

Hepatite autoimune em paciente portador do vírus da imunodeficiência humana:

Relato de caso

Autoimmune hepatitis in a patient with human immunodeficiency virus: Case report

Hepatitis autoinmune en un paciente con virus de inmunodeficiencia humana: Reporte de caso

Recebido: 18/12/2024 | Revisado: 28/12/2024 | Aceitado: 29/12/2024 | Publicado: 04/01/2025

Rachel Leite Guedes

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7534-799X>
Hospital de Base do Distrito Federal, Brasil
Universidade do Distrito Federal, Brasil
E-mail: racheleiteguedes@hotmail.com

João Antônio Ayres da Motta Teodoro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9185-1155>
Hospital de Base do Distrito Federal, Brasil
Universidade do Distrito Federal, Brasil
E-mail: joaoayresteodoro@gmail.com

Liliana Sampaio Costa Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2447-8845>
Hospital de Base do Distrito Federal, Brasil
E-mail: mendesliliana2@gmail.com

Norma Thomé Jucá

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0035-4012>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: normajuca@hotmail.com

Marcos de Vasconcelos Carneiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4151-0114>
Hospital de Base do Distrito Federal, Brasil
Universidade Católica de Brasília, Brasil
E-mail: marcosvascarneiro@gmail.com

Resumo

A hepatite autoimune (HAI) é uma doença hepática crônica que predominantemente afeta mulheres, caracterizada por hipergamaglobulinemia, positividade para autoanticorpos, e alterações histológicas no fígado. Sem tratamento, pode evoluir para cirrose e insuficiência hepática. A síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI), que ocorre após o início da terapia antirretroviral em pacientes com HIV (vírus da imunodeficiência humana), pode desencadear HAI em indivíduos com predisposição genética para doenças autoimunes. A SIRI leva a uma intensificação dos sintomas inflamatórios devido à reação excessiva do sistema imunológico a infecções oportunistas preexistentes. O presente artigo objetiva apresentar um relato de caso de uma paciente vivendo com HIV que desenvolveu HAI após o início da terapia antirretroviral. O manejo clínico com imunossuppressores mostrou-se eficaz, destacando a importância do acompanhamento contínuo para a identificação precoce de complicações associadas e o ajuste terapêutico adequado.

Palavras-chave: Autoanticorpos; Terapia Antirretroviral; Doença Hepática Crônica; Hepatite Autoimune.

Abstract

Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic liver disease that predominantly affects women, characterized by hypergammaglobulinemia, positivity for autoantibodies, and histological changes in the liver. Without treatment, it can progress to cirrhosis and liver failure. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS), which occurs after the initiation of antiretroviral therapy in patients with HIV (human immunodeficiency virus), can trigger AIH in individuals with a genetic predisposition to autoimmune diseases. IRIS leads to an intensification of inflammatory symptoms due to the immune system overreacting to pre-existing opportunistic infections. This article aims to present a case report of a patient living with HIV who developed AIH after starting antiretroviral therapy. Clinical management with immunosuppressants proved to be effective, highlighting the importance of continuous monitoring for the early identification of associated complications and appropriate therapeutic adjustment.

Keywords: Autoantibodies; Antiretroviral Therapy; Chronic Liver Disease; Autoimmune Hepatitis.

Resumen

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad hepática crónica que afecta predominantemente a mujeres, caracterizada por hipergammaglobulinemia, positividad de autoanticuerpos y cambios histológicos en el hígado. Sin tratamiento, puede progresar a cirrosis e insuficiencia hepática. El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI), que se produce tras el inicio de la terapia antirretroviral en pacientes con VIH (virus de inmunodeficiencia humana), puede desencadenar HAI en personas con predisposición genética a enfermedades autoinmunes. IRIS conduce a una intensificación de los síntomas inflamatorios debido a que el sistema inmunológico reacciona exageradamente a infecciones oportunistas preexistentes. Este artículo tiene como objetivo presentar el reporte de un paciente viviendo con VIH que desarrolló HAI luego de iniciar terapia antirretroviral. El manejo clínico con inmunosupresores demostró ser efectivo, destacando la importancia del seguimiento continuo para la identificación temprana de complicaciones asociadas y el adecuado ajuste terapéutico.

Palabras clave: Autoanticuerpos; Terapia Antirretroviral; Enfermedad Hepática Crónica; Hepatitis Autoinmune.

1. Introdução

A hepatite autoimune (HAI) é uma doença hepática crônica que afeta prioritariamente mulheres. É definida pela presença de hipergamaglobulinemia, representada pelo aumento dos níveis séricos de imunoglobulinas, indicando uma reação imunológica exacerbada, positividade para autoanticorpos, consociação com antígenos leucocitários humanos, presença de hepatite de interface na histologia do órgão e resposta favorável à imunossupressão (Fallatah & Akbar, 2012).

Quando não tratada, a HAI pode progredir para cirrose hepática, insuficiência hepática e em alguns casos pode resultar em óbito. Desta forma, o diagnóstico precoce e tratamento apropriados, são essenciais para o melhor prognóstico e aumento da expectativa de vida destes pacientes.

A síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI) é definida pela piora incompatível do quadro prévio do paciente portador do vírus da imunodeficiência humana (HIV) após o início do tratamento com antirretrovirais. Após o início da terapia e com o fortalecimento do sistema imunológico, o mesmo pode reagir demasiadamente às infecções oportunistas preexistentes, gerando uma intensificação dos sintomas inflamatórios. Tais sintomas podem ser caracterizados pela presença de febre, linfonodomegalias, piora temporária dos sintomas e sinais específicos de infecções oportunistas (Santos, 2022).

Pacientes que apresentam fatores de risco ou predisposição genética para o desenvolvimento de doenças autoimunes, podem ser mais suscetíveis a desenvolver HAI durante o processo de reconstituição imune. Desta forma, a relação entre HAI e SIRI está na possibilidade de a reconstituição imunológica desencadear uma resposta autoimune que afeta o fígado, resultando em HAI em determinados indivíduos com HIV que iniciam o tratamento adequado.

O presente artigo objetiva apresentar um relato de caso de uma paciente vivendo com HIV que desenvolveu HAI após o início da terapia antirretroviral.

2. Metodologia

A presente investigação é um relato de caso clínico, trata - se de um estudo descritivo de natureza qualitativa (Estrela, 2018; Pereira et al., 2018; Toassi & Petri, 2021). A paciente assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e o trabalho passou pela aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CAAE 81757624.0.0000.5553). Todos os direitos da participante foram respeitados e preservados.

3. Relato de Caso

Paciente do sexo feminino, 57 anos e história de soropositividade para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), identificada em 2009, sem doenças prévias definidoras da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), e em tratamento antirretroviral com Lamivudina e Dolutegravir, apresentando CD4 de 675 células/mL e carga viral indetectável em exames

laboratoriais. A paciente era obesa, com peso 79 kg, altura 1,68 m e IMC (índice de massa corporal) 27,99 kg/m², negava uso de álcool ou abuso de drogas e nenhuma medicação foi introduzida nos seis meses anteriores, incluindo medicamentos de venda livre.

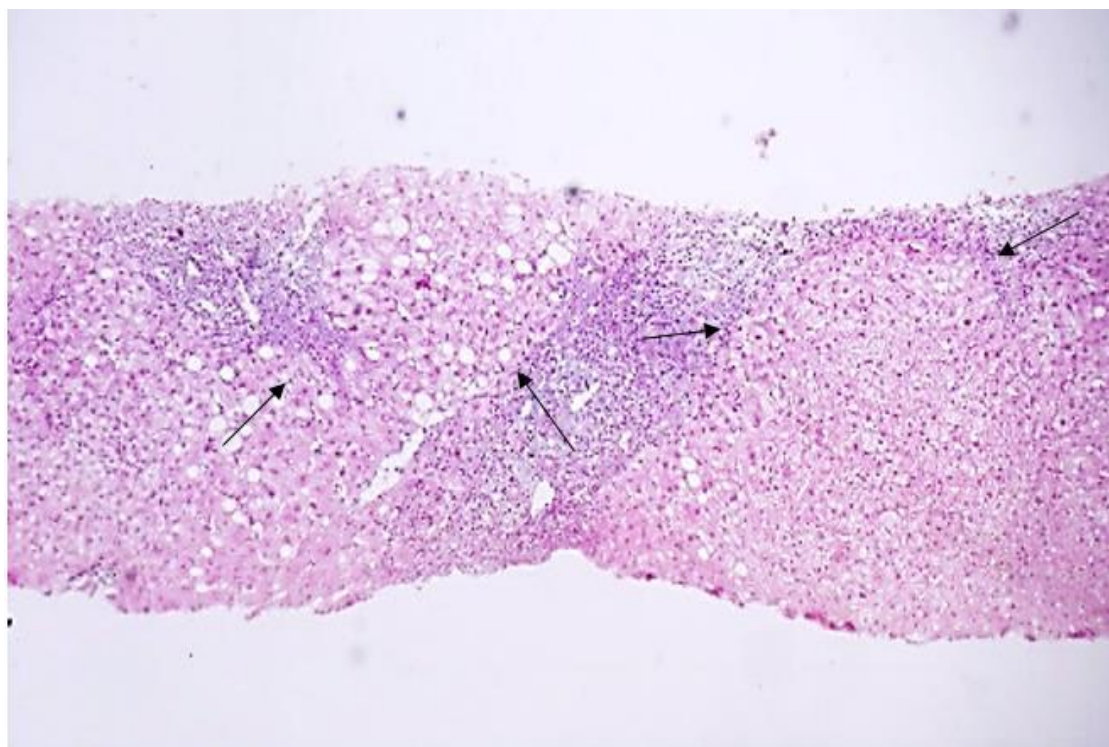
A paciente apresentava história de dor abdominal em hipocôndrio direito, associado a prurido generalizado e episódios de insônia com alteração do ciclo sono-vigília desde julho de 2019. Em exames laboratoriais realizados em novembro do mesmo ano foi evidenciado aumento de enzimas hepáticas e canaliculares nos seguintes valores: transaminase glutâmico oxalacética (TGO) 194 (VR: 15-32 U/L), transaminase glutâmico pirúvica (TGP) 124 (VR 17-31 U/L), gama glutamil transferase (GGT) 617 (VR 7-32 U/L) e fosfatase alcalina (FAL) 177 (VR 65-300 U/L). Foi realizada ultrassonografia de abdome complementar em 22 de novembro de 2019 que demonstrou fígado heterogêneo com aumento da ecogenicidade do parênquima sugerindo esteatose hepática leve, sem dilatação de vias biliares.

No mesmo ano foram solicitados autoanticorpos com os seguintes resultados: fator antinuclear (FAN) 1:160 padrão pontilhado fino denso, anti LKM1 não reagente, anti músculo liso não reagente e anticorpo antimitocôndria (AMA) não reagente. Além de sorologias para vírus A, B e C não reagentes. O metabolismo de cobre e ferro estavam normais, com Ferro: 137 (VR 65-165 mcg/dL), Ferritina 381 (VR 37-145 ng/mL), ceruloplasmina 30,8 (VR 21-53 mg/dL) e o valor da alfa 1 antitripsina era 119 (VR 90-200 mg/dL).

Durante a investigação diagnóstica foi aventada a possibilidade de hepatite medicamentosa induzida pela terapia antirretroviral, esteatohepatite não alcoólica (EHNA) e hepatite autoimune.

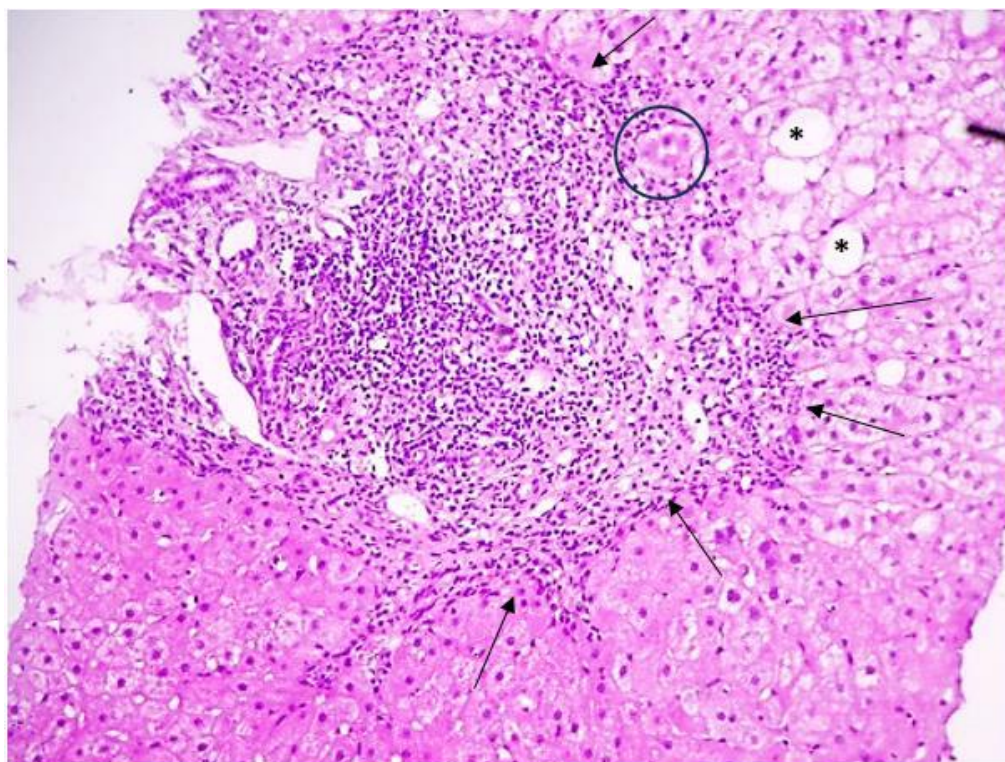
Devido às manifestações clínicas e persistência de alterações laboratoriais foi realizada biópsia hepática em 17 de dezembro de 2019 que evidenciou hepatite crônica com moderada fibrose e intensa atividade inflamatória (F3/A3). A amostra continha 15 espaços porta, com predomínio celular de linfócitos e plasmócitos, presença de hepatite de interface e fibrose peri-sinusoidal associado a pequena quantidade de rosetas como demonstra o recorte nas Figuras 1 e 2.

Figura 1 - Histopatológico hepático – Tricrômico de Masson – (x20) – Nota-se fibrose portal com expansão de septos incompletos, não caracterizando nódulos (setas).



Fonte: Elaborado pelos autores (2024)

Figura 2 – Histopatológico hepático – H&E (x40) – Nota-se intenso infiltrado constituído predominantemente por linfócitos e plasmócitos, alguns eosinófilos e neutrófilos que ultrapassam a placa limitante (setas). Observa-se ainda uma roseta de hepatócitos (círculo) e esteatose (asterisco).



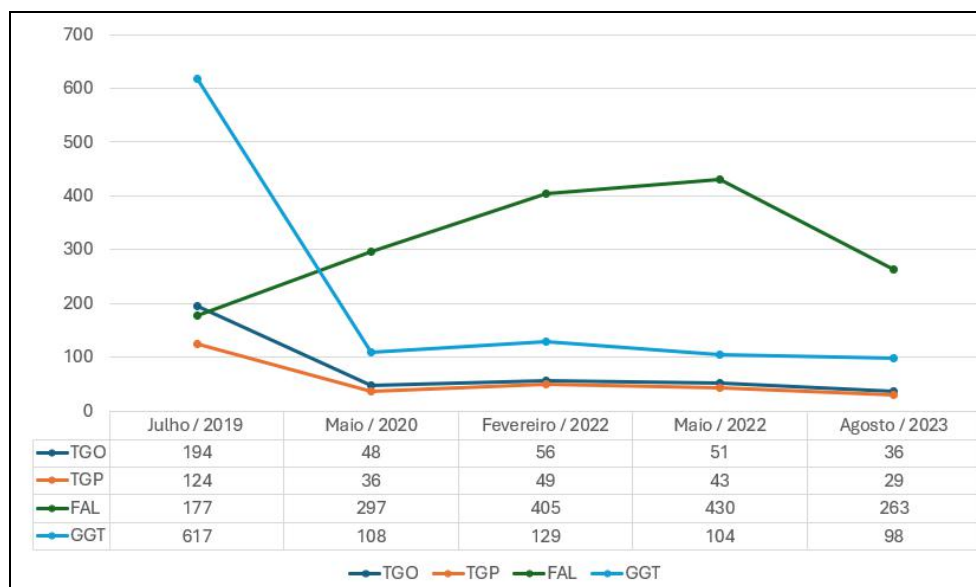
Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

Após a realização da biópsia hepática, foi calculado o escore para hepatite autoimune conforme diretrizes estabelecidas na literatura. O escore totalizou 16 pontos, sendo atribuído conforme os seguintes critérios: sexo feminino, fator antinuclear positivo (título > 1:80), anticorpo antimitocôndria não reagente, ausência de marcadores de hepatites virais, ausência de exposição a drogas hepatotóxicas, consumo diário de álcool inferior a 25 g/dia e histologia hepática compatível com o diagnóstico de hepatite autoimune. Ressalta-se que a dosagem de imunoglobulina G e a eletroforese de proteínas não foram realizadas, resultando na ausência de pontuação para esses parâmetros (Alvarez *et al.*, 1999).

Foi aplicado também o escore simplificado para hepatite autoimune, no qual a paciente obteve pontuação por apresentar fator antinuclear positivo (título > 1:80), histologia hepática característica de hepatite autoimune e ausência de marcadores de hepatites virais, totalizando 6 pontos. Em virtude da ausência do valor de imunoglobulina G, o resultado foi classificado como provável.

Com a realização do diagnóstico foi instituído o tratamento com Azatioprina (AZA) e Prednisona respectivamente na dose de 50 e 30 mg ao dia. Em maio de 2020 a paciente já apresentava melhora dos exames laboratoriais com TGO 48, TGP 36, GGT 108 e FAL 297, assintomática, conforme demonstrado na Figura 3. A paciente realizou elastografia hepática transitória - Fibroscan® em julho de 2020, com CAP: 268 dB/m e E: mediana 21,3 kPa, compatível com fibrose grau 4 do Escore de Metavir e esteatose moderada.

Figura 3 - Evolução dos exames laboratoriais.



Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

Atualmente, a paciente realiza acompanhamento trimestral, com manutenção do tratamento imunossupressor e corticosteroide em dose baixa. Em uso de 100 mg de AZA e 2,5 mg de Prednisona. Última elastografia hepática realizada em setembro de 2024 é compatível com fibrose grau 2 do Escore de Metavir e esteatose leve (CAP: 264 dB/m e E: mediana: 10 kPa), que demonstra melhora significativa em relação ao exame anterior, conforme ilustrado na Tabela 1.

Tabela 1 - Evolução de fibrose (F) e esteatose hepática (S) em exames de Fibroscan®

Período/Variáveis	CAP (dB/m)	E: mediana (kPa)	Conclusão
Julho/2020	268	21,3	F4/S2
Setembro/2024	264	10,0	F2/S1

CAP: *Controlled Attenuation Parameter*; kPa: *Kilo Pascal*

Fonte: Elaborado pelos autores (2024)

4. Discussão

O uso da terapia antirretroviral em pacientes que apresentam infecção pelo vírus da imunodeficiência humana visa abolir a replicação viral, melhorar a resposta imune e reduzir a progressão para a síndrome da imunodeficiência adquirida. Entretanto, em pequena parte dos casos, o início do tratamento com antirretrovirais pode levar ao desenvolvimento da SIRI.

A SIRI é caracterizada pela presença de alterações inflamatórias associadas ao agravamento paradoxal de processos infecciosos preexistentes após o uso da terapia antirretroviral em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana. Estas infecções preexistentes já podem ter sido previamente diagnosticadas e tratadas, conhecidas como SIRI paradoxal, ou podem ser subclínicas e manifestadas somente após a recuperação imunológica do hospedeiro, estabelecida como SIRI reveladora.

Para a confirmação, os principais critérios diagnósticos para definição de SIRI devem estar presentes, sendo eles: presença de coinfeção pelo HIV, com contagem de células TCD4 inferior a 100, antes do início da TARV. Além disso, é mandatória a presença de resposta virológica sustentada após o início do tratamento, ausência de manifestações clínicas decorrentes de manifestação inflamatória, e associação temporal entre o início do tratamento e manifestações clínicas da doença (Sax, 2024).

Os casos decorrentes de etiologias infecciosas podem ocorrer de maneira precoce após o início da TARV, já as doenças autoimunes podem se manifestar mais tardiamente, durante as fases posteriores da recuperação imunológica (Cai & Sereti, 2021).

O desenvolvimento de hepatite autoimune causada pela SIRI é uma manifestação rara, porém já documentada. Existem algumas teorias que possam sugerir o aumento da resposta imunológica nestes indivíduos. A reconstituição de células T e liberação de citocinas inflamatórias podem desencadear ou desmascarar processos autoimunes em indivíduos geneticamente suscetíveis. Essa suscetibilidade genética pode envolver fatores relacionados ao complexo de histocompatibilidade e outros genes envolvidos na regulação do sistema imunológico, responsáveis por desencadear a doença em questão.

As células Th17 são um tipo específico de linfócitos T auxiliares, responsáveis pela produção de uma citocina pró inflamatória chamada de Interleucina-17 (IL-17). Elas executam um papel importante na resposta imunológica, principalmente contra patógenos extracelulares. Entretanto, quando as células Th17 são ativadas de maneira inadequada, isso pode levar a uma resposta inflamatória crônica exacerbada que pode causar danos aos tecidos saudáveis e contribuir para a progressão da doença (Moura *et al.*, 2014).

Estudos indicam que a coinfeção por vírus B ou C pode causar a ativação anômala de células TCD4 + e TCD8+, que podem resultar em danos ao tecido hepático. A exposição aos antígenos virais pode desencadear uma resposta imune cruzada, onde células T atacam tanto o vírus quanto autoantígenos hepáticos favorecendo o desenvolvimento de hepatite autoimune.

Nos pacientes infectados pelo HIV que apresentam componente de autoimunidade predominante, como elevação de autoanticorpos e alterações histológicas sugestivas, como no caso relatado em questão, o tratamento conjunto com imunossuppressores e antirretrovirais deve ser considerado. Após a instituição da terapia é recomendado o acompanhamento e

monitoramento periódico de complicações, como desenvolvimento de infecções oportunistas e alteração de função hepática (Cazanave *et al.*, 2006).

Embora o HIV não seja um vírus hepatotrópico, ele é capaz de induzir lesões hepáticas por mecanismos indiretos, principalmente pela ativação das células estreladas hepáticas. Quando ativadas, essas células deixam o estado quiescente e assumem um fenótipo miofibroblástico, com a subsequente produção excessiva de colágeno e outras proteínas da matriz extracelular, contribuindo para o desenvolvimento de fibrose hepática. Além disso, o HIV pode afetar a função das células de Kupffer, levando à liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, como TNF- α (Fator de Necrose Tumoral Alfa) e TGF- β (Fator de Crescimento Transformador Beta), que intensificam a resposta inflamatória e promovem a ativação das células estreladas. Esses processos aumentam a produção de matriz extracelular e aceleram o processo fibrótico, exacerbando o dano hepático em indivíduos infectados pelo HIV (Navarro, 2008).

A relação entre inflamação e fibrose em pacientes com hepatite autoimune é investigada por meio da elastografia transiente como método de avaliação. O momento da análise é crucial, pois a inflamação ativa pode superestimar a fibrose, especialmente em períodos de atividade inflamatória intensa. Além disso, a inflamação crônica pode levar ao desenvolvimento de fibrose hepática, e a redução da atividade inflamatória, frequentemente alcançada por meio de tratamento imunossupressor, pode melhorar os parâmetros de fibrose. A monitorização regular da fibrose hepática por elastografia é importante para avaliar a resposta ao tratamento e o prognóstico dos pacientes. Os estudos indicam que, com a imunossupressão adequada e o controle da doença de base, é possível observar não apenas a diminuição da atividade inflamatória, mas também a estabilização ou reversão da fibrose hepática ao longo do tempo (Hartl *et al.*, 2016).

Em relação a elastografia hepática do caso descrito, observa-se uma fibrose significativa, devido a atividade inflamatória hepática persistente. Com o passar do tratamento, houve redução do grau de atividade inflamatória devido a imunossupressão e tratamento da doença de base.

Além da hepatite autoimune, é fundamental excluir outros diagnósticos diferenciais, como a hepatite medicamentosa induzida pela TARV e a esteatohepatite não alcoólica (EHNA). A hepatite medicamentosa é decorrente de uma complicação significativa em pacientes HIV positivos, resultante de toxicidade direta dos antirretrovirais, reações de hipersensibilidade e interações medicamentosas, manifestando-se por elevação das transaminases, icterícia e hepatomegalia. O diagnóstico baseia-se na história clínica e exames laboratoriais, e o manejo inclui a descontinuação do fármaco suspeito e reavaliação da terapia com opções menos hepatotóxicas.

A lamivudina e o dolutegravir, ambos utilizados no tratamento da infecção por HIV, apresentam um perfil de segurança hepática favorável. A lamivudina, um inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeos, é geralmente bem tolerada e raramente associada a hepatotoxicidade significativa, no entanto, pode ocorrer um leve aumento das enzimas hepáticas, especialmente em pacientes coinfectados com hepatite B ou C. O dolutegravir, por sua vez, um inibidor de integrase, também apresenta uma baixa incidência de hepatotoxicidade, embora casos raros de elevação das enzimas hepáticas tenham sido relatados, particularmente em indivíduos com hepatite pré-existente. Ambos os medicamentos podem estar implicados na síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI), especialmente em pacientes com contagens de CD4 muito baixas, levando a uma resposta inflamatória exacerbada e infecções subjacentes, que pode impactar a função hepática. Assim, a monitorização regular da função hepática é recomendada durante o tratamento, principalmente em pacientes com condições hepáticas preexistentes (Baril *et al.*, 2019).

A EHNA, por sua vez, é caracterizada pelo depósito de gordura no fígado, ocorrendo em indivíduos com baixo consumo de álcool, e pode levar a inflamação, fibrose e cirrose. Os fatores de risco incluem doenças metabólicas como hipertensão, diabetes e sobrepeso com sintomas que podem variar de assintomáticos a fadiga e dor abdominal. O diagnóstico é

realizado por exames laboratoriais, ultrassonografia e, às vezes, biópsia hepática, enquanto o tratamento envolve mudanças no estilo de vida e monitoramento da função hepática (Friedman, 2022).

O dolutegravir, amplamente utilizado no tratamento do HIV, está relacionado ao desenvolvimento de alterações metabólicas, como ganho ponderal, resistência à insulina e síndrome metabólica. Estudos indicam que o ganho de peso associado ao uso desse fármaco é mais pronunciado em mulheres, indivíduos negros e pacientes com baixo índice de massa corporal antes do início do tratamento. Além disso, a medicação pode impactar vias metabólicas relacionadas ao transporte de glicose, favorecendo a resistência insulínica. Essas alterações, em conjunto, contribuem para o aumento do risco de síndrome metabólica, ressaltando a necessidade de vigilância periódica em pacientes tratados com essa medicação (Baril *et al.*, 2019).

5. Conclusão

O diagnóstico diferencial da SIRI é amplo e inclui a progressão da infecção oportunista inicial, sendo sempre necessária à sua exclusão. É importante ressaltar que a SIRI não é causa direta de hepatite autoimune, e sim um potencial desencadeador em pacientes com predisposição genética ou outros fatores de risco para o desenvolvimento de doenças autoimunes. A relação complexa entre o sistema imune, fatores genéticos e ambientais podem contribuir para o surgimento dessa condição. Desta forma, o monitoramento cuidadoso dos pacientes em tratamento antirretroviral, por meio de acompanhamento clínico regular e monitorização, associados à abordagem multidisciplinar são imprescindíveis para detectar e gerenciar precocemente possíveis complicações, incluindo a hepatite autoimune.

Referências

- Alvarez, F., et al. (1999). International Autoimmune Hepatitis Group Report: Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology*, 31(5), 929–938.
- Baril, J. G., et al. (2019). Dolutegravir for the treatment of HIV-1 infection: A review of its clinical efficacy and safety. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 6, 2049936119850329. <https://doi.org/10.1177/2049936119850329>.
- Cai, C. W., & Sereti, I. (2021). Residual immune dysfunction under antiretroviral therapy. *Seminars in Immunology*, 51. <https://www.clinicalkey.com> (<https://www.clinicalkey.com>).
- Cazanave, A. C., Rakotondravelo, S., Morlat, P., Blanco, P., Bonnet, F., & Beylot, J. (2006). Hépatite auto-immune chez une patiente co-infectée VIH-VHC: Difficultés diagnostiques et thérapeutiques. *La Revue de Médecine Interne*, 27, 414–419. <file:///C:/Users/acer/Downloads/Cazanave%20et%20al.pdf>.
- Fallatah, H.I.; Akbar, H.O. (2012). Autoimmune Hepatitis as a unique form of an autoimmune liver disease: Immunological Aspects and Clinical Overview. Hindawi Publishing Corporation. v.2012, article ID 312817, 17 pages
- Ferguson, L. A. (2014). Autoimmune Hepatitis: A noninfectious killer. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*. 26, 13-18.
- Friedman, L. S. (2022, abril 5). Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests. In: UptoDate [Internet]. <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-abnormal-liver-biochemicaland-function-tests>.
- Goldberg, E., Chopra, S., & Rubin, J. N. (2022, maio 12). Acute liver failure in adults: Etiology, clinical manifestations, and diagnosis. In: UptoDate [Internet]. <https://www.uptodate.com/contents/acute-liver-failure-in-adultsetiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>.
- Hartl, J., et al. (2016). Transient elastography in autoimmune hepatitis: Timing determines the impact of inflammation and fibrosis. *Journal of Hepatology*, 65(4), 769–775.
- Heneghan, M. A. (2022, abril 4). Overview of autoimmune hepatitis. In UpToDate [Internet]. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-autoimmune-hepatitis>.
- Liberal, R., et al. (2013). Autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*, 41, 126–139.
- Moura, M. C., et al. (2014). Autoimmune hepatitis in a patient infected by HIV-1 and under highly active antiretroviral treatment: Case report and literature review. *World Journal of Immunology*. <https://academic.oup.com/cid/article/46/1/e12/339479>.
- Murthy, A. R., Marulappa, R., Hegde, U., Kappadi, D., Ambikathanaya, U. K., & Nair, P. (2015). Treatment guidelines and prognosis of immune reconstitution inflammatory syndrome patients: A review. *Journal of International Oral Health*, 7(4), 92–95.
- Navarro, RMC (2008). Avaliação da progressão da fibrose hepática de pacientes coinfectados por HIV/HCV em serviços de atendimento a pacientes com HIV/AIDS (Tese <http://www.tes.usp.br/tes/por/5/513/tde-2506-152>).

Quintero, O. L., et al. (2012). Autoimmune disease and gender: Plausible mechanism for the female predominance of autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*, 38, 109–119.

Rafael, M. A., et al. (2023). Autoimmune liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients: 3 case series. *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*, 30(Suppl 2), 26–31.

Santos, R. T. T dos. (2022). Identificação de biomarcadores diagnósticos e prognósticos da síndrome inflamatória da reconstituição imune associada à tuberculose em pacientes coinfectados com HIV-1 (Tese de Doutorado). Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina, Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador.

Sax, P. E. (2024). Overview of immune reconstitution inflammatory syndromes. In Gandhi, R. T., & Mitty, J. (Eds.), *UpToDate*. <https://www.uptodate.com>.

Singanayagam, A., & Bernal, W. (2015). Update on acute liver failure. *Current Opinion in Critical Care*, 21(2), 134–141. <https://www.uptodate.com/contents/immune-reconstitution-inflammatory-syndrome>

Whitehouse, T., & Wendon, J. (2013). Acute liver failure. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 27(5), 757–769.