



Uso do score APRI na avaliação de doença hepática, após início de terapia antirretroviral, em pacientes portadores do HIV co-infectados com HCV versus mono-infectados por HIV

Evaluation of APRI score in liver disease following the introduction of antiretroviral therapy in HIV and HCV coinfecting versus HIV mono-infecting patients

Vicente Sperb Antonello^{1,2,3}, Cristiane Valle Tovo^{3,4}, Dimas Alexandre Kliemann¹, Breno Riegel Santos¹ e Vanice Ferrazza Zaltron⁵

RESUMO

Introdução: O impacto da terapia antirretroviral altamente ativa na progressão da fibrose hepática em pacientes co-infectados com HIV e hepatite C não está totalmente esclarecido. Marcadores não-invasivos de fibrose hepática podem ser considerados promissores no estadiamento e na monitorização da sua evolução. **Métodos:** Um total de 24 pacientes, divididos em dois grupos: 12 mono-infectados por HIV e 12 co-infectados com HIV e HCV foram acompanhados de julho de 2008 a agosto de 2009, desde o início de HAART, a cada três meses, com avaliação de dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais, assim como o cálculo do índice da relação aspartato aminotransferase sobre plaquetas. O objetivo deste estudo foi comparar a progressão de APRI, marcador não-invasivo de fibrose hepática, entre populações portadoras do vírus do HIV e co-infectados com HIV e HCV. **Resultados:** Os grupos estudados não mostraram diferenças quando avaliados idade, sexo, medida de CD4 e carga viral para HIV em todas as visitas, tipo de HAART e APRI antes do início de HAART. O grupo de pacientes co-infectados com HIV e HCV apresentava APRI significativamente maior que o grupo de mono-infectados por HIV no terceiro ($0,57 \pm 0,31 \times 0,27 \pm 0,05$, $p = 0,02$) e sexto mês ($0,93 \pm 0,79 \times 0,28 \pm 0,11$, $p = 0,04$). **Conclusões:** Neste estudo, HAART foi associado com aumento de APRI no terceiro e sexto mês de seguimento nos pacientes co-infectados, sugerindo que nestes pode estar ocorrendo hepatotoxicidade cumulativa e síndrome inflamatória da reconstituição imune após início dos antirretrovirais.

Palavras-chaves: HIV. Hepatite C. AIDS. Co-infecção. APRI. Doença hepática.

ABSTRACT

Introduction: The impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on hepatic fibrosis progression in HIV and hepatitis C virus coinfecting patients is not completely understood. Noninvasive hepatic fibrosis markers show great promise in determining liver fibrosis staging and monitoring disease progression. **Methods:** Twenty-four patients divided equally into two groups: 12 HIV-mono-infecting and 12 with HIV/HCV coinfecting patients, were followed from July 2008 to August 2009, after initiating HAART, with clinical, epidemiological and laboratory assessments every 3 months and calculation of the aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI). This study aimed to compare the progression of APRI, a noninvasive hepatic fibrosis marker, among populations with HIV and HIV/HCV coinfection. **Results:** No differences were observed between the groups regarding age, sex, measurement of CD4 and HIV viral load in all consultations, type of HAART and APRI before initiating HAART. Coinfecting patients showed a significantly higher APRI than the mono-infecting group in month 3 ($0.57 \pm 0.31 \times 0.27 \pm 0.05$, $p = 0.02$) and 6 ($0.93 \pm 0.79 \times 0.28 \pm 0.11$, $p = 0.04$). **Conclusions:** In the present study, HAART was associated with APRI increases over six months follow-up in HIV/HCV coinfecting patients, suggesting that these may be experiencing cumulative hepatotoxicity and immune reconstitution inflammatory syndrome after initiating antiretroviral drugs.

Key-words: HIV. Hepatitis C. AIDS. Coinfection. APRI. Liver disease.

1. Serviço de Infectologia, Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, RS. 2. Serviço de Controle de Infecção Hospitalar, Hospital Fêmina, Porto Alegre, RS. 3. Curso de Pós-Graduação em Hepatologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS. 4. Serviço de Gastroenterologia, Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, RS. Brasil. 5. Serviço de Medicina Interna, Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, RS.

Endereço para correspondência: Dr. Vicente Sperb Antonello. SCIH/HF. Rua Mostardeiro 17, 91430-001 Porto Alegre, RS.

Tel: 55 51 3314-5239

e-mail: vicente_antonello@hotmail.com

Recebido para publicação em 11/03/2010

Aceito em 03/09/2010

INTRODUÇÃO

Desde seu reconhecimento, em 1981, a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) tem mudado o padrão epidemiológico e a abordagem do tratamento, sendo considerada hoje uma infecção crônica^{1,2}. Estima-se que atualmente 40 milhões de pessoas no mundo estão vivendo com HIV^{3,4}. Com a introdução da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), a evolução e a história natural do HIV e da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) modificaram, fazendo com que o aumento na sobrevivência destes pacientes trouxesse à tona problemas como a infecção pelo vírus da hepatite C (HCV). Dessa forma, o HCV tornou-se importante causa de morbi-mortalidade em indivíduos infectados pelo HIV^{3,4}.

Devido a rotas de transmissão semelhantes, a co-infecção entre HIV e HCV é comum, mas difere nos grupos de risco para HIV ou HCV isolados, estando presente, principalmente em usuários de drogas injetáveis e pacientes contaminados através de transfusões de sangue e derivados^{3,5}. Nos Estados Unidos, estima-se que 30 a 35% dos pacientes infectados pelo HIV são co-infectados pelo HCV^{3,6}.

Pacientes co-infectados por HIV e HCV progridem, muitas vezes, para doença hepática crônica com fibrose e cirrose. Dois grandes estudos demonstraram na década de 90 que cirrose ocorreu em 15 a 25% de pacientes co-infectados em 10 a 15 anos, e em 3-6% dos mono-infectados por HCV, no mesmo período de tempo^{7,8}. O HIV parece acelerar a doença hepática pelo HCV, especialmente se associada à imunodeficiência, levando à fibrose hepática^{3,4,9}. Por outro lado, o papel do HCV na progressão do HIV para AIDS permanece incerto^{4,10}.

O papel da HAART na história natural do HCV tem sido amplamente discutido. Há evidências atuais de que a reconstituição imune induzida pela HAART possa reverter o curso acelerado desfavorável da fibrose na doença pelo HCV em pacientes portadores do vírus do HIV com imunodeficiência severa⁴.

No entanto, a terapia antirretroviral pode aumentar a atividade necro-inflamatória e fibrótica no fígado, e acelerar a doença pelo HCV^{3,4,10,11}. Alguns estudos sugerem que o seu uso está associado com aumento de fibrose em co-infectados, com HIV e HCV possivelmente pela hepatotoxicidade cumulativa^{12,13}. Alguns antirretrovirais parecem provocar este efeito, como nevirapina, estavudina e alguns inibidores da protease¹²⁻¹⁴. Apesar dos estudos, a associação ainda é incerta.

Outra hipótese para o aumento de transaminases e progressão da doença hepática em co-infectados, é a ativação da doença pelo HCV com aumento nos níveis de HCV-RNA, após o início de HAART, resultante do mecanismo de síndrome inflamatória da reconstituição imune^{15,16}. Fatores associados com esta condição incluem baixa idade e percentagem de CD4 menor que 15%. Dessa forma, estas associações podem refletir vulnerabilidade aumentada para desregulação imune em pacientes com imunodeficiência severa antes da recuperação imune induzida pela HAART^{17,18}.

A avaliação histológica através da biópsia percutânea do fígado é o teste diagnóstico *padrão ouro* para determinação de fibrose hepática, do prognóstico e do tratamento em pacientes com hepatite C crônica⁴. Marcadores séricos de fibrose hepática poderiam substituir a necessidade da biópsia ou identificar aqueles pacientes com doença hepática avançada que se beneficiariam ou não do procedimento. O índice da relação aspartato aminotransferase sobre plaquetas (APRI) é um marcador de fibrose hepática em pacientes portadores de HCV^{19,21}. O APRI parece não estar aumentado em portadores do vírus do HIV isoladamente em uso de HAART¹⁹.

O atual estudo pretende avaliar risco e progressão de fibrose hepática utilizando o APRI em pacientes co-infectados com HIV e HCV comparados com mono-infectados por HIV.

MÉTODOS

Este é um estudo observacional e prospectivo. Todos os participantes são portadores de HIV em acompanhamento do Serviço de Infectologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição de Porto Alegre, um hospital terciário, referência para o atendimento de pacientes vivendo com HIV. Os pacientes foram categorizados em dois subgrupos: mono-infectados pelo HIV e co-infectados com HIV e HCV. Os dados foram coletados no período entre julho de 2008 a agosto de 2009, em pacientes que iniciaram HAART.

O diagnóstico de HIV foi realizado por meio de ensaio imunoenzimático (ELISA), imunofluorescência indireta (IFI) e imunoblot (IB), conforme preconizado pelo fluxograma mínimo para o diagnóstico laboratorial da infecção pelo HIV em Indivíduos com Idade acima de 18 meses do Ministério da Saúde do Brasil²².

Para o diagnóstico de hepatite C, foi realizado imunoensaio enzimático de micropartículas (MEIA), seguido de reação em cadeia da polimerase (PCR) com genotipagem.

Pacientes portadores do vírus da hepatite B, em tratamento ou previamente tratados para hepatite C foram excluídos do estudo. Nenhum dos pacientes teve diagnóstico clínico ou histopatológico de cirrose tanto na admissão ou ao final dos seis meses de avaliação no trabalho. Foram excluídos pacientes em uso de drogas ilícitas ou álcool. Também foram excluídos aqueles pacientes com uso irregular de HAART ou falha virológica primária, definida como não queda de dois logaritmos na carga viral para HIV em três meses e a não indetectabilidade no sexto mês.

Os grupos de pacientes foram avaliados com dados demográficos (idade, gênero) e laboratoriais desde a instituição do tratamento antirretroviral, e a cada três meses até o sexto mês de tratamento. A cada três meses, os pacientes compareciam a uma visita clínica com orientações, avaliação clínica e laboratorial. Os exames laboratoriais constavam da mensuração de aminotransferases (AST e ALT), plaquetas, tempo de protrombina e albumina, além da medida da contagem de CD4 e carga viral do HIV.

Plaquetas e AST foram utilizadas para calcular o índice APRI a cada visita com a fórmula: $100 \times (\text{AST}/\text{limite superior da normalidade})/\text{plaquetas}$ ($10^3/\text{uL}$). O tipo de terapia antirretroviral utilizada foi também registrado, sendo posteriormente avaliada e comparada entre os grupos. Conforme descrito por Wai cols²¹ estabelece-se um ponto de corte para APRI de 1,5 ou mais para determinar a presença de fibrose hepática significativa e 0,5 ou menos para descartar a presença de fibrose.

Para a análise estatística, foram utilizados avaliação descritiva com média e desvio padrão para variáveis contínuas e frequência e percentagem para variáveis categóricas. Na comparação para as médias entre grupos, utilizamos o teste t de Student - Fischer e, para análise das frequências, o teste qui-quadrado. O programa usado como banco de dados foi o *Microsoft Excel* e, na análise, o programa *Statistical Package for Social Sciences (SPSS)* para *Windows*.

Ética

Todos os indivíduos incluídos no estudo concordaram em participar do estudo mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Nossa Senhora da Conceição, protocolo n.º 136/08 de 04/08/2008.

RESULTADOS

No período estudado, foram avaliados 47 pacientes. Destes, dez foram excluídos por terem abandonado o uso de HAART, cinco faleceram devido a infecções oportunistas, e outros sete não retornaram para as visitas no terceiro e sexto mês de tratamento. Apenas um paciente foi excluído do estudo devido à hepatotoxicidade medicamentosa secundária a tuberculostáticos, documentada pela normalização da função hepática após a sua suspensão. A coorte analisada finalmente constou de 24 pacientes, divididos igualmente em dois grupos: 12 mono-infectados e 12 co-infectados, pareados por idade.

O grupo de mono-infectados constou de dez homens e duas mulheres, com idade média de 39,5 anos, enquanto o grupo de co-infectados teve oito homens e quatro mulheres, com média de idade de 38,83 anos ($p = 0,83$).

Em relação aos co-infectados, a maioria era portador do genótipo 1 (7 (58%) pacientes).

O índice de APRI calculado antes do início de HAART não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos de co-infectados e mono-infectados ($0,50 \pm 0,2$ x $0,36 \pm 0,19$, com $p = 0,13$).

No entanto, quando avaliada esta relação durante o tratamento com HAART, o grupo de pacientes co-infectados apresentava APRI significativamente maior que o grupo de mono-infectados no terceiro ($0,57 \pm 0,31$ x $0,27 \pm 0,105$, $p = 0,02$) e sexto meses ($0,93 \pm 0,79$ x $0,28 \pm 0,11$, $p = 0,04$). Apenas um paciente co-infectado apresentou APRI maior que 1,5 no sexto mês de tratamento (APRI = 1,9).

A **Figura 1** demonstra a relação do *APRI* entre os grupos ao longo dos seis meses de acompanhamento.

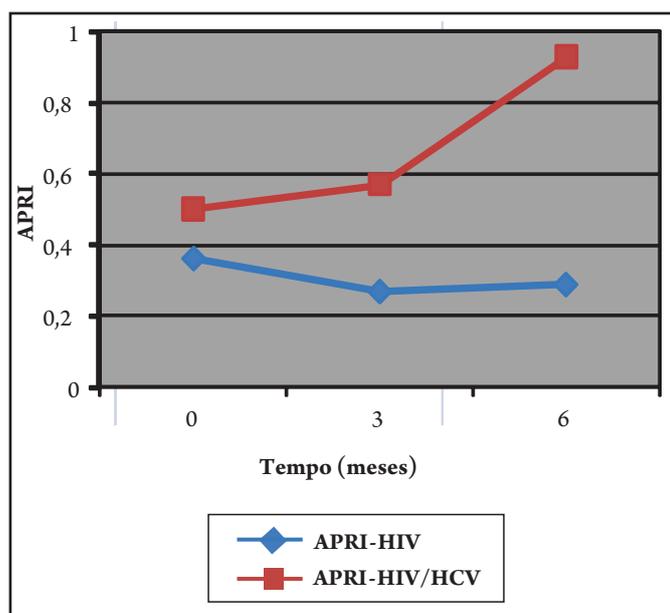


FIGURA 1 - Comparação do APRI entre os grupos estudados.

Quando avaliados outros parâmetros de síntese e função hepática, como albumina e tempo de protrombina (RNI), não houve alteração significativa entre os grupos em nenhum momento do estudo. Entretanto, quando avaliados aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), os grupos diferiram significativamente de acordo com o tempo de tratamento, conforme mostra a **Tabela 1**.

Foi comparado o tipo de HAART utilizado entre os grupos, com o grupo de mono infectados utilizando em sua maioria o esquema contendo zidovudina, lamivudina e efavirenz (onze (91%) pacientes) e apenas um paciente utilizando inibidor de protease. Da mesma forma, no grupo de co-infectados o esquema zidovudina, lamivudina e efavirenz também foi o mais utilizado (oito (66%) pacientes). Apenas quatro pacientes do grupo de co-infectados utilizaram inibidores

da protease. No grupo dos pacientes co-infectados, três pacientes estavam em uso de tuberculostáticos e dois em uso de sulfonamidas. Já no grupo de mono infectados, três pacientes estavam em uso de tuberculostáticos e quatro em uso de sulfonamidas. Nenhum destes apresentou hepatotoxicidade medicamentosa documentada.

A média do CD4 para o grupo de mono infectados pré-tratamento foi de 116 cel/mm³ e a carga viral (CV) para HIV, com média de 245.000 cópias (5,23 log). Já no grupo de pacientes co-infectados, a média das contagens de CD4 e da carga viral (CV) para o HIV foi de 100 céls/mm³ e 165.000 cópias (4,94 log), respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa. Da mesma forma, após os seis meses de acompanhamento não houve diferença estatisticamente significativa para CD4 e carga viral do HIV entre os grupos, como mostra a **Tabela 1**.

DISCUSSÃO

Com o advento da HAART, a morbimortalidade dos portadores de HIV foi reduzida dramaticamente^{1,3,4}. Assim, outras doenças começaram a ter maior destaque nestes pacientes, como a doença pelo HCV, hoje uma das principais causas de morte em infectados pelo HIV^{1,3,23}. Sabe-se que a doença pelo HCV progride mais rapidamente em co-infectados, entretanto, os efeitos da HAART na progressão da fibrose hepática nestes pacientes ainda não são claros^{9,12}.

Neste estudo, encontrou-se significativo aumento no índice *APRI* em pacientes co-infectados com HCV e HIV, comparados com pacientes mono infectados por HIV, após o início do tratamento com HAART, apesar de ambos os grupos apresentarem um *APRI* baixo ou limítrofe, indicando possivelmente presença de pouca fibrose. Alguns antirretrovirais, como inibidores da protease ou nevirapina, poderiam estar implicados na alteração deste marcador não-invasivo de dano hepático. No entanto, do grupo total estudado, a maioria dos pacientes estava utilizando outros medicamentos que não os comumente associados com hepatotoxicidade.

Destacamos algumas limitações que precisam ser ponderadas. O número de pacientes e o tempo de acompanhamento são fatores importantes para validação externa. Por outro lado, o estudo faz parte de uma linha de pesquisa e será enriquecido futuramente com inclusão de novos pacientes, assim como terá um tempo maior de seguimento. O uso de drogas hepatotóxicas que não os antirretrovirais também é um ponto a ser discutido, apesar de nenhum paciente incluído ter o diagnóstico de hepatopatia medicamentosa conforme os critérios *AIDS Clinical Trial Group*²⁴.

A faixa dos resultados do *APRI* deve ser avaliada com cautela, pois os dados do grupo de co-infectados estão em zona de pouca precisão. A realização de biópsia hepática para comparação com *APRI* teria grande validade, tendo em vista que poucos trabalhos estabeleceram esta relação em pacientes co-infectados com HIV e HCV. Embora a variabilidade presente intragrupos para *APRI* nos meses 0, 3 e 6, não houve diferença estatisticamente significativa na análise.

TABELA 1 - Comparação das variáveis nos grupos estudados.

	Mono infectados HIV	HIV-HCV co infectados	P
Idade	39,5 ± 8,05	38,8 ± 7,04	0,83
Sexo Masculino	10 (83%)	8 (66%)	>0,5
CD4 (pré-tratamento)	115,91 ± 116,5	98,25 ± 86,35	0,67
CD4 (6 meses)	256,8 ± 134,45	245,66 ± 119,38	0,83
CV HIV - pré-tratamento (cópias)	245.000 ± 171.386	165.307 ± 124.771	0,21
CV HIV - pré-tratamento (log)	5,23	4,94	0,19
<i>APRI</i> (pré-tratamento)	0,36 ± 0,19	0,50 ± 0,2	0,13
<i>APRI</i> (3 meses)	0,27 ± 0,11	0,57 ± 0,31	0,02
<i>APRI</i> (6 meses)	0,289 ± 0,11	0,93 ± 0,79	0,04
AST (pré-tratamento)	30,25 ± 12,05	36,58 ± 12,47	0,21
AST (3 meses)	27,25 ± 8,52	50 ± 28,42	0,02
AST (6 meses)	27,91 ± 10,67	59,91 ± 30,57	0,004
ALT (pré-tratamento)	24,33 ± 12,94	34,08 ± 15,21	0,11
ALT (3 meses)	29,91 ± 16,66	60,58 ± 35,41	0,02
ALT (6 meses)	25 ± 13,61	76,33 ± 36,34	0,0004

CV: carga viral para HIV, AST: aspartato aminotransferase, ALT: alanina aminotransferase.

Em nosso trabalho, com a metodologia utilizada, HAART parece ter efeito negativo sobre a evolução da doença hepática, medida a partir do APRI, em pacientes portadores do vírus do HIV. No entanto, esta relação parece ser mais frequente em pacientes co-infetados por HIV e HCV, o que talvez pudesse ser explicada devido à hepatotoxicidade cumulativa e a ativação da hepatite C por reconstituição imune. Os resultados sugerem que a co-infecção possa acelerar a hepatotoxicidade, portanto esses pacientes talvez pudessem se beneficiar de tratamento precoce da hepatite C, a fim de que se reduzisse o alto índice de pacientes com hepatopatia crônica neste subgrupo. O seguimento deste estudo, com um maior número de pacientes e um acompanhamento mais longo dos mesmos, deverá ser realizado para maiores esclarecimentos sobre o assunto.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver nenhum tipo de conflito de interesse no desenvolvimento do estudo.

REFERÊNCIAS

- Piot P, Carael M. Global Perspectives on Human Immunodeficiency Virus Infection and Acquired Immunodeficiency Syndrome. In: Mandel GL, Bennet JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Elsevier: 2009. p. 1619-1633.
- Palella-Jr FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med 1998; 338:853-860.
- Calza L, Verucchi G, Manfredi R, Chiodo F. Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus Coinfection: Epidemiology, Natural History, Therapeutic Options and Clinical Management. Infection 2004; 32:33-46.
- Rockstroh JK, Spengler U. HIV and hepatitis C virus co-infection. Lancet Infect Dis 2004; 4:437-444.
- Valle-Tovo C, Alves-de-Mattos A, Ribeiro-de-Souza A, Ferrari-de-Oliveira Rigo J, Lérias-de-Almeida PR, Galperim B, et al. Impact of human immunodeficiency virus infection in patients infected with the hepatitis C virus. Liver Int 2007; 27:40-46.
- Sherman KE, Roustrer SD, Chung RT, Rajicic N. Hepatitis C: prevalence in HIV-infected patients across sectional analysis of the US ACTG. Antiviral Ther 2000; 5(supl 1):64-65.
- Sanchez-Quijano A, Andreu J, Gavilan F, Luque F, Abad MA, Soto B, et al. Influence of HIV type 1 infection on the natural course of chronic parenterally acquired hepatitis C. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995; 14:949-953.
- Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, Garcia-Bengochea M, Hernandez-Quero J, et al. HIV infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. J Hepatol 1997; 26:1-5.
- Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. Hepatology 1999; 30:1054-1058.
- Soriano V, Martin-Carbonero L, Maida I, Garcia-Samaniego J, Nunez M. New paradigms in the management of HIV and hepatitis C virus coinfection. Curr Opin Infect Dis 2005; 18:550-560.
- Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE. Hepatotoxicity Associated with Antiretroviral Therapy in adults Infected with Human Immunodeficiency Virus and the role of Hepatitis C or B Virus Infection. JAMA 2000; 283:74-80.
- Moodie EE, Pant Pai N, Klein MB. Is antiretroviral therapy causing long-term liver damage? A comparative analysis of HIV-mono-infected and HIV/hepatitis C co-infected cohorts. PLoS One 2009; 4:e4517.
- Mariné-Barjoan E, Saint-Paul MC, Pradier C, Chaillou S, Anty R, Michiels JF, et al. Impact of antiretroviral treatment on progression of hepatic fibrosis in HIV/hepatitis C virus co-infected patients. AIDS 2004; 18:2163-2170.
- Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M, Colombet G, Thibault V, Liou A, et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus-and hepatitis C virus-coinfecting patients: impact of protease inhibitor therapy. Hepatology 2001; 34:283-287.
- French MA, Lenz N, John M, Mallal SA, McKinnon EJ, James IR, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. HIV Med 2000; 1:107-115.
- Chung RT, Evans SR, Yang Y, Theodore D, Valdez H, Clark R, et al. Immune recovery is associated with persistent rise in hepatitis C virus RNA, infrequent liver test flares, and is not impaired by hepatitis C virus in co-infected subjects. AIDS 2002; 16:1915-1923.
- Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, Easterbrook PJ. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. Clin Infect Dis 2006; 42:418-427.
- John M, Flexman JP, French MA. Hepatitis C virus-associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with HIV protease inhibitors: an immune restoration disease? AIDS 1998; 12:2289-2293.
- Nunes D, Fleming C, Offner G, O'Brien M, Tumilty S, Fix O, et al. HIV infection does not affect the performance of noninvasive markers of fibrosis for the diagnosis of hepatitis C virus-related liver disease. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 40:538-544.
- Kelleher TB, Mehta SH, Bhaskar R, Sulkowski M, Astemborski J, Thomas DL, et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index. J Hepatol 2005; 43:78-84.
- Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2003; 38:518-526.
- Ministério da Saúde. Fluxograma Mínimo para o Diagnóstico Laboratorial da Infecção pelo HIV em Indivíduos com Idade acima de 18 Meses. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde; 2009. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>.
- Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 2001; 32: 492-497.
- Rockville (MD): National Institute of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Division of AIDS. AIDS Clinical Trials Group Division of AIDS for grading the severity of adult and pediatric adverse events; 2004.