hepática, a TARV tem efeito hepatotóxico contribuindo para tal achado, principalmente as medicações mais antigas como os desoxi-nucleótídeos (didanosina e estavudina) que cursam com lesão mitocondrial e estresse oxidativo, não sendo por esse motivo atualmente recomendada. Com a introdução de novas drogas no mercado, a toxicidade aguda associada aos agentes antirretrovirais diminuiu (VISPO et al., 2010; SCHIANO et al., 2011; VAN WELZEN, MUDRIKOVA e EL IDRISSE, 2019).

Apesar da maioria dos antirretrovirais possuírem efeito hepatotóxico, nem todas as pessoas infectadas pelo HIV que fazem uso das medicações apresentam complicações hepáticas devido ao tratamento. Alguns trabalhos relatam que os danos hepáticos da TARV são acentuados quando estão associados a condições pré-existentes, incluindo esteatohepatite alcoólica, coinfeções e síndromes metabólicas (BENHAMOU et al., 1999; SULKOWSKI et al., 2000). Nesse estudo, os pacientes eram mono infectados pelo HIV e não apresentavam coinfeções, esteatohepatite ou cirrose alcoólica. Portanto, mesmo o uso irregular da TARV promoveu efeitos benéficos aos pacientes, amenizando o acúmulo de gordura nos hepatócitos e a formação de colágeno tipo I.

O colágeno III é abundante no estroma hepático, e embora tenha sido observado um aumento significativo em pacientes com HIV, não foi encontrado na literatura justificativa para elevação nesses pacientes. Por ser sintetizado por fibroblastos, acreditamos que o vírus seja capaz de interferir na sua síntese pelo mesmo mecanismo que contribuiu com o aumento das fibras colágenas, ou seja, através do estímulo para liberação de citocinas pró-inflamatórias.

As células de Kupffer também são alvos do HIV, embora o mecanismo pelo qual o vírus afeta essas células ainda não está bem compreendido. Quando infectadas, contribuem com a progressão da esteatose e a da fibrose. Na esteatose o acúmulo de gordura em excesso resulta em estresse oxidativo e lipotoxicidade, desencadeando disfunção mitocondrial e lesão de hepatócitos através do intenso estímulo à resposta inflamatória, com o recrutamento de

células Kupffer. Essas células são capazes de incorporar lipoproteínas ricas em colesterol através de um receptor específico, podendo, portanto, ter participação na patogênese da esteatose (BIEGHS et al., 2010).

Já em relação à fibrose, quando ativadas essas células produzem citocinas inflamatórias e pró-fibrogênicas, como TNF- α e TGF- β , que por sua vez, agem sobre as células estreladas, principais fontes de fibrose no fígado contribuindo com a lesão hepática (FRIEDMAN, 2008; BALAGOPAL et al., 2009; TSUCHIDA e FRIEDMAN, 2017). Esses achados justificariam a maior porcentagem de esteatose e fibrose encontrados nos pacientes com Aids desse estudo, pois as células de Kupffer podem ter participação direta nesses resultados. No entanto, os pacientes com Aids apresentaram menor densidade dessas células, o que acreditamos ser devido a progressão da doença, uma vez que as células infectadas com o passar do tempo sofrem apoptose.

As enzimas hepáticas, AST e ALT, frequentemente estão alteradas em pacientes HIV positivo e seu aumento pode estar relacionado à coinfeções, uso frequente de álcool, uso de drogas ilícitas, esteatose hepática e a própria TARV, sendo que geralmente esses aumentos são bem expressivos (SULKOWSKI et al., 2002; CLARK BRANCATI e DIEHL, 2003; IOANNOU, BOYKO e LEE, 2006; SANCHEZ-CONDE et al., 2006; BUTT, 2012). Nesse estudo, os valores das enzimas hepáticas estavam levemente aumentados, porém os resultados não foram significativos. Isso demonstra que a infecção pelo HIV não foi capaz de causar grandes repercussões nos valores de AST e ALT, uma vez que os pacientes analisados eram monoinfectado pelo HIV.

O único dado laboratorial significativo foi o aumento da bilirrubina indireta no grupo com Aids. Esse achado pode ser justificado pelas alterações hematológicas e pela falha na conjugação hepática devido ao comprometimento hepático nesses pacientes, uma vez que a infecção viral causa lesão hepática e interfere na conjugação da bilirrubina (KORENBLAT e BERK, 2005), embora os valores tenham permanecido dentro da normalidade. Dessa forma, concluímos que as modificações hepáticas causadas pela ação viral não foram suficientes para causar repercussões clínicas, a fim de alterar os valores da bilirrubina além da faixa de normalidade.

A literatura relata que um dos efeitos colaterais da TARV é a hiperbilirrubinemia devido a sua ação hepatotóxica, interferindo no metabolismo da bilirrubina (POLES e DIETERICH, 2000; KORENBLAT e BERK, 2005). No entanto, nesse estudo, apesar de ter ocorrido um aumento da bilirrubina indireta em pacientes que fizeram uso da TARV, as

alterações não foram capazes de causar mudanças importantes nos níveis, permanecendo os valores dentro dos padrões de normalidade.

As alterações hematológicas também são comuns em pacientes com HIV e geralmente tem causa multifatorial, incluindo infecções oportunistas, infiltração medular por neoplasias e mielotoxicidade por ação de fármacos, com destaque para os inibidores de transcriptase reversa (OLIVEIRA; OLIVEIRA; SOUZA, 2011; BRASIL, 2013; REDIG e BERLINER, 2013). Os pacientes com Aids apresentaram redução do número de plaquetas, porém os valores estavam dentro da normalidade. Os estudos apontam que a plaquetopenia é a segunda alteração hematológica mais frequente nesse grupo populacional e com causa não totalmente esclarecida (CARVALHO e HAMER, 2017). Uma das explicações para sua alta ocorrência baseia-se na destruição plaquetária no sangue periférico ocasionada por anticorpos antiplaquetários, complexos imunes circulantes, hiperesplenismo ou relacionada à ação direta do vírus na linhagem megariocítica, afetando a função e maturação dessas células e, conseqüentemente, contribuindo para a queda no número das plaquetas (PINTO; BARROS; COSTA, 2008; NASCIMENTO e TANAKA, 2012; FAN et al., 2015).

Nesse estudo, os pacientes que fizeram uso da TARV apresentaram número elevado de plaquetas quando comparado ao grupo que não fez uso, porém dentro do padrão considerado normal. É comum em pacientes que faz uso de antirretrovirais uma plaquetopenia, pois a medicação é capaz de interferir na produção e maturação dessas células na medula óssea (FAN et al., 2015; CARVALHO e HAMER, 2016). Nesse estudo, a TARV não foi capaz de provocar alterações importantes.

A importância desse estudo foi caracterizar as alterações hepáticas de pacientes autopsiados com a Aids. Concluímos que o HIV é capaz de interferir nos componentes estruturais do órgão, contribuindo com a esteatose e fibrose hepática, no entanto, a TARV foi capaz de amenizar ambos os processos.

CONCLUSÃO

Conclui-se que o fígado de pacientes com Aids sofre alterações estruturais e funcionais decorrentes da infecção viral e da terapia antirretroviral. Dessa forma:

- Somente a quantidade da esteatose hepática mostra uma relação direta com a infecção viral. O predomínio do padrão macrovesicular e a distribuição topográfica da esteatose na área 1 são parâmetros não influenciados pelo HIV. No entanto a TARV mostrou-se capaz de amenizar a doença hepática gordurosa não alcoólica;
- O aumento do colágeno tipo I e III mostra-se relacionado à infecção viral e pode ser intensificado pela esteatose hepática. A TARV também foi benéfica na redução dessas fibras;
- A redução da densidade das células de Kupffer, apesar de não significativa, pode estar relacionada à cronicidade da doença com a instalação da síndrome, sendo que a TARV não mostrou ter influência nesse achado;
- As alterações das enzimas AST e ALT não mostraram relação com a ação viral e nem com o uso da TARV;
- A Aids causa uma diminuição de bilirrubina indireta enquanto a TARV eleva esses níveis. No entanto, tais alterações não cursam com repercussões clínicas importantes, já que os parâmetros se modificaram dentro do padrão de normalidade.

Pesquisas complementares são importantes para compreensão das alterações hepáticas em pacientes com Aids, uma vez que existem ainda poucos relatos na literatura que trabalham com material de autópsia e, principalmente, com indivíduos monoinfectados pelo HIV.

REFERÊNCIAS

- AFDHAL, N.H., NUNES, D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. **Am J Gastroenterol**, v, 99, n.6, p.1160-1117, 2004.
- AKINBAMI, A., OSHINAIKE, O., ADEYEMO, T. Hematologic abnormalities in treatment-naïve HIV patients. *Infect Dis: Res Treat*, v. 3, p.45–49, 2010.
- ALVES, L. A. G. B., SILVEIRA, M.F., PINHEIRO, C.A.T., et al. Prevalência de alterações hematológicas em mulheres com HIV/Aids assistidas em serviço especializado: relato de série de casos. **Revista da AMRIGS**, v. 55, n. 4, p.324-326, 2011.
- APOSTOLOVA, N., GOMEZ-SUCERQUIA, L.J., ALEGRE, F., et al. ER stress in human hepatic cells treated with efavirenz: mitochondria again. **J Hepatol**, v.59, p.780–789, 2013.
- ARAÚJO, T.M., MONTEIRO, C.F.S., MESQUITA, G.V., et al. Fatores de risco para infecção por HIV em Adolescentes. **Rev. Enferm. UERJ**, v.20, n.2, p. 242- 247, 2012.
- ARMAH, K.A., MCGINNIS, K., BAKER, J., et al. HIV status, burden of comorbid disease, and biomarkers of inflammation, altered coagulation, and monocyte activation. **Clin Infect Dis**, v.55, n.1, p.126–36, 2012.
- BACON, B.R., FARAHVASH, M.J., JANNEY, C.G., NEUSSCHWANDERTETRI, B.A. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. **Gastroenterology**, v.107, n.4, p. 1103-9, 1994.
- BANI-SADR, F., CARRAT, F., BEDOSSA, P., et al. Hepatic steatosis in HIV-HCV coinfecting patients: analysis of risk factors. **AIDS**, v. 20, n.4, p. 525–531, 2006.
- BANSI, L., GAZZARD, B., POST, F., et al. Biomarkers to monitor safety in people on art and risk of mortality. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v.60, n.1, p.51–58, 2012.
- BALAGOPAL, A.; RAY, SC., DE OCA, R.M. et al. Kupffer Cells are depleted with Immunodeficiency and partially recovered with antiretroviral Immune reconstitution. **AIDS**, v.23, n.18, p.2397-23404, 2009.
- BALZARINI, J. Current status of the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors of 10 human immunodeficiency virus type 1. **Curr Top Med Ches**, v.4, n.9 p.921-11, 2004.
- BEHLER, C., SHADE, S., GREGORY, K., et al. Anemia and HIV in the antiretroviral era: potential significance of testosterone. *AIDS Res Hum Retrovir*, v. 21, n.3, p.200–206, 2005.
- BONACINI, M. Hepatobiliary complications in patients with human immunodeficiency virus infection. **Am J Med**, v. 92, n.2, p.404-411, 1992.
- BORGHI, V.; PUOTI, M.; MUSSINI, C., et al. HIV coinfection and antiretroviral therapy enhances liver steatosis in patients with hepatitis C, but only in those infected by HCV genotype other than 3. **Antivir Ther**, v.13, n.8, p.1057–1065, 2008.
- BOWERMAM, B., BROW, P.O., BISHOP, J.M., VARMUS, H.E. A nucleoprotein complex mediates the integration of retroviral DNA. **Genes Dev**, v.3, n.4, p. 469-478, 1989.

BICA, I., McGOVERN, M., DHAR R., et al. Increasing Mortality Due to End-Stage Liver Disease in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. **CID**, v.32, n.3, 492 -497, 2001.

BIEGHS, V., WOUTERS, K., VAN GORP, P.J., et al. Role of scavenger receptor and CD36 in diet-induced nonalcoholic steatohepatitis in hyperlipidemic mice, **Gastroenterology**, v.138, n.7, p.2477-2486, 2010.

BRAITHWAITE, R.S., CONIGLIARO, J., ROBERTS, M.S., et al. Estimating the impact of alcohol consumption on survival for HIV+ individuals. **AIDS Care**, v.19, n.4, p.459-66, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de adesão ao tratamento para pessoas vivendo com HIV e AIDS. Brasília-DF: MS; 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Boletim epidemiológico AIDS-DST**. Ano II, Brasília-DF, 2013a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Adultos Vivendo com HIV/AIDS. Brasília, 2013b.

BRASIL. Portal da Saúde. Aids. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/links-de-interesse/286-aids/9053-o-que-e-hiv>. Acesso em 11 de outubro de 2017e.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em adultos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília-2013. Atualizado em 2015. Disponível em http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/protocolofinal_317_2015_pdf_31327.pdf. Acesso em: 25 de julho de 2017f.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Boletim epidemiológico HIV/AIDS**. Ano III, Brasília-DF, 2016g.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do Hiv/Aids e das Hepatites Virais. Portal sobre aids, infecções sexualmente transmissíveis e hepatites virais. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/noticia/hiv-foi-descoberto-em-1984>>. 2017h.

BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2018>. Acesso em: 12 de dezembro de 2018i.

BRASIL. Ministério da Saúde. IMC em adultos. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/component/content/article/804-imc/40509-imc-em-adultos>>. Acesso em: 1 de março de 2018j.

BRITO, A., RIGATO, P. O., ALMEIDA, A. Chemokine receptors expression on T cells and 20 response to HAART among chronic HIV-1-infected subjects. **Current HIV Research**, v.6, n.6, p.539-43, 2008.

BRUNO, R., GALASTRI, S., SACCHI, P., et al. The HIV envelope protein GP120 modulates the biology of human hepatic stellate cells: a link between HIV infection and liver fibrogenesis. **Gut**, v. 59, n.4, p. 513-520, 2010.

BRUNT, E.M., JANNEY, C.G., DI BISCEGLIE, A.M., et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging yhe histological lesions. *Am. J. Gastroenterol*, v.94, n.9, p.2467-2474, 1999.

BUTT, A. Epidemiology of Liver Disease in Human Immunodeficiency Virus-Infected Persons, 2012. Disponível em: < <http://www.springer.com/cda/content/document/cda/downloadaddocument/9781441917119-c1.pdf?SGWID=0-0-45-1260039-p174243173>>. Acesso em: 2 de mar. 2019.

CARVALHO, R. C., HAMER, E. R. Perfil de alterações no hemograma de pacientes HIV+. **RBAC**, v. 49, n.1, p. 57-64, 2017.

CAO, S.S., KAUFMAN, R.J. Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in cell fate decision and human disease. **Antioxid Redox Signal**, v.21, p. 396–413, 2014.

CAO, Y.; DIETERICH, D.; THOMAS, P. A.; HUANG, Y.; MIRABLE, M.; HO, D. D. Identification and quantification of HIV in the liver of patients with AIDS. **AIDS**, v.6, n.1, p.65-70, 1992.

CAPPELL, M. S. Hepatobiliary manifestations of the acquired immune deficiency syndrome. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 86, n.1, p.1–15, 1991.

CENTER FOR DISEASE CONTROL (CDC). Deaths among persons with AIDS through. HIV/AIDS. **Surveillance Supplemental Report**, v.8, n.1, 2002.

COOPER, D.A.; GOLD, J.; MACLEAN, P.; DONOVAN, B.; FINLAYSON, R.; BARNES, T.G., et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. **Lancet**, v.1, n.8428, p.537-540, 1985.

CÔTÉ, H., BRUMME, Z. L., CRAIB, K.J. et al.Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIVinfected patients. **The New England Journal of Medicine**, v. 346, n. 11, p. 811–820, 2002.

CLARK, J.M., BRANCATI, F.L., DIEHL, A.M. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. **Am J Gastroenterol**, v.98, n.5, p. 960–7, 2003.

CRUM-CIANFLONE, N.; WEEKES, J., BAVARO, M. Syphilitic hepatitis among HIV-infected patients. **Int J STD AIDS**, v.20, n.4, p.278-84, 2009.

DALLA PIAZZA, M., AMOROSA, V.K., LOCALIO, R., et al. Prevalence and risk factors for significant liver fibrosis among HIV-monoinfected patients. **BMC Infect Dis**, v.10, p.116, 2010.

DAMINELLI, E.N., TRITINGER, A., SPADA, C. Alterações hematológicas em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana submetidos à terapia antirretroviral com e sem inibidor de protease. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v. 32, n.1, p.10-15,2010.

DIAZ, A.; GARCÍA, F.; MOZOS, A.; CABALLERO, M.; LÉON, A.; MARTINEZ, A.; GIL, C.; PLANA, M.; GALLART, T.; GATELL, J. M.; ALÓS, L. Lymphoid tissue collagen deposition in HIV-47 infected patients correlates with the imbalance between matrix metalloproteinases and their inhibitors. **J Infect Dis**, v.203, n.6, p.810-3, 2011.

DIKSHIT, B., WANCHU, A., SACHDEVA, K. R., et al. Profile of hematological abnormalities of Indian HIV infected individuals. **BMC Blood Disorders**, v.9, n.5, p. 5, 2009

DUFOUR DR, LOTT JA, NOLTE FS, GRETCH DR, KOFF RS, SEEFF LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. **Clinical Chemistry**, v.46, n.12, p.2027-2049, 2000.

ESCALANTE, A.M., MCGRATH, R.T., KAROLAK, M.R., et al. Preventing the autophagic survival response by inhibition of calpain enhances the cytotoxic activity of bortezomib in vitro and in vivo. **Cancer Chemother Pharmacol**, v.71, n.6, p.1567–1576, 2013.

FAGUNDES, V. H. V.; OLIVEIRA, J. H. T.; VIEIRA, S.; JÚNIOR, M. S.; PUPULIN, A. R. T. Infecções Oportunistas em indivíduos com infecção pelo HIV e relação com uso de terapia antirretroviral. **Acta Scientiarum Health Sciences**, v.32, n.2, p.141-5, 2010.

FAN, H.W., GUO, F.P., LI, Y.J., et al. Prevalence of thrombocytopenia among Chinese adult antiretroviral-naïve HIV-positive patients. **Chin Med J**, v.128, n.4, p.459-64, 2015.

FENTON, M., SILVERMAN, E. **Terapia nutricional para a doença do vírus da imunodeficiência humana**. In: Mahan L, Escott-Stump S, organizadores. Krause – alimentos, nutrição & dietoterapia. 11a Ed. São Paulo: Roca; 2005. p. 980-1010.

FRANKEL, A. D.; YOUNG, J. A. HIV-1: fifteen proteins and RNA. **Annu Rev Biochem**, v. 67, p.1-25, 1998.

FRIEDMAN, S. L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. **Gastroenterology**, v. 134, n.6, p. 134:1655–69, 2008.

GALVAN, F. H.; BING, E. G.; FLEISHMAN, J. A. *et al.* The prevalence of alcohol consumption and heavy drinking among people with in the United States: results from HIV Cost and Services Utilization Study. **J.Stud. Alcohol**, v.63, p.179-186, 2002.

GARCIA-ORDONEZ M. A.; COLMENERO, J. D.; JIMENEZ-ONATE, F.; MARTOS, F.; MARTINEZ, J.; JUAREZ, C. Diagnostic usefulness of percutaneous liver biopsy in HIV-infected patients with fever of unknown origin. **Journal of Infection**, v.38, n.2, p.94-98, 1999.

GILL, A.C.M., LORENZETTI, R., MENDES, G.B., et al. Hepatotoxicity in HIV-infected children and adolescents on antiretroviral therapy. **São Paulo Med J**. v.1325, n.4, p.205-209, 2007.

GRANGEIRO, A.; ESCUDER, M. M. L.; CASTILHO, E. A. A epidemia de AIDS no Brasil e as desigualdades regionais e de oferta de serviço. **Cad. Saúde Pública**, v. 26, n.12, p. 2355-67, 2010.

GOTO, T.; NAKAI, M.; IKUTA K. The life-cycle of human immunodeficiency virus type 1. *Micron*. v.29, n.2-3, p. 123-138, 1998.

GOODNOUGH, L. T. Risks of Blood Transfusion. **Anesthesiology Clinics of North America**, v. 23, n.2, p. 241-252, 2005.

GUARALDI, G.; SQUILLACE, N.; STENTARELLI, C. *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients referred to a metabolic clinic: prevalence, characteristics, and predictors. **Clin.Infect.Dis**, v.7, n.2, p. 250-7, 2009.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Tratado de fisiologia médica. 11^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006.

HAMMER e MCPHEE. Fisiopatologia da Doença: Uma introdução á medicina clínica. 7^oed. Porto Alegre. AMGH Editora Ltda. p.385-401, 2014.

HASEGAWA, A., LIU, H., LING, B., et al. The level of monocyte turnover predicts disease progression in the macaque model of AIDS. *Blood*, v.114, n.14, p.2917-2925, 2009.

HARDONK, M.; DIJKHUIS, F. W. J.; HULSTAERT, C.; KOUDSTAAL, J. Heterogeneity of rat liver and spleen macrophages in gadolinium chloride-induced elimination and repopulation. **J.Leukoc. Biol**, v.52, n.3, p.296-302, 1992.

HENDERSHOT, C.S., STONER, S.A., PANTALONE, D.W., SIMONI, J.M. Alcohol use and antiretroviral adherence: review and meta-analysis. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v.52, n.2, p.180-202, 2009.

HONG, F.; TUYAMA, A.; LEE, T. F. et al. Hepatic stellate cells express functional CXCR4: role in stromal cell-derived factor-1alpha-mediated stellate cell activation. **Hepatology**, v.49, n.6, p.2055– 67, 2009.

INGILIZ, P.; VALANTIN, M.A.; DUVIVIER, C. et al. Liver damage underlying unexplained transaminase elevation in human immunodeficiency virus-1 mono-infected patients on antiretroviral therapy. **Hepatology**, v.49, n.2, p.436–42, 2009.

IOANNOU, G.N., BOYKO, E.J., LEE, S.P. The prevalence and predictors of elevated serum aminotransferase activity in the United States in 1999–2002. **Am J Gastroenterol**, v.101, n.1. p.76–82, 2006.

JACOTOT, E., RAVAGNAN, L., LOEFFLER M., et al. The HIV-1 viral protein R induces apoptosis via a direct effect on the mitochondrial permeability transition pore. *Journal of Experimental Medicine*, v. 191, n. 1, p. 33–45, 2000.

JAESCHKE, H. Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury: present concepts. **J. Gastroenterol. Hepatol**, v. 26, n.1, p. 173–179, 2011.

- JANOFF EN, SMITH PD. Emerging concepts in gastrointestinal aspects of HIV-1 pathogenesis and management. *Gastroenterology*, v. 120, n.3, p. 607-21, 2001.
- JUNQUEIRA, L.C.U; CARNEIRO, J. *Histologia Básica. Textos e Atlas*. 12 ed. Editora: Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, p. 319-332, 2013.
- KIM, W.R., FLAMM, S.L., DI BISCEGLIE, A.M., BODENHEIMER, H.C. Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) as an indicator of health and disease. *Hepatology*. v.47, n.4, p.1363–70, 2008.
- KORENBLAT, K.M.; BERK, P. D. Hyperbilirubinemia in the setting of antiviral therapy. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**. v.3, n.4, p.303-310, 2005.
- KONTORINIS N, DIETERICH D. Hepatotoxicity of antiretroviral therapy. **AIDS Rev**. v.5, n.1, p.36-43, 2003.
- KOVARI, H., LEDERGERBER, B., PETER, U., et al. Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: a nested case-control study. **Clin Infect Dis**, v. 49, n.4, p.626–35, 2009.
- KOVARI, H.; LEDERGERBER, B.; BATTEGAY M., et al. Incidence and risk factors for chronic elevation of alanine aminotransferase levels in HIV-infected persons without hepatitis B or C virus co-infection. *Clin Infect Dis*, v.50, n.4, p.502-511, 2010.
- KRAEMER, K.L., MCGINNIS, K.A., SKANDERSON, M., et al. Alcohol problems and health care services use in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and HIV-uninfected veterans. *Med Care*, v.8, n.2, p. 44–51, 2006.
- KUMAR, S., JIN, M., ANDE, A., et al. Alcohol consumption effect on antiretroviral therapy and HIV-1 pathogenesis: role of cytochrome P450 isozymes. **Expert Opin Drug Metab Toxicol**, v. 8, n.11, p.1363–1375, 2012.
- LEITE, O.H.M. Alterações hematológicas associadas à infecção pelo HIV, ainda um problema? **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v.32, n.1, p.3-4, 2010.
- LEMOINE, M., BARBU, V., GIRARD, P.M., et al. A expressão hepática alterada de SREBP-1e PPAR γ está associada à lesão hepática em pacientes infectados com HIV e lipodistróficos resistentes ao HIV. *Auxilia*, v.20, n.3, p. 387-95, 2006.
- LEMOINE, M., INGILIZ P. Liver injury in HIV monoinfected patients: should we turn a blind eye to it? **Clin Res Hepatol Gastroenterol**, v.36, n.5, p.441-447, 2012.
- LEMOINE, M.; SERFATY, L.; CAPEAU, J. From nonalcoholic fatty liver to nonalcoholic steatohepatitis and cirrhosis in HIV infected patients: diagnosis and management. **Curr Opin Infect Dis**, v. 25, n.1, p.10–16, 2012.
- LEWDEN, C., MAY, T., ROSENTHAL, E., et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: the “Mortalite 2000 and 2005” surveys (ANRS EN19 and Mortavic). **J Acquir Immune Defic Syndr**, v.48, n.5, 2008; p.590–598, 2008.

LOMBARDI, R., SAMBATAKOU, H., MARIOLIS, I., et al. Prevalence and predictors of liver steatosis in unselected patients with HIV mono-infection. **Digestive and Liver Disease**, v.48, p.1471-1477, 2016.

LOOMBA R. Serum γ -glutamyltranspeptidase predicts all-cause, cardiovascular and liver mortality in older adults. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, v.3, n.1, p.4-11, 2013.

LI VECCHI, V., SORESI, M., GIANNITRAPANI, L., et al. Prospective evaluation of hepatic steatosis in HIV-infected patients with or without hepatitis C virus co-infection. **International Journal of Infectious Diseases**, v.16, p.397-402, 2012.

LUI, G., WONG, V.W.S., WONG, G.L.H., et al. Liver fibrosis and fatty liver in Asian HIV-infected patients. *Aliment Pharmacol Ther*, v.44, p.411-421 2016.

MANAVI, K. A review on infection with human immunodeficiency virus. **Best practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology**, v.20, n.6, p. 923-940, 2006.

MANUAL DE EXAMES LABORATÓRIO SABIN. 2ª edição. Disponível em: <<https://www.passeidireto.com/arquivo/21818458/manual-exames-laboratorio-sabin>>. Acesso em 29 de junho de 2018.

MARCELIN, A. G., CECCHERINI-SILBERSTEIN, F., PERNO, C. F., CALVEZ, V. Resistance to novel drug classes. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 4, n.6, p. 531-537, 2009.

MARTINS, E.B.G. Fígado e o sistema imunológico. In “Doenças do fígado e vias biliares”. Gayotto e Alves. 1a. edição. São Paulo: Savvier; 2001. p. 93-101.

MARTÍN-CARBONERO L.; SORIANO V.; VALENCIA E.; GARCÍA-SAMANIEGO J.; LÓPEZ M.; GONZÁLEZ-LAHOZ J. Increasing impact of chronic viral hepatitis on hospital admissions and mortality among HIV-infected patients. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v.17, n. 16, p.1467-1471, 2001.

MARX P.A.; MUNN R.J.; JOY K.J. Computer emulation of thin section electron microscopy predicts an envelope-associated icosahedral capsid for human immunodeficiency virus. *Lab Invest*. v.58, n.1, p.112-118, 1988.

MERAVIGLIA, P.; SCHIAVIVI, M.; CASTAGNA, A., et al. Lopinavir/ritonavir treatment in HIV antiretroviral-experienced patients: evaluation of risk factors for liver enzyme elevation. **HIV Med**, v.5, n.5, p.334–343, 2004.

MINCIS, M., MINCIS, R. Esteatose e esteato-hepatite não alcoólicas. Moreira Jr Editora. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=3467>.

MORSE, C.G., MCLAUGHLIN, M., MATTHEWS, L., et al. Nonalcoholic 44 *Infect Dis Ther* (2019) 8:33–50 steatohepatitis and hepatic fibrosis in HIV-1- monoinfected adults with elevated aminotransferase levels on antiretroviral therapy. **Clin Infect Dis**, v.60, n.10, p.1569–78, 2015.

MONTESSORI, V.; PRESS, N.; HARRIS, M.; et al. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ* 2004;170(2):229-38.

NASCIMENTO, F.G., TANAKA, P.Y. Thrombocytopenia in HIV-Infected Patients. **Indian J Hematol Blood Transfus**, v.28, n.2, p.109-1, 2012.

NUNEZ M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. **Hepatology**, v.52, n.3, p. 1143-1455, 2010.

OCKENGA, J., GRIMBLE, R., JONKERS-SCHUITEMA. C., et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Wasting in HIV and other chronic infectious diseases. **Clin Nutr**. v.25, n.2, p.319-29, 2006.

PALELLA, F.J Jr.; BAKER, R. K.; MOOMARN, A.C., et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, v.43, n.1, p.27-34, 2006.

PIERI, R. E.; LAURENTI F. M. HIV/AIDS: perfil epidemiológico de adultos internados em 35 hospitais universitários. **Ciência, Cuidado e Saúde**, v.11, p.144-52, 2012.

PORTELLI, MS.; TENNI, B., KOUNNAVONG, S., CHANTHIVILAY, P. Barriers to and facilitators of adherence to antiretroviral therapy among people living with HIV in Lao PDR: A quantitative study. *Asia-Pacific Journal Of Public Health*, v.27, n.2, p.88, 2012.

POLEJACK, L.; SEIDL, E. M. F. Monitoramento e avaliação da adesão ao tratamento antirretroviral para HIV/AIDS: desafios e possibilidades. **Ciência Saúde Coletiva**, v.15, n. 10, p.1201-08, 2010.

POL, S., LEBRAY., VALLET-PICHARD, A. "HIV infection and hepatic enzyme abnormalities: intricacies of the pathogenic mechanisms. **Clinical Infectious Diseases**, v. 38, n.2, p.65-72, 2004.

POLSKY, B., KOTLE, R D., STEINHART C. HIV-associated wasting in the HAART era: guidelines for assessment, diagnosis, and treatment. **AIDS Patient Care STDS**, v.15, p.411-423, 2001.

PINTO, C., BARROS, C., COSTA, E. Índices plaquetários em doentes infectados com o vírus da imunodeficiência humana e com trombocitopenia. **Associação Brasileira de Odontologia** v. 34, p. 21-25, 2008.

PRATT, D.S.; KAPLAN, M. M. **Evaluation of Liver Function**. In: Kasper DL, Braunwald, Fauci AS, Jameson JL, Hauser SL, Longo DL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, ed 16, McGraw-Hill, 2005; Chap.283: 1813-17.

RAFFANTI, S.; HAAS, D. W. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11ª ed. McGraw-Hill. p.1671 , 2006.

REDIG, A.J., BERLINER, N. Pathogenesis and clinical implications of HIV related anemia in 2013. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**. v.2013, p. 377-81, 2013.

RICHMAN, D.D. *Ann. Rev. Med.*, v. 42, n. p. 69- 90, 1991.

ROCKSTROH, J.; TEPPLER, H.; ZHAO, J. et al. Safety and efficacy of raltegravir in patients with HIV-1 and hepatitis B and/or C virus coinfection. **HIV Med**, v. 13, n.2, p.127-31, 2012.

ROSALKI, S. B. Gamma-glutamyl transpeptidase. **Adv Clin Chem**, v.17, p. 53-107, 1975.

RYAN, P.; BLANCO, F.; GARCIA-GASCO P. et al. Predictors of severe hepatic steatosis using abdominal ultrasound in HIV-infected patients. **HIV Med**, v.10, n.1, p.53–59, 2009.

SABIN, C.A. Pitfalls of assessing hepatotoxicity in trials and observational cohorts. *Clin Infect Dis*, v. 38, n. 2, p.56–64, 2004.

SANCHEZ-CONDE, M., BERENGUER, J., MIRALLES, P., et al. Liver biopsy findings for HIV-infected patients with chronic hepatitis C and persistently normal levels of alanine aminotransferase. **Clin Infect Dis**. v.43, n.5, p. 640–644, 2006.

SIRILUCK, A.; THAVORNPITAK, Y. Burden of human immunodeficiency virus (HIV) 25 infection in hospitalized Thai adults: an analysis of data from the National Health Insurance 26 System 2010. **J Med Assoc Thai**, v.95, n.7, p.143-8, 2012.

SCHIANO, T.D., URIEL, A., DIETERICH, D.T., et al. The development of hepatoportal sclerosis and portal hypertension due to didanosine use in HIV. **Virchows Arch**, v.458, n.2, p.231–235, 2011.

SHERMAN, K.E., THOMAS, D., CHUNG, R.T. Human immunodeficiency virus and liver disease forum 2012. **Hepatology**. v.59, n.1, p.307–317, 2014.

SHERLOCK, S.; DOOLEY, J. Diseases of the liver and biliary system. **Gut**, v.52, n.4, p.615, 2003.

SIERRA, S.; KUPFER, B.; KAISER, R. Basics of the virology of HIV-1 and its replication. **J. Clin. Virol**, v. 34, n.4, p. 233-244, 2005.

STABINSKI, L., REYNOLDS, S.J., OCAMA ,P., et al. High prevalence of liver fibrosis associated with HIV infection: A cross-sectional study in rural Rakai, Uganda. **Antivir Ther**, v. 16, n.3, p. 405-411, 2011.

STERLING, R.K.; CONTOS, M.J.; STRAVITZ, R.T., et al. Steatohepatitis: Risk factors and impact on disease severity in HIV-HCV coinfection. **Hepatology**, v.47, n.4, p.1118–1127, 2008.

STERLING RK, SMITH PG, BRUNT EM. Hepatic steatosis in human immunodeficiency virus: a prospective study in patients without viral hepatitis, diabetes, or alcohol abuse. **J Clin Gastroenterol**, v.47, n.2, p.182–187, 2013.

SULKOWSKI, M.S., THOMAS, D.L., CHAISSON, R.E., et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. **JAMA**, v.283, n.1, p.74–80, 2000.

SULKOWSKI, M.S., THOMAS, D.L., MEHTA, S.H., et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology*, v.35, n.1, p.182–9, 2002.

SULKOWSKI, M. S. Hepatotoxicity associated with antirretroviral therapy containing HIV-1 protease inhibitors. **Semin Liver Dis**, v.23, n.2, p.183-194, 2003.

SULKOWSKI, M.S., MEHTA, S.H., CHAISSON, R.E., et al. Hepatotoxicity associated with protease inhibitorbased antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. **AIDS**, v.18, n.17, p.227-2284, 2004.

SVEGLIATI-BARONI, G. G.; DE MINICIS, S. HIV protein gp120 and chemokines receptor for liver fibrosis. *Gut*, v. 59, n.4, p. 428, 2010.

TSUCHIDA, T., FRIEDMAN, S.L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, v.14, n.7, p. 397-411, 2017.

TUYAMA, A.C.; HONG, F.; SAIMAN, Y. et al. Human immunodeficiency virus (HIV)-1 infects human hepatic stellate cells and promotes collagen I and monocyte chemoattractant protein-1 expression: implications for the pathogenesis of HIV/hepatitis C virus-induced liver fibrosis. **Hepatology**, v. 52, n.2, p.612–22, 2010.

UNAIDS. JOIN UNITED NATIONS PROGRAM ON HIV/AIDS. **Published jointly by UNAIDS and the World Health Organization**. 2016. Disponível em: <<http://www.unaids.org>>. Acesso em: 23 de junho de 2017a.

UNAIDS. JOIN UNITED NATIONS PROGRAM ON HIV/AIDS. **Published jointly by UNAIDS and the World Health Organization**. 2017. Disponível em < http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf >. Acesso em: 17 de dezembro de 2018b.

VANHEMS, P.; HIRSCHL, B.; PHILLIPS, A.N.; COOPER, D.A.; VIZZARD, J.; BRASSARD, J.; et al. Incubation time of acute human immunodeficiency virus (HIV) infection and duration of acute HIV infection are independent prognostic factors of progression to AIDS. **J Infect Dis**, v. 182, n.1, 2000; p. 334-337, 2000.

VAN WELZEN, B.J., MUDRIKOVA, T., EL IDRISSE, A. A review of non-alcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients: The next big thing?. *Infect Dis Ther*, v.8, p.33-50, 2019.

WILLIAMS A. *Quantitative Methods in Biology*. Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press 1977, p.233.

VENHOFF, N.; SETZER, B.; MELKAOUI, K.; WALKER, U.A. Mitochondrial toxicity of tenofovir, emtricitabine and abacavir alone and in combination with additional nucleoside reverse transcriptase inhibitors. **Antivir Ther**, v.12, n.7, p.1075–1085, 2007.

VLAHAKIS, S.R.; VILLASIS-KEEVER, A.; GOMES, T.S. et al. Apoptose induzida pelo vírus da imunodeficiência humana de hepatócitos humanos via CXCR4. **J Infect Dis**, v. 188, n.10, p.1455-1460, 2003.

VISPO, E., MENA, A., MAIDA, I., et al. Hepatic safety profile of raltegravir in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. **J Antimicrob Chemother**, v.65, n.3, p.543–547, 2010.

XU H-M.; CHEN, Y.; XU, J.; ZHOU Q. Drug-induced liver injury in hospitalized patients with notably elevated alanine aminotransferase. **World Journal of Gastroenterology**, v. 18, n.41, p. 5972–78, 2012.

ZAULI, G., CAPITANI, S. HIV-1-related mechanisms of suppression of CD34+ hematopoietic progenitors. **Pathobiology**, v. 64, n.1, p.53-58, 1996.

ZDANOWICZ, M. M. The Pharmacology of HIV Drug Resistance. **American Journal of Pharmaceutical Education**, v. 70 , n.5, p.1-9, 2006.

WEBER, R., SABIN, C.A., FRIIS-MOLLER, N., et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. **Arch Int Med**, v.166, n.15, p. 1632-1641, 2006

WIT, F.W., WEVERLING, G.J., WEEL, J., et al. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. **J Infect Dis**, v.186, n.1, p. 23–31, 2002.

ANEXOS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Análise das alterações hepáticas de pacientes autopsiados com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

Pesquisador: Camila Lourencini Cavellani

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 46251515.5.0000.5154

Instituição Proponente: Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.555.429

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|--------------------------------------|------------------------|-----------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_929812 E1.pdf | 16/02/2018 14:50:19 | | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | projeto.doc | 16/02/2018 14:47:17 | Camila Lourencini Cavellani | Aceito |
| Outros | memorando.doc | 16/02/2018 14:46:08 | Camila Lourencini Cavellani | Aceito |
| Folha de Rosto | folha de rosto Aline.pdf | 17/06/2015 13:07:44 | | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado