

## **Avaliação laboratorial da função hepática em pessoas iniciando a terapia antirretroviral com esquemas contendo Dolutegravir ou Efavirenz: estudo de coorte em Belo Horizonte, Brasil**

Laboratory assessment of liver function in people starting antiretroviral therapy with Dolutegravir or Efavirenz: a cohort study in Belo Horizonte, Brazil

Evaluación de laboratorio de la función hepática en personas que inician terapia antirretroviral con Dolutegravir o Efavirenz: un estudio de cohorte en Belo Horizonte, Brasil

Recebido: 08/09/2022 | Revisado: 19/09/2022 | Aceitado: 21/09/2022 | Publicado: 28/09/2022

**Jorgino Julio Cesar**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8575-7568>  
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil  
E-mail: [jorginoj@gmail.com](mailto:jorginoj@gmail.com)

**Micheline Rosa Silveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7002-4428>  
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil  
E-mail: [michelinerosa@gmail.com](mailto:michelinerosa@gmail.com)

**Paulo Roberto Maia**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0044-195X>  
Univás - Universidade do Vale do Sapucaí, Brasil  
E-mail: [prmmaia2012@gmail.com](mailto:prmmaia2012@gmail.com)

**Cléssius Ribeiro de Souza**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0884-1202>  
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil  
E-mail: [clessiusdcq@gmail.com](mailto:clessiusdcq@gmail.com)

**Henrique Pereira de Aguiar Penido**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-9962>  
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil  
E-mail: [henrique\\_penido@hotmail.com.br](mailto:henrique_penido@hotmail.com.br)

**Ana Cristina da Silva Fernandes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3681-4968>  
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil  
E-mail: [anacrifernandes164@gmail.com](mailto:anacrifernandes164@gmail.com)

**Maria das Graças Braga Ceccato**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4340-0659>  
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil  
E-mail: [mgbceccato@gmail.com](mailto:mgbceccato@gmail.com)

### **Resumo**

**Objetivo:** verificar qual esquema de tratamento antirretroviral foi mais seguro para pessoa que vive com HIV, dolutegravir 50mg + lamivudina 300mg + tenofovir 300mg ou efavirenz 600mg + lamivudina 300mg + tenofovir 300mg. Para isso, analisou-se os seguintes exames laboratoriais de função hepática: bilirrubina total, direta e indireta, aspartato amino transferase, alanina amino transferase, gama glutamil transferase e fosfatase alcalina. **Metodologia:** estudo de coorte, com o acompanhamento de 234 pessoas que vivem com HIV e iniciando terapia antirretroviral na cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, com dados coletados entre agosto de 2015 a dezembro de 2018. **Resultados:** Os valores médios para os resultados dos exames bilirrubina total e indireta, aspartato amino transferase, alanina amino transferase e fosfatase alcalina reduziram após 72 semanas para os dois esquemas terapêuticos. A média do valor para a bilirrubina direta nas pessoas em uso de efavirenz aumentou em 72 semanas e ficou acima do valor de referência, quando comparado com a do início do acompanhamento. Para a gama glutamil transferase, a média dos resultados apresentou-se acima do valor de referência em ambos os grupos antes do tratamento. Após a terapia por 72 semanas com dolutegravir, a média retornou ao valor de referência e, no caso do efavirenz, a média manteve-se elevada. Os testes de Bonett e de Dunnett não tiveram diferença estatística, indicando que os dois esquemas terapêuticos são seguros. **Conclusões:** os dois esquemas terapêuticos estudados mostraram-se seguros e não ocasionaram aumento na variância para exames laboratoriais marcadores de função hepática.

**Palavras-chave:** Terapia antirretroviral de alta atividade; Células hepáticas; Biomarcadores de resposta a medicamentos.

### Abstract

Objective: to verify which antiretroviral treatment regimen was safer for people living with HIV, dolutegravir 50mg + lamivudine 300mg + tenofovir 300mg or efavirenz 600mg + lamivudine 300mg + tenofovir 300mg. For this, the following laboratory tests of liver function were analyzed: total, direct and indirect bilirubin, aspartate amino transferase, alanine amino transferase, gamma glutamyl transferase and alkaline phosphatase. Methodology: cohort study, with the follow-up of 234 people living with HIV and starting antiretroviral therapy in the city of Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, with data collected between August 2015 and December 2018. Results: Mean values for the results of total and indirect bilirubin, aspartate amino transferase, alanine amino transferase and alkaline phosphatase tests reduced after 72 weeks for the two therapeutic regimens. The mean value for direct bilirubin in people taking efavirenz increased at 72 weeks and was above baseline compared to baseline. For gamma glutamyl transferase, the mean of the results was above the reference value in both groups before treatment. After 72 weeks of therapy with dolutegravir, the mean returned to baseline and, in the case of efavirenz, the mean remained high. Bonett's and Dunnett's tests had no statistical difference, indicating that the two therapeutic regimens are safe. Conclusions: the two therapeutic regimens studied proved to be safe and did not cause an increase in the variance for laboratory tests that were markers of liver function.

**Keywords:** Highly active antiretroviral therapy; Liver cells; Drug response biomarkers.

### Resumen

Objetivo: verificar qué régimen de tratamiento antirretroviral fue más seguro para las personas que viven con el VIH, dolutegravir 50 mg + lamivudina 300 mg + tenofovir 300 mg o efavirenz 600 mg + lamivudina 300 mg + tenofovir 300 mg. Para ello se analizaron las siguientes pruebas de laboratorio de función hepática: bilirrubina total, directa e indirecta, aspartato amino transferasa, alanina amino transferasa, gamma glutamil transferasa y fosfatasa alcalina. Metodología: estudio de cohorte, con seguimiento de 234 personas viviendo con VIH e iniciando terapia antirretroviral en la ciudad de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, con datos recolectados entre agosto de 2015 y diciembre de 2018. Resultados: Valores medios para los resultados de las pruebas de bilirrubina total e indirecta, aspartato amino transferasa, alanina amino transferasa y fosfatasa alcalina se redujeron después de 72 semanas para los dos regímenes terapéuticos. El valor medio de bilirrubina directa en personas que tomaban efavirenz aumentó a las 72 semanas y estuvo por encima del valor inicial en comparación con el valor inicial. Para gamma glutamil transferasa, la media de los resultados estaba por encima del valor de referencia en ambos grupos antes del tratamiento. Después de 72 semanas de tratamiento con dolutegravir, la media volvió al valor inicial y, en el caso de efavirenz, la media permaneció alta. Las pruebas de Bonett y Dunnett no tuvieron diferencia estadística, lo que indica que los dos regímenes terapéuticos son seguros. Conclusiones: los dos regímenes terapéuticos estudiados demostraron ser seguros y no provocaron un aumento en la varianza para los exámenes de laboratorio que fueron marcadores de la función hepática.

**Palabras clave:** Terapia antirretroviral de gran actividad; Celulas hepáticas; Biomarcadores de respuesta a fármacos.

## 1. Introdução

O vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV/aids) é considerado como um problema de saúde global e seu tratamento com a terapia antirretroviral (TARV) melhorou de modo significativo a qualidade de vida das pessoas que vivem com HIV (PVHIV) (Anyanwu et al., 2021; Segamwenge & Bernard, 2018; Tesfa et al., 2019). A TARV é de suma importância para reduzir e manter a carga viral em níveis indetectáveis, trazendo benefícios para as PVHIV.

Entretanto, os medicamentos utilizados na TARV não são isentos de reações adversas e podem causar alterações metabólicas, prejudicando a função de alguns órgãos como, por exemplo, o fígado (Kalyesubula et al., 2011; Mulu et al., 2013). Assim, a toxicidade hepática induzida por medicamentos que compõem a TARV é considerada um efeito adverso grave, podendo variar desde elevação assintomática dos marcadores bioquímicos até falência hepática grave (Brasil, 2018; Gebremicael et al., 2021).

A hepatotoxicidade pode ser resultado de agressão sofrida pelas células do fígado por ação direta ou indireta de metabólitos dos fármacos antirretrovirais (ARV), podendo causar uma elevação nos marcadores bioquímicos, como aspartato amino transferase (AST) e/ou alanina amino transferase (ALT) acima dos valores de referência (AST masculino  $\leq 41$  UI/L feminino  $\leq 31$  UI/L e ALT masculino  $\leq 38$  UI/L feminino  $\leq 32$  UI/L) (Woldu et al., 2014). Outros exames também podem ser utilizados como preditores de lesão hepática, como fosfatase alcalina (65 – 300 UI/L), gama glutamil transferase (masculino 11

- 50 UI/L; feminino 7 - 32 UI/L), bilirrubina total (adulto < 1 mg/dL), indireta ( $\leq 0,8$  mg/dL) e direta (< 0,2 mg/dL) (Cysne et al., 2016).

A TARV é composta pela associação de fármacos, o que dificulta a compreensão dos efeitos independentes de cada princípio ativo na hepatotoxicidade. Sendo assim, o monitoramento e manejo da TARV objetivando mitigar a hepatotoxicidade emergiu como desafio para todos aqueles que usam medicamentos para controlar a infecção pelo HIV (Mulu et al., 2013; Gebremicael et al., 2021). Assim, a dosagem das transaminases precisa ser realizada antes do início da TARV e periodicamente após o tratamento farmacológico, sendo também recomendado rastrear todos os indivíduos quanto a doenças hepáticas pré-existentes, como infecções por hepatite B e C. (Kontorinis & Dieterich, 2003).

No presente estudo, objetivou-se acompanhar os exames laboratoriais de função hepática em indivíduos virgens de tratamento, iniciando TARV com esquema antirretroviral dolutegravir (DTG) 50mg + lamivudina (3TC) 300mg + tenofovir (TDF) 300mg comparado ao esquema de TARV efavirenz (EFV) 600mg + lamivudina (3TC) 300mg + tenofovir (TDF) 300mg, em busca de contribuir para o entendimento da segurança desses fármacos usados atualmente.

## 2. Metodologia

### 2.1 Aspectos éticos

O presente estudo integra o projeto ECOART que obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), sob o número de Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) 31192914.3.0000.5149 da UFMG. Todos os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

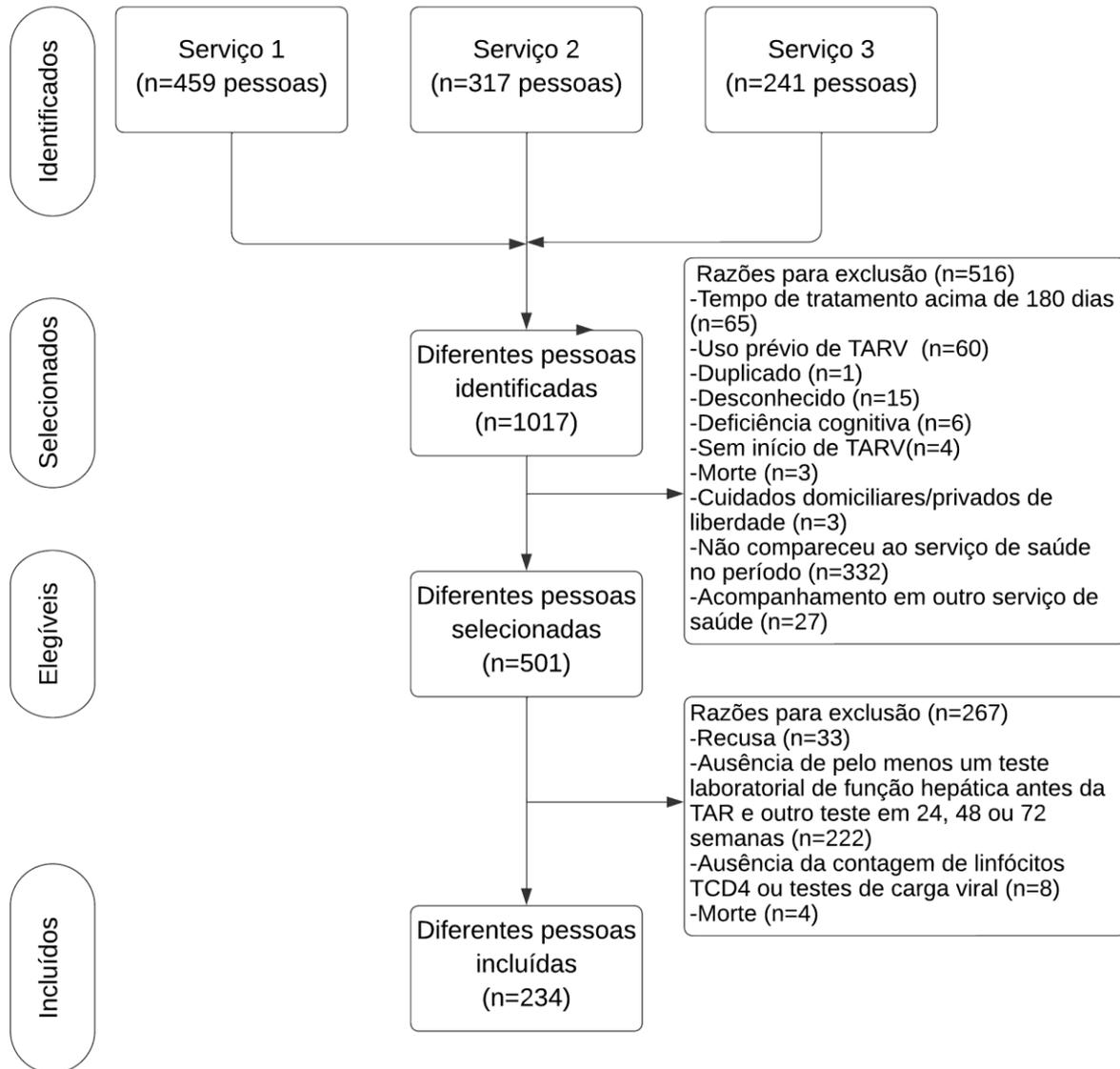
### 2.2 Coleta de dados

O presente trabalho foi um estudo de coorte, que utilizou os dados da entrevista basal do projeto “Efetividade da TARV em PVHIV, HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV/leishmaniose visceral (ECOART)” (Mendes et al., 2018; Teixeira et al., 2020) e dados coletados de prontuários clínicos, além de informações do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4/CD8 e Carga Viral do HIV (SISCEL) e Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM). Os participantes foram recrutados de agosto 2015 a dezembro de 2018, em Belo Horizonte, Brasil.

Os resultados dos exames laboratoriais de função hepática foram coletados dos prontuários clínicos, de acordo com o tempo de uso dos ARV's, sendo coletados no tempo basal (antes do início da TARV) e nos tempos até 24, até 48, e até 72 semanas após início da TARV. Os exames de Carga Viral (CV) e de linfócitos TCD4 foram coletados antes do início da TARV através do SISCEL.

Foram selecionadas 1017 pessoas em três serviços públicos de assistência especializada em HIV/aids, responsáveis por dispensar TARV para aproximadamente 80% das PVHIV no município de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Após aplicar os critérios de elegibilidade que foram [indivíduos com diagnóstico de infecção pelo vírus HIV, virgens de tratamento, iniciando a TARV, com idade igual ou superior a 18 anos, com autonomia mínima para responder à entrevista e utilizar os medicamentos ARV's por si próprios, que concordem em participar do estudo, com assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e sendo acompanhados em algum dos três serviços de referência na assistência a HIV/AIDS. Além de possuir pelo menos um resultado de exame em até seis meses (24 semanas) antes da primeira data de dispensação dos ARV's nas respectivas UDM's (unidades dispensadoras de medicamentos) nos Serviços I, II ou III e pelo menos um resultado do mesmo exame em até 18 meses (72 semanas) após data de dispensação dos ARV's, considerada como a data de início da TARV], permaneceram 234 pessoas distintas para o presente estudo, conforme Figura 1, Diagrama de inclusão e exclusão de indivíduos no estudo.

**Figura 1** - Diagrama de inclusão e exclusão de indivíduos no estudo.



Fonte: Autores.

### 2.3 Análise Estatística

Os dados são apresentados como média e desvio padrão (DP) quando variáveis com distribuição normal, ou mediana e intervalo interquartil se a distribuição da variável for não normal. As frequências absolutas e relativas foram comparadas pelo teste qui-quadrado ou exato de Fisher. O teste de Mann Whitney foi usado para as variáveis sem distribuição normal para determinar se a diferença de medianas da população é estatisticamente significativa.

Na análise de variância entre os grupos de indivíduos em uso de DTG ou EFV, foi realizado o teste de Bonett e na comparação entre as médias das diferenças nos períodos 24, 48 e 72 em relação ao período basal, entre os grupos DTG e EFV foi utilizado o teste de Dunnett.

A análise dos dados foi realizada utilizando o Minitab versão 19.1 e Statistical Package for the Social Sciences, inc. (SPSS) Chicago, USA, versão 26.0. O nível de significância utilizado como critério de aceitação ou rejeição nos testes estatísticos foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

### 3. Resultados e Discussão

Os resultados dos exames laboratoriais de função hepática (bilirrubina total, direta e indireta, aspartato amino transferase, alanina amino transferase, gama glutamil transferase e fosfatase alcalina) foram coletados dos prontuários clínicos, de acordo com o tempo de uso dos ARV, sendo coletados no tempo basal (antes do início da TARV) e nos tempos até 24, até 48, e até 72 semanas após início da TARV.

A metodologia utilizada para realização dos exames bilirrubina total, direta, indireta foi enzimática colorimétrica; os exames de fosfatase alcalina método cinético; aspartato amino transferase e alanina amino transferase metodologia cinética ultravioleta; gama glutamil transferase metodologia Szasz modificada. A carga viral foi quantificada pela técnica de PCR, a contagem de linfócitos TCD4 foi realizada por citometria de fluxo.

As características basais das pessoas iniciando terapia antirretroviral com esquema contendo efavirenz ou dolutegravir acompanhadas em três serviços de referência no tratamento ao HIV na cidade de Belo Horizonte e encontram-se reunidas na Tabela 1.

**Tabela 1** - Características basais das pessoas vivendo com HIV iniciando a terapia antirretroviral com esquema contendo Efavirenz ou Dolutegravir acompanhadas em três serviços de referência na cidade de Belo Horizonte-MG.

	Esquema de TARV		DTG <sup>a</sup>		EFV <sup>b</sup>		p-valor
	n	%	n	%	n	%	
Sexo							
Masculino	85	84,16	113	84,96			0,866
Feminino	16	15,84	20	15,04			
Idade por faixa (anos)							
18 a 19	4	3,96	3	2,26			0,791
20 a 34	58	57,43	76	54,14			
35 a 49	28	27,72	42	31,58			
≥ 50	11	10,89	12	9,02			
Cor da pele							
Branca	20	19,8	37	27,82			0,485
Preta	18	17,82	28	21,05			
Parda	6	5,94	4	3,00			
Outras	54	53,46	61	45,86			
Ignorado	3	2,97	3	2,25			
Estado civil							
Solteiro	81	80,20	111	83,46			0,521
Casado	20	19,80	22	16,54			
Classe econômica <sup>c</sup>							
A,B	38	37,62	59	44,36			0,216
C	53	52,47	55	41,35			
D,E	10	9,90	19	14,28			
Fuma							
Sim	34	33,67	29	21,80			0,043
Não	67	66,33	104	78,20			*
Uso de álcool último mês							
Não	26	25,74	40	30,07			0,465
Sim	75	74,25	93	69,92			
Frequência consumo álcool							
Nunca	26	25,74	40	30,07			0,798
1 vez por mês	26	25,74	33	24,81			
2-4 vezes por mês	38	37,62	46	34,59			
2-3 vezes por semana	9	8,91	12	9,02			
4 vezes por semana	1	0,99	0	0			
5 ou mais vezes por semana	1	0,99	2	1,51			
Dose diária de álcool <sup>d</sup>							
0 a 1	24	23,76	32	24,06			0,023
2 ou 3	16	15,84	20	15,04			*
4 ou 5	11	10,89	20	15,04			
6 ou 7	16	15,84	4	3,00			
8 ou mais	8	7,92	16	12,03			
Ignorado	26	25,74	41	30,83			
Comorbidade <sup>e</sup>							
Não	85	84,15	105	78,94			0,309
Sim	16	15,84	28	21,05			
Uso de drogas ilícitas							
Não	47	46,53	68	51,12			0,486
Sim	54	53,46	65	48,87			
Adesão TARV <sup>f</sup>							
Não	12	11,88	22	16,54			0,312
Sim	89	88,11	111	83,46			

\* Estatisticamente significativo a 5%.

<sup>a</sup> DTG: esquema terapêutico antirretroviral contendo dolutegravir 50mg + lamivudina 300mg + tenofovir 300mg.

<sup>b</sup> EFV: esquema terapêutico antirretroviral contendo efavirenz 600mg + lamivudina 300mg + tenofovir 300mg.

<sup>c</sup> classe econômica foi mensurada por meio dos critérios da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Classe A, B (alta); classe C (intermediária); classe D, E (baixa).

<sup>d</sup> Dose diária de álcool = representa o número de dose de bebida alcoólica, consumida diariamente pelo entrevistado.

<sup>e</sup> Comorbidades registradas na primeira consulta (diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, ansiedade/depressão ou outra).

<sup>f</sup> Adesão: a pessoa deixou de tomar antirretroviral nos últimos 15 dias? Sim: não aderente. Não: aderente.

Fonte: Autores.

Ao analisar a população acompanhada neste estudo, 101 (43,2%) pessoas iniciaram TARV com o esquema antirretroviral dolutegravir (DTG) 50mg + lamivudina (3TC) 300mg + tenofovir (TDF) 300mg, com idade média de 34,08 anos (DP=10,65), com carga viral média de 187435 cópias/mL (DP=812867) e contagem de linfócitos TCD4 média de 422,30 células/mm<sup>3</sup> (DP=290,4).

Para o esquema de TARV efavirenz (EFV) 600mg + lamivudina (3TC) 300mg + tenofovir (TDF) 300mg foram 133 (56,8%) pessoas com idade média de 33,35 anos (DP=10,18), o que indica uma população jovem; com carga viral média de 136913 cópias/mL (DP=295480) e contagem de linfócitos TCD4 média de 378,9 células/mm<sup>3</sup> (DP=269,4), indicando que as pessoas não haviam iniciado TARV.

Os homens foram a maioria da população estudada nos esquemas contendo DTG ou EFV, representando 84,16% e 84,96%, respectivamente. Ademais, cerca de 80% das pessoas declararam-se como solteiras e aproximadamente 50% possuem cor de pele declarada como outras e pertencem às classes econômicas A, B e C. As características dessa população foram semelhantes a de outros estudos e boletins epidemiológicos, sendo a maioria de indivíduos do sexo masculino, jovens, cor de pele não branca, consumidores de álcool no último mês e com adesão ao esquema da TARV (Brasil, 2018a; Minas Gerais, 2018).

O teste estatístico Qui-Quadrado mostrou que os dois grupos terapêuticos são homogêneos na maioria de suas características, exceto para as variáveis uso de tabaco (cigarro) com p-valor 0,043 e dose diária de álcool com p-valor 0,023. A maioria das pessoas não fumavam, correspondendo 66,33% e 78,20% em cada esquema de TARV estudado. Em relação ao consumo de álcool no último mês, também foram observados números elevados, tanto para os indivíduos em uso de DTG (74,25%) quanto para os indivíduos em uso de EFV (69,92%). Aproximadamente 60% dos indivíduos analisados informaram consumir álcool na frequência de 1 a 4 vezes por mês. No que diz respeito à dose diária, 23,75% consumiram de 6 a 8 doses no grupo DTG e 30,08% consumiram de 2 a 5 doses no grupo EFV.

Estudos apontaram que o consumo de álcool e o tabagismo têm efeitos aditivos sobre a elevação das enzimas hepáticas (Kimm et al., 2010; Wannamethee & Shaper, 2010; Park et al., 2013), especialmente quando uma anormalidade metabólica está presente (Park et al. 2013). Outro estudo apontou que fumar pode aumentar os efeitos do álcool na lesão das células hepáticas em pessoas etilistas (Wannamethee & Shaper, 2010). O uso de substâncias de abuso em pessoas com HIV causa uma redução na adesão à TARV e compromete os efeitos benéficos da TARV na redução da carga viral (Vagenas et al., 2015; Williams et al., 2019; Anyanwu et al., 2021).

No presente trabalho, cerca de 80% das pessoas estudadas por esta coorte não apresentavam comorbidades. Esses achados corroboram com os estudos de Woldu et al. (2014) e Shiferaw et al. (2016), mostrando que a ausência de doenças de base ou comorbidades e o concomitante não uso de outros medicamentos estão diretamente relacionados a um menor risco de desenvolver eventos relacionados à hepatotoxicidade.

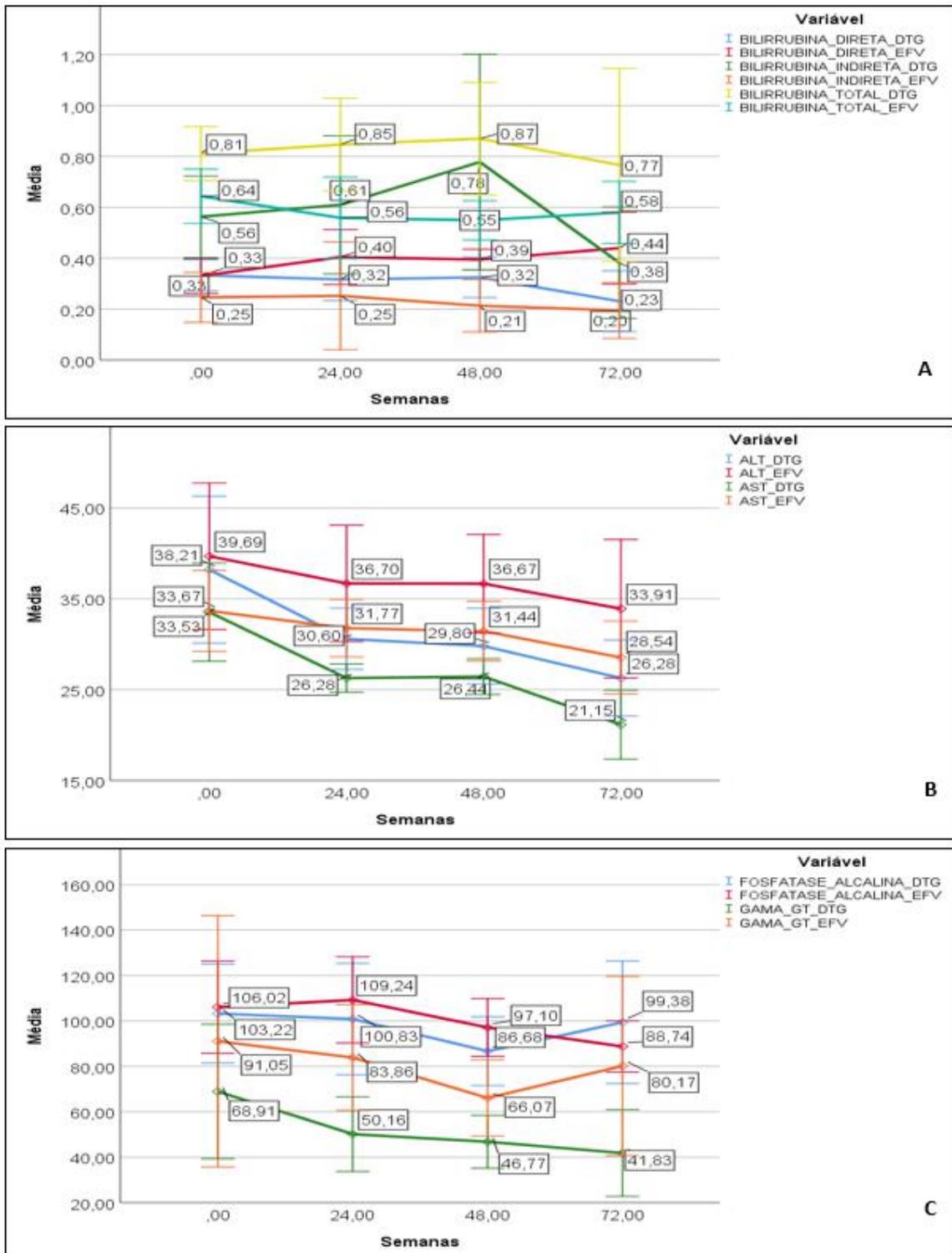
A maioria das pessoas apresentaram adesão à TARV, não deixando de tomar os medicamentos nos últimos 15 dias, o que representa 88,11% para o esquema DTG e 83,45% para o esquema EFV. A adesão não adequada à TARV ainda é o principal risco de falhas virológicas e imunológicas, prejudicando o quadro clínico e dificultando a tomada de decisão médica. Essas falhas virológicas podem ocorrer como resultado da resistência aos medicamentos, levando à necessidade de mudar os esquemas de primeira linha para esquemas de segunda linha, que são mais caros e menos disponíveis para pessoas em países com recursos financeiros limitados e para o Sistema Único de Saúde (Woldu et al., 2014; Alghamdi et al., 2016; Shiferaw et al., 2016; Brasil, 2018).

A alteração nos analitos utilizados para prática clínica como marcadores da função hepática, pode ser resultado da injúria direta dos fármacos ou seus metabólitos sobre os hepatócitos, mas também pode ser resultado da lesão ocasionada pela ação direta do vírus HIV e ao processo inflamatório, além da combinação de todos estes fatores (Oikonomou et al., 2019; Cai

et al., 2019; Lucien et al., 2010).

A OMS recomenda tratar a infecção pelo HIV usando TARV e monitorar os parâmetros laboratoriais, para reduzir o risco de desenvolver toxicidade devido ao tratamento contínuo contra o HIV. Portanto, o manejo da toxicidade relacionada ao uso da TARV torna-se uma necessidade no cuidado e tratamento do HIV/aids (Gebremicael et al., 2021). Na Figura 2 está apresentada a variação média e desvio padrão dos exames laboratoriais estudados em função do tempo de acompanhamento.

**Figura 2** - Variação média dos exames de função hepática em relação ao tempo de acompanhamento.



EFV – Efavirenz  
 DTG – Dolutegravir

Em A) as linhas coloridas indicam os valores médios em mg/dL para os exames de bilirrubina total, indireta e direta nos diferentes esquemas terapêuticos antirretrovirais avaliados neste estudo. Em B) As linhas coloridas indicam os valores médios em U/L para os analitos alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase. Em C) Valores médios em U/L para fosfatase alcalina e gama glutamil transferase. Dados referentes ao período basal e após o início do tratamento farmacológico com dados coletados até 72 semanas.  
Fonte: Autores.

Para ambos os esquemas de TARV, os valores de bilirrubina total (BT) apresentaram valores médios em 72 semanas menores que os do tempo pré TARV, permanecendo dentro dos valores de referência da BT, isto é, menor que 1,0 mg/dL (Figura 2A).

Os valores da bilirrubina indireta (BI) para o grupo terapêutico EFV variou pouco durante todo o período estudado, iniciando com valor médio 0,25 mg/dL e chegando a 0,20 mg/dL em 72 semanas. Em contrapartida, a fração da BI no grupo DTG apresentou média inicial de 0,56 mg/dL, apresentando elevação em 48 semanas para 0,78 mg/dL e reduzindo para 0,38 mg/dL em 72 semanas de uso da TARV. Todos esses valores permaneceram dentro do valor de referência para a BI, sendo  $\leq$  0,8 mg/dL (figura 2A). Sabe-se que o aumento transitório na concentração de BI em pessoas usando DTG é um resultado bioquímico comum, uma vez que o DTG é metabolizado pela enzima glicuronosil transferase na via da uridina difosfato (UDP). Essa enzima é responsável pela glicuronidação de vários compostos, inclusive da bilirrubina, havendo uma competição entre substratos e resultando em maior concentração da BI (Chen et al., 2014).

A fração da bilirrubina direta (BD) para o grupo DTG apresentou valor médio inicial de 0,33 mg/dL e reduziu para 0,23 mg/dL em 72 semanas de TARV, ficando acima do valor de referência ( $< 0,20$  mg/dL). Um comportamento diferente foi observado para o grupo usando EFV, no qual a BD aumentou de 0,33 mg/dL para 0,44 mg/dL após 72 semanas, ou seja, a média atingiu mais que duas vezes o valor de referência (figura 2A). Esse aumento pode ser resultado da conhecida hepatotoxicidade do EFV, podendo desencadear colestase hepática e comprometendo o fluxo de bile no fígado. Isso prejudica o fluxo fisiológico normal da fração da BD para a vesícula biliar e sua consequente drenagem para o duodeno. Dessa maneira, a BD permanece por mais tempo no fígado e acaba sendo difundida para a circulação sanguínea (Yimer et al., 2014; Patil et al., 2015; Sonderup et al., 2016).

Na figura 2B encontram-se os valores médios dos exames das transaminases aspartato aminotransferase (AST/TGO) e alanina aminotransferase (ALT/TGP) para os dois tratamentos, sendo que todos os valores médios permaneceram dentro dos valores de referência. As quatro curvas apresentam comportamento semelhante, com valores mais elevados no tempo basal e redução nos tempos 24, 48 e 72 semanas. Isso mostrou que o uso da TARV reduziu os valores das transaminases na população estudada. Outros estudos corroboram com os achados deste trabalho, mostrando que a redução observada para as transaminases após a TARV pode ser decorrente da diminuição da carga viral e do controle da infecção sistêmica pelo HIV (Ejilemele et al., 2007; Wood et al. 2017; Tesfa et al., 2019).

A infecção pelo vírus HIV não tratada e uma elevada carga viral podem ocasionar um aumento nos níveis das transaminases hepáticas, devido à ação direta do vírus nas células hepáticas e ao processo inflamatório sistêmico. Em muitos casos a atividade anormal das transaminases ocorre de forma assintomática e é uma consequência da infecção pelo HIV, sendo necessário tratar a infecção pelo HIV, objetivando reduzir a carga viral e normalizar os índices das transaminases (Kim et al., 2008; Wood et al., 2021). Outros estudos mostraram correlação entre a carga viral do HIV e o grau de elevação das enzimas hepáticas, sendo observado uma redução dos níveis das transaminases à medida que a viremia diminui (Mata-Marín et al. 2009; Dusingize et al. 2015; Alghamdi et al. 2016).

Em estudo realizado em 2021 na Etiópia, os autores compararam indivíduos virgens de TARV com aqueles em uso de TARV e concluíram que elevação das transaminases hepáticas é maior no grupo virgem de TARV, devido à infecção viral, baixa contagem de linfócitos TCD4, além de infecções oportunistas serem menores nos indivíduos em uso de TARV. Além do mais, a presença de comorbidades preexistentes e seu tratamento pode levar a interações medicamentosas, ocasionando

hepatotoxicidade medicamentosa e consequente elevação nas transaminases e demais marcadores de lesão hepática (Kalyesubula et al., 2011; Gebremicael et al., 2021).

No gráfico na Figura 2C estão apresentadas as variações na média para os exames fosfatase alcalina (FAL) e gama glutamil transferase (GGT). Os resultados médios para FAL nos dois esquemas terapêuticos estudados são muito próximos no tempo basal, porém, ao final do tempo de seguimento de 72 semanas, o grupo usando DTG apresentou aumento na média de 10,64 UI/L. Estudos realizados por outros autores mostram que a elevação discreta nas enzimas geralmente é transitória e não necessita interrupção no tratamento. No entanto, se houver toxicidade grave (elevação > 5 vezes o limite superior da normalidade) ou se a pessoa apresentar sintomas graves, sugere-se trocar o tratamento (Martins et al., 2020; Wood et al., 2021). Em nosso estudo, o aumento da FAL foi discreto e permaneceu dentro do valor de referência (65 a 300 UI/L), sem indicar necessidade em mudar esquema de TARV.

No estudo de Anyanwu et al. (2021) encontrou-se aumento nas enzimas FAL, AST e ALT, estando associado ao uso de álcool, tabaco e/ou drogas ilícitas. Nosso estudo contrasta em características populacionais, pois em nossa população 66,33% (grupo DTG) que iniciaram TARV e 78,20% (grupo EFV) não fumavam. Aproximadamente 70% usaram álcool no último mês, sendo 51,48 e 54,88 até uma vez ao mês, respectivamente.

No caso do exame GGT, os indivíduos que iniciaram a TARV com DTG apresentavam valor médio de 68,91 UI/L, superior ao valor de referência (11 a 50 UI/L). Após transcorrido 72 semanas em uso da TARV, o valor médio para essa enzima reduziu para 41,83 UI/L, dentro do valor de referência.

Ademais, os indivíduos iniciando TARV com EFV apresentaram média inicial de 91,05 UI/L e, ao final do tempo de acompanhamento em 72 semanas, houve redução para 80,17 UI/L, conforme a Figura 2C. A média dos valores basais de GGT foram superiores ao valor de referência (11 a 50 UI/L) durante todo o seguimento. Ao final do acompanhamento, a média de GGT para EFV manteve-se acima do valor de referência. Outros estudos explicam que essa elevação na GGT pode estar relacionada ao uso prévio de bebidas alcoólicas e também pela utilização de TARV contendo EFV, um medicamento conhecido por sua toxicidade hepática e indução enzimática (Silva et al., 2021; Segamwenge et al., 2018; Agência Europeia de Medicamentos, 2012; Telli et al., 2016).

A elevada concentração da enzima GGT observada em pessoas com alta viremia também pode ser explicada devido à inflamação direta dos hepatócitos pelo HIV, indução de apoptose, disfunção mitocondrial e alteração da permeabilidade da membrana mitocondrial estimulando uma resposta inflamatória. Após iniciado o tratamento medicamentoso, há vários benefícios para o indivíduo como: diminuição da carga viral, melhora do quadro clínico, reconstituição imunológica e redução no risco de infecções oportunistas durante a infecção pelo HIV. Dentro desse contexto, observa-se também um resultado benéfico de redução na concentração das enzimas hepáticas, por exemplo, a GGT (Gil et al., 2007; Lucien et al., 2010; Shiferaw et al., 2016).

Nossos resultados observados para uso de TARV com DTG endossam os dados do estudo realizado por Gil et al. 2007, que descrevem a diminuição na concentração da enzima GGT como resultado de boa tolerância a TARV. Além disso, outras características da população contribuíram com tais resultados, como: ausência de coinfeção pelo vírus da hepatite C e/ou vírus da hepatite B, população jovem, não consumir de álcool em grande quantidade e não utilizar drogas ilícitas.

Para verificar se existiam diferenças estatisticamente significantes entre as variâncias dos resultados dos exames em função do tempo de seguimento na coorte, calculou-se a variância do resultado de cada exame nos tempos: basal (pré TARV), 24, 48 e 72 semanas. Na tabela 2 encontram-se os resultados dos exames laboratoriais da função hepática, estratificados por esquema terapêutico, número de resultados de exames disponíveis, DP, variância, intervalo de confiança (IC) e p-valor para o teste de Bonett, comparando a variância dos resultados de exames entre os dois diferentes esquemas terapêuticos estudados. O número total de exames foi diferente para cada analito, sendo em maior quantidade para as pessoas no esquema EFV (56,84%).

**Tabela 2** - Teste de Bonett comparando a variância entre os grupos DTG e EFV, nível de significância estatística de 5%.

<b>Bilirrubina Total</b>					
TARV	Resultados de exame	Desvio padrão	Variância	IC 95%	p-valor Bonett
DTG	119	0,482	0,233	0,363; 0,651	0,436
EFV	151	0,402	0,161	0,279; 0,585	
<b>Bilirrubina Direta</b>					
TARV	Resultados de exame	Desvio padrão	Variância	IC 95%	p-valor Bonett
DTG	73	0,162	0,026	0,144; 0,188	0,506
EFV	88	0,213	0,045	0,119; 0,045	
<b>Bilirrubina Indireta</b>					
TARV	Resultados de exame	Desvio padrão	Variância	IC 95%	p-valor Bonett
DTG	73	0,542	0,294	0,401; 0,755	0,051
EFV	90	0,346	0,120	0,208; 0,588	
<b>AST/TGO</b>					
TARV	Resultados de exame	Desvio padrão	Variância	IC 95%	p-valor Bonett
DTG	262	17,039	290,344	11,162; 26,207	0,244
EFV	395	19,935	19,935	15,573; 25,646	
<b>ALT/TGP</b>					
TARV	Resultados de exame	Desvio padrão	Variância	IC 95%	p-valor Bonett
DTG	268	26,888	722,959	15,987; 45,556	0,137
EFV	393	36,714	1347,927	26,534; 50,863	
<b>Gama GT</b>					
TARV	Resultados de exame	Desvio padrão	Variância	IC 95%	p-valor Bonett
DTG	143	77,544	6013,136	47,541; 128,242	0,058
EFV	249	116,800	13642,190	88,493; 155,383	
<b>Fosfatase Alcalina</b>					
TARV	Resultados de exame	Desvio padrão	Variância	IC 95%	p-valor Bonett
DTG	98	57,976	3361,210	38,712; 88,595	0,709
EFV	164	64,171	4117,973	46,434; 89,757	

Fonte: Autores.

A análise dos exames de bilirrubina total, direta e indireta, AST, ALT, GGT e fosfatase alcalina, utilizando o teste de Bonett, mostrou não haver diferença estatística para as variâncias, indicando que os dois esquemas terapêuticos estudados (dolutegravir 50mg + lamivudina 300mg + tenofovir 300mg e efavirenz 600mg + lamivudina 300mg + tenofovir 300mg) são seguros e, portanto, não acarretaram em alterações em exames laboratoriais usados como marcadores de função hepática.

De acordo com a literatura, os antirretrovirais em uso atualmente proporcionam maior potência e segurança para as PVHIV (Wu et al., 2017). Além disso, os medicamentos antirretrovirais mais recentes são frequentemente bem tolerados, se comparados àqueles inicialmente usados nos estágios iniciais da epidemia de HIV, nas décadas de 1980 e 1990. Portanto, os antirretrovirais usados na atualidade como esquemas de primeira linha, como o DTG, apresentam potente atividade antiviral e perfil de segurança favorável (Wu et al., 2017; Otto et al., 2021).

Objetivando realizar comparações entre as médias das diferenças para os resultados dos exames nos períodos 24, 48 e 72 semanas em relação ao período basal (para os grupos DTG e EFV) foi utilizado o teste de Dunnett. Cada resultado de exame no tempo 24, 48 e/ou 72 semanas foi subtraído do valor basal, obtendo assim a diferença do resultado entre os dois tempos, em valor absoluto. Após obter essa diferença, calculou-se a média para os indivíduos em uso de DTG e EFV e essas médias foram comparadas usando o teste estatístico de Dunnett. Os resultados dessa análise encontram-se descritos na Tabela 3.

**Tabela 3** - Teste de comparações múltiplas de Dunnett comparando a diferença das médias dos exames entre o grupo DTG e EFV, nível de significância estatística de 5%.

Médias das diferenças	<b>Bilirrubina Total</b> IC 95%	p-valor Dunnett
0,0405	-0,1311; 0,2122	0,641
Médias das diferenças	<b>Bilirrubina Direta</b> IC 95%	p-valor Dunnett
0,0338	-0,0429; 0,1106	0,381
Médias das diferenças	<b>Bilirrubina Indireta</b> IC 95%	p-valor Dunnett
0,029	-0,209; 0,267	0,807
Médias das diferenças	<b>AST/TGO</b> IC 95%	p-valor Dunnett
2,76	-3,10; 8,61	0,355
Médias das diferenças	<b>ALT/TGP</b> IC 95%	p-valor Dunnett
7,65	-3,46; 18,76	0,176
Médias das diferenças	<b>Gama GT</b> IC 95%	p-valor Dunnett
7,7	-26,1; 41,5	0,652
Médias das diferenças	<b>Fosfatase Alcalina</b> IC 95%	p-valor Dunnett
-9,0	-31,0; 12,9	0,415

Fonte: Autores.

Verificou-se não existir diferença com significância estatística entre as médias para as diferenças dos resultados dos exames entre os indivíduos em uso de TARV com DTG ou EFV. Esse achado endossa o encontrado pelo teste de Bonett e contribui para concluir que usar esquema terapêutico com DTG ou EFV demonstrou não prejudicar a função hepática. Assim, nossos achados corroboram com dados da literatura, indicando que os esquemas de TARV de primeira linha são seguros, bem tolerados e não causam elevações nas enzimáticas hepáticas (Brasil, 2018; Anyanwu et al., 2021).

#### 4. Conclusão

A partir dos resultados obtidos nesse estudo, conclui-se que o uso dos esquemas terapêuticos contendo DTG ou EFV para controle da infecção pelo HIV no Brasil são seguros, quanto aos exames marcadores de função hepática (bilirrubina total, direta e indireta, AST, ALT, GGT e fosfatase alcalina).

Mesmo não verificando diferenças estatísticas entre os dois esquemas terapêuticos e ambos terem demonstrado segurança ao se analisar a variação nos resultados dos exames hepáticos, é preciso monitorar periodicamente a função hepática, pois o fígado é o principal órgão metabolizador do corpo humano e sua função e integridade bioquímica devem estar preservadas. A realização dos exames laboratoriais possibilita identificar toxicidade relacionada com o uso da TARV e caso presente, modificações no esquema terapêutico podem ser realizadas para melhorar a segurança ao usuário, bem como a sua qualidade de vida.

As limitações do presente estudo incluíram a presença de dados faltantes para os exames laboratoriais e a diminuição no número de exames realizados ao longo de tempo de acompanhamento. Essa perda de segmento ao longo do período estudado prejudicou o monitoramento laboratorial e dificultou as análises estatísticas.

Como pontos fortes, ressalta-se ineditismo do estudo em analisar o impacto do EFV ou DTG nos exames marcadores de função hepática no Brasil, a elevada qualidade da coleta de dados pela equipe qualificada, estudo de vida real, comparando dois esquemas antirretrovirais para controle da infecção pelo HIV amplamente usados no Brasil e em outros países pelo mundo.

## Agradecimentos

Agradecimento especial a todos os pacientes que gentilmente aceitaram participar do estudo.

## Conflito de interesse

Os autores declaram que não há conflito de interesse.

## Referências

- Agência Europeia De Medicamentos – EMA. (2012). *Anexo I: resumo das características do medicamento – Efavirenz*. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121025124790/anx\\_124790\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121025124790/anx_124790_pt.pdf).
- Alghamdi, S., Alrbiaan, A., Alaraj, A., Alhurajji, A., Alghamdi, M., & Alrajhi, A. (2016). Elevated alanine aminotransferase levels in HIV-infected persons without hepatitis B or C virus coinfection. *Annals of Saudi Medicine*, 36(4), 288–291. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2016.288>
- Anyanwu, C. F., JohnBull, T. O., Usman, I. M., Aigbogun, E. O. J., Ochai, J., Qasem, A. H., Alkhayyat, S. S., Alexiou, A., & Batiha, G. E. S. (2021). Substance Use, Highly Active Antiretroviral Therapy, and Liver Enzymes: Evidence From a Cross-Sectional Study of HIV-Infected Adult Patients Without Comorbidities on HAART in the University of Port Harcourt Teaching Hospital. *Frontier in Reproductive Health*, 3(1), 1-12. <https://doi.org/10.3389/frph.2021.664080>
- Brasil (2018). *Protocolo Clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos*. Ministério da Saúde.
- Brasil (2018a). *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes*. Ministério da Saúde.
- Cai, J., Osikowicz, M., & Sebastiani, G. (2019). Clinical significance of liver transaminases in HIV-infected patients. *AIDS*, 33(8), 1267–1282. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002233>
- Chen, S., St Jean, P., Borland, J., Song, I., Yeo, A. J., Piscitelli, S., & Rubio, J. P. (2014). Evaluation of the effect of UGT1A1 polymorphisms on dolutegravir pharmacokinetics. *Pharmacogenomics*, 15(1), 9-16. <https://doi.org/10.2217/pgs.13.190>
- Cysne, A. C., Torga, E. D. G. C., Luzia, E. L., Lemos, L. M. C., Souza, L. M. S., Rocha, M. A. P., Siqueira, S. B., & Resende, S. E (2016). *Manual de Exames Laboratoriais da rede SUS-BH*. 1 ed. Prefeitura Municipal de Belo Horizonte.
- Dusingize, J. C., Hoover, D. R., Shi, Q., Mutimura, E., Rudakemwa, E., Ndacyayisenga, V., Gakindi, L., Mulvihill, M., Sinayobye, J. D., Musabeyezu, E., & Anastos, K. (2015). Association of Abnormal Liver Function Parameters with HIV Serostatus and CD4 Count in Antiretroviral-Naïve Rwandan Women. *AIDS Research And Human Retroviruses*, 31(7), 723–730. <https://doi.org/10.1089/AID.2014.0170>
- Ejilemele, A. A., Nwauche, C. A., & Ejele, O. A. (2007). Pattern of abnormal liver enzymes in HIV patients presenting at a Nigerian Tertiary Hospital. *The Nigerian Postgraduate Medical Journal*, 14(4), 306–309. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18163139/>
- Gebremicael, G., Tola, H. H., Gebreegziaxier, A., & Kassa, D. (2021). Incidence of Hepatotoxicity and Factors Associated During Highly Active Antiretroviral Therapy in People Living with HIV in Ethiopia: A Prospective Cohort Study. *HIV/AIDS*, 13(1), 329–336. <https://doi.org/10.2147/HIV.S283076>
- Gil, A. C. M., Lorenzetti, R., Mendes, G. B., Morcillo, A. M., Toro, A. A. D. C., Silva, M. T. N. D., & Vilela, M. M. D. S. (2007). Hepatotoxicity in HIV-infected children and adolescents on antiretroviral therapy. *Sao Paulo Medical Journal*, 125(1), 205-209.
- Kalyesubula, R., Kagimu, M., Opio, K. C., Kiguba, R., Semitala, C. F., Schlech, W. F., & Katabira, E. T. (2011). Hepatotoxicity from first line antiretroviral therapy: an experience from a resource limited setting. *African Health Sciences*, 11(1), 16–23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21572852/>
- Kim, H., Kim, S., & Jee, S. H. (2010). The independent effects of cigarette smoking, alcohol consumption, and serum aspartate aminotransferase on the alanine aminotransferase ratio in korean men for the risk for esophageal cancer. *Yonsei Medical Journal*, 51(3), 310–317. <https://doi.org/10.3349/yjmj.2010.51.3.310>
- Kim, W. R., Flamm, S. L., Di Bisceglie, A. M., Bodenheimer, H. C., & Public Policy Committee of the American Association for the Study of Liver Disease (2008). Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) as an indicator of health and disease. *Hepatology*, 47(4), 1363–1370. <https://doi.org/10.1002/hep.22109>
- Kontorinis, N., & Dieterich, D. (2003). Hepatotoxicity of antiretroviral therapy. *AIDS Reviews*, 5(1), 36–43. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12875106/>
- Lucien, K., Clement, A., Fon, N., Weledji, P., & Ndikvu, C. (2010). The effects of antiretroviral treatment on liver function enzymes among HIV-infected out patients attending the central hospital of Yaounde, Cameroon. *African Journal of Clinical and Experimental Microbiology*, 11(3),174-178. <https://doi.org/10.4314/ajcem.v11i3.57777>
- Martins, A. C. M., Oliveira, E. B., Roman, R (2020). *TeleCondutas: HIV: acompanhamento e tratamento de pessoas vivendo com HIV/AIDS na Atenção Primária à Saúde: versão digital 2020*. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. <https://www.ufrgs.br/telessaunders/teleconsultoria/0800-644-6543/#telecondutas-0800>.
- Mata-Marín, J. A., Gaytán-Martínez, J., Grados-Chavarría, B. H., Fuentes-Allen, J. L., Arroyo-Anduiza, C. I., & Alfaro-Mejía, A. (2009). Correlation between HIV viral load and aminotransferases as liver damage markers in HIV infected naive patients: a concordance cross-sectional study. *Virology Journal*, 6(1),1-4. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-6-181>

- Mendes, J. C., Bonolo, P. F., Ceccato, M., Costa, J. O., Reis, A., Dos Santos, H., & Silveira, M. R. (2018). Adverse reactions associated with first-line regimens in patient initiating antiretroviral therapy. *European journal of clinical pharmacology*, 74(8), 1077–1088. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2472-y>
- Minas Gerais (2018). *Boletim epidemiológico mineiro: análise epidemiológica de HIV/aids. Panorama do ano de 2017*. Secretaria Estadual de Saúde.
- Mulu, W., Gidey, B., Chernet, A., Alem, G., & Abera, B. (2013). Hepatotoxicity and associated risk factors in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy at Felege Hiwot Referral Hospital, Bahirdar, Ethiopia. *Ethiopian Journal of Health Sciences*, 23(3), 217–226. <https://doi.org/10.4314/ejhs.v23i3.4>
- Oikonomou, K. G., Tsai, E., Sarpel, D., & Dieterich, D. T. (2019). Liver Disease in Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clinics in Liver Disease*, 23(2), 309–329. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.12.011>
- Otto, A. O., Rivera, C. G., Zeuli, J. D., & Temesgen, Z. (2021). Hepatotoxicity of Contemporary Antiretroviral Drugs: A Review and Evaluation of Published Clinical Data. *Cells*, 10(5), 1-21. <https://doi.org/10.3390/cells10051263>
- Park, E. Y., Lim, M. K., Oh, J. K., Cho, H., Bae, M. J., Yun, E. H., Kim, D. I., & Shin, H. R. (2013). Independent and supra-additive effects of alcohol consumption, cigarette smoking, and metabolic syndrome on the elevation of serum liver enzyme levels. *PLoS One*, 8(5), e63439. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063439>
- Segamwenge, I. L., & Bernard, M. K. (2018). Acute Liver Failure among Patients on Efavirenz-Based Antiretroviral Therapy. *Case Reports in Hepatology*, 2018(1), 1-5. <https://doi.org/10.1155/2018/1270716>
- Silva, K. M. M.; Neves, R. A.; & Costa, S. H. N. (2021). Prevalência de alterações da gama-glutamil transferase e hematológicas em indivíduos que relataram uso de álcool. *Revista Brasileira Militar de Ciências*. 7(17), 23-30. <https://rbmc.emnuvens.com.br/rbmc/article/view/86/53>
- Shiferaw, M. B., Tulu, K. T., Zegeye, A. M., & Wubante, A. A. (2016). Liver Enzymes Abnormalities among Highly Active Antiretroviral Therapy Experienced and HAART Naïve HIV-1 Infected Patients at Debre Tabor Hospital, North West Ethiopia: A Comparative Cross-Sectional Study. *AIDS Research and Treatment*, 2016, 1985452. <https://doi.org/10.1155/2016/1985452>
- Teixeira, L. S., Ceccato, M. G. B., Carvalho, W. S., Costa, J. O., Bonolo, F. P., Mendes, J. C., & Silveira, M. R. (2020). Prevalência e fatores associados ao tabagismo em pessoas vivendo com HIV em tratamento. *Revista de Saúde Pública*, 54(1), 01-13. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054001828>
- Telli, E. M. R. P.; Frigeri, M.; & Mello, S. R. (2016). Avaliação da atividade de enzimas hepáticas em dependentes, ex-dependentes e não usuários do etanol. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. Santa Catarina, 48(3), 245-52.
- Tesfa, E., Siefu, D., Belayneh, Y., & Mekonnen, Z. (2019). Liver enzyme elevation in patients taking HAART compared with treatment naïve controls at Debre Berhan Referral Hospital: a comparative cross-sectional study, Northeast Ethiopia. *BMC Research Notes*, 12(1), 714. <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4748-4>
- Wannamethee, S. G., & Shaper, A. G. (2010). Cigarette smoking and serum liver enzymes: the role of alcohol and inflammation. *Annals of clinical biochemistry*, 47(4), 321–326. <https://doi.org/10.1258/acb.2010.009303>
- Woldu, M. A., Getaneh, H. D., Lenjisa, J. L., Tegegn, G. T., Umata, G. T., & Ayano, H. D. (2014). The Risk of Hepatotoxicity Associated with HAART/Anti-Tb Co-Treatment: A Case Control Study in a Central Ethiopian Referral Hospital. *Family Medicine and Medical Science Research*, 3(3), 1-6. <http://dx.doi.org/10.4172/2327-4972.1000129>
- Wood, S., Byrne, M., Deiss, R., Okulicz, J., O'Bryan, T., Schofield, C., & Ganesan, A. (2017). The incidence and risk factors associated with chronic liver enzyme elevation (cLEE) in HIV-monoinfected persons. *In Open Forum Infectious Diseases*, 4(1), 220-221. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx163.450>
- Wood, S., Won, S. H., Hsieh, H. C., Lalani, T., Kronmann, K., Maves, R. C., Utz, G., Schofield, C., Colombo, R. E., Okulicz, J. F., Blaylock, J., Agan, B. K., & Ganesan, A. (2021). Risk Factors Associated With Chronic Liver Enzyme Elevation in Persons With HIV Without Hepatitis B or C Coinfection in the Combination Antiretroviral Therapy Era. *Open Forum Infectious Diseases*, 8(3), ofab076. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab076>
- Wu, P. Y., Cheng, C. Y., Liu, C. E., Lee, Y. C., Yang, C. J., Tsai, M. S., Cheng, S. H., Lin, S. P., Lin, D. Y., Wang, N. C., Lee, Y. C., Sun, H. Y., Tang, H. J., & Hung, C. C. (2017). Multicenter study of skin rashes and hepatotoxicity in antiretroviral-naïve HIV-positive patients receiving non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor plus nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in Taiwan. *PLoS One*, 12(2), e0171596. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171596>