RPDI
Setembro > Dezembro 2011 / Vol. 7 > N.º 3

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Hepatotoxicidade associada aos anti-retrovirais

Hepatic toxicity associated with antiretroviral therapy

/ C. Valente[1] / C. Fernandes[2]

[1] Assistente Hospitalar Graduada de Infecciologia
[2] Interna do Internato Complementar de Infecciologia

Serviço de Doenças Infecciosas
(Dir: Dr António Vieira)
Centro Hospitalar de Coimbra, EPE
Coimbra

Correspondência:

Cristina Valente
Serviço de Doenças Infecciosas
Centro Hospitalar de Coimbra, EPE
Quinta dos Vales
3041-801 S. Martinho do Bispo – Coimbra

Tel: +351 239800155
Fax: +351 239800132
e-mail: cristinavalente@chc.min-saude.pt

/ Resumo

Na era da terapêutica anti-retroviral altamente eficaz, as complicações relacionadas com o fígado são cada vez mais comuns, constituindo a toxicidade hepática uma causa frequente de morbilidade, mortalidade e de descontinuação terapêutica. É difícil determinar qual o contributo de cada fármaco anti-retroviral no desenvolvimento da toxicidade hepática, podendo qualquer um, potencialmente hepatotóxico, ser o responsável pela elevação das enzimas hepáticas. Para além disso, a presença dos vírus das hepatites B (VHB) e C (VHC) aumentam o risco de hepatotoxicidade. Na maioria dos casos, as manifestações clínicas são ligeiras e evoluem sem consequências clínicas. Como as diferentes etiologias têm impacto clínico diferente, é essencial identificar todas as possíveis causas de hepatotoxicidade, de forma a serem aplicadas medidas que minimizem este problema.

Palavras-chave: Terapêutica anti-retroviral, Fígado, Hepatotoxicidade.

/ Abstract

Liver-related complications in human immunodeficiency virus-infected patients are increasing in the highly active anti-retroviral therapy era and liver toxicity is a frequent cause of morbidity, mortality and treatment discontinuation. The contribution of each drug to liver toxicity is difficult to determine, as every anti-retroviral drug has been associated with liver enzyme elevation. In addition the presence of HBV and HCV also complicates anti-retroviral treatment by increasing rates of drug toxicity. In most cases these manifestations are mild and exist without clinical consequence. As different aetiologies have different clinical impact, it is essential to identify all potential causes of liver injury to correctly implement steps to alleviate this condition.

Key-words: *Antiretroviral therapy, Liver, Hepatic toxicity.*

/ Introdução

As alterações das provas da função hepática são causa frequente quer de morbilidade e mortalidade, quer de descontinuação terapêutica nos indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH). Num estudo que envolveu mais de 23 000 doentes, a morte relacionada com o fígado foi a causa não relacionada com o VIH mais vezes identificada e responsável por 14,5% das mortes[1].

Qualquer fármaco anti-retroviral pode ser potencialmente hepatotóxico, apesar de alguns causarem maior lesão hepática do que outros. A toxicidade hepática ocorre mais frequentemente em indivíduos com disfunção hepática subjacente. Há também determinados factores que podem ter um efeito aditivo ou potenciar o efeito tóxico, tais como o álcool, a co-infecção pelos vírus VHB e VHC, para além de outros fármacos (ex: isoniazida, rifampicina).

/ Definição e Mecanismos

A definição mais aceite de hepatotoxicidade é a usada no *AIDS Clinical Trials Group*, considerando-se hepatotoxicidade severa a de grau 3 ou 4 consoante a elevação das transaminases seja superior a 5 ou 10 vezes o valor normal (VN)[2]. No caso de discordância no valor destas enzimas, deve considerar-se o valor mais elevado.

A terapêutica anti-retroviral (TARV) raramente induz hepatotoxicidade severa embora tenha sido descrita em 2-18%, numa metanálise publicada[3]. São vários os mecanismos possíveis envolvidos na etiologia da hepatotoxicidade associada à TARV nomeadamente, um efeito tóxico directo do fármaco, reconstituição imune na presença dos vírus VHB e/ou VHC, reacções de hipersensibilidade (ex: nevirapina) ou fenómenos de toxicidade mitocondrial [ex: análogos nucleosídicos da transcriptase reversa (NRTI)][3,4,5]. A esteatose hepática parece ser também um mecanismo potencialmente envolvido[6].

Apesar da síndroma de reconstituição imune ser controversa, como mecanismo de toxicidade hepática[3,4,5], há dados que a suportam: o dano hepático induzido pelas infecções crónicas pelo VHB e VHC é sobretudo mediado imunologicamente e o défice imunitário causado pelo VIH é o responsável pela reacção atenuada do fígado em indivíduos co-infectados (ex: transaminases normais ou ligeiramente elevadas). A inibição da replicação do VIH com a TARV, desencadeia uma resposta imune restaurada frente aos antigénios do VHB e do VHC presentes nas células hepáticas, ocorrendo um aumento da actividade citolítica contra as células hepáticas infectadas pelo vírus. A subida de CD4 superior a 50 células, após início da TARV, foi descrito como factor independente para hepatotoxicidade[3,4,6,7,8].

/ Manifestações clínicas e factores de risco

As manifestações de hepatotoxicidade têm um amplo espectro que vai desde formas assintomáticas até quadros de insuficiência hepática fulminante. Na maioria dos casos, a hepatotoxicidade associada à TARV é assintomática e limitada à elevação das enzimas hepáticas. Esta resolve de forma espontânea na maioria dos casos e sem necessidade de interrupção terapêutica[9], tratando-se de um processo chamado de "adaptação"[10]. Pelo contrário, uma hepatotoxicidade sintomática está associada a uma significativa morbilidade e mortalidade[11]. Apesar da falência hepática ser rara, há casos isolados descritos associados aos diferentes NRTI, nevirapina, efavirenze, indinavir, atazanavir e darunavir[5]. Saliente-se que, a exposição contínua à TARV, num doente já com manifesta toxicidade hepática sintomática, pode levar a uma falência hepática e morte[11].

Os factores que têm sido claramente associados ao risco de hepatotoxicidade são: 1) valor basal das enzimas hepáticas[12,13], 2) co-infecção pelos VHB e/ou VHC[11,12,14,15,16] e 3) TARV, especialmente a nevirapina[13,17], didanosina ou Inibidores da Protease (IP) potenciados com doses altas de ritonavir[7,8,13,14,16,18]. Foi já demonstrado que o risco de hepatotoxicidade é claramente maior após TARV em indivíduos com maior grau de fibrose hepática[19]. No caso da co-infecção por VHB e VHC, a toxicidade hepática de grau 3 ou 4 é muito mais frequente, estando a presença de VHC associada, só por si, a um risco 3-4 vezes superior[12,15], particularmente em indivíduos com genótipo 3[20,21,22]. Dados publicados na literatura em indivíduos não co-infectados, mostram graus de hepatotoxicidade de grau 4 em 11,2%, enquanto na co-infecção, estão descritas taxas de 14,7% no caso do VIH/VHB e de 16,7% na co-infecção VIH/VHC[14]. Em relação aos fármacos anti-retrovirais, o risco de hepatotoxicidade associado à nevirapina é substancialmente superior em indivíduos VHC positivos[8].

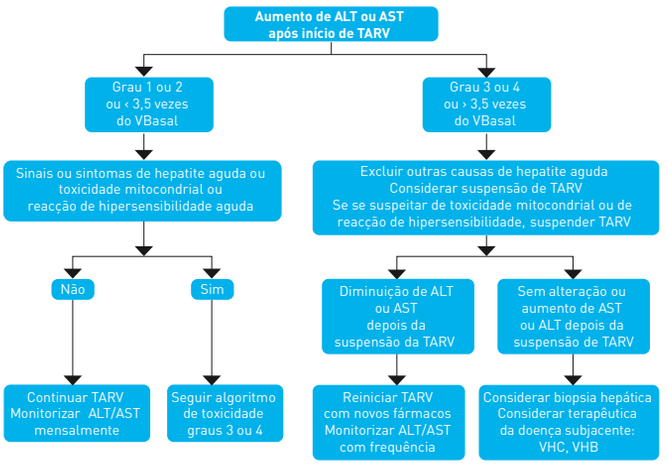
Analisando vários estudos publicados, parece haver uma associação entre a classe dos NNRTI (não análogos nucleosídicos da transcriptase reversa) e o aparecimento de fenómenos de hipersensibilidade, que surgem precocemente após introdução da TARV, particularmente, em indivíduos co-infectados por VHB e/ou VHC. Nestes, o risco de toxicidade hepática é claramente superior[23].

Outros factores de risco têm sido descritos como associados a uma maior propensão para hepatotoxicidade associada à TARV, tais como, idade avançada, sexo feminino, álcool, uso de cocaína, trombocitopenia[8,13], insuficiência renal[8,13], entre outros.

/ Anti-Retrovirais e toxicidade hepática

Os aspectos descritos têm sido contraditórios no que diz respeito ao risco de hepatotoxicidade associada às diferentes classes de anti-retrovirais, até porque, a sua combinação torna naturalmente difícil atribuir o dano hepático a um fármaco em particular.

As manifestações de hepatotoxicidade ocorrem em diferentes fases, consoante as diferentes classes de fármacos: no caso dos NRTI, estes originam uma esteatose



Quadro 1 – Procedimentos perante hepatotoxicidade causada por anti-retrovíricos

hepática, causada provavelmente por toxicidade mitocondrial que habitualmente se manifesta após seis meses de tratamento. Os NNRTI frequentemente causam reacções de hipersensibilidade nas primeiras 12 semanas de tratamento. Com a utilização de IP, os resultados têm sido mais controversos, tendo sido reconhecida hepatotoxicidade em qualquer altura do tratamento[5]. Também os indivíduos co-infectados por vírus das hepatites estão em maior risco com o uso de IP.

1. NRTI

No que diz respeito à classe dos NRTI, a maioria destes fármacos induz toxicidade mitocondrial, que se pode manifestar com ou sem esteatose hepática. A zidovudina, estavudina e didanosina, têm sido os fármacos mais vezes apontadas como mais hepatotóxicos. O quadro clínico consiste em sintomatologia inespecífica, incluindo náuseas, vómitos, mialgias, astenia, dores abdominais e por vezes icterícia e hepatomegália, podendo estar presente um quadro laboratorial misto de citólise/colestase[24].

A acidose láctica é rara mas, potencialmente ameaçadora. Ocorre mais frequentemente com a estavudina, didanosina e menos, com a zidovudina, abacavir ou lamivudina. Constituem factores de risco a obesidade, o sexo feminino, a gravidez, a terapêutica com ribavirina, a diminuição da creatinina e o baixo valor do *nadir* CD4[5]. Fazem parte da sintomatologia queixas inespecíficas, tais como a fadiga, náuseas, vómitos, dores abdominais, perda de peso e dispneia, que podem ter uma evolução lenta ou mais rápida. Laboratorialmente, encontra-se elevação do lactato, com ou sem acidose metabólica, elevação da creatininafosfoquinase (CPK), desidrogenase láctica (LDH), amilase, lipase, gamaglutamil transferase (GGT) e diminuição do valor de bicarbonatos. A ecografia revela a presença de esteatose. Podem ocorrer casos severos de acidose láctica, mesmo antes da lactatémia sintomática. A medição regular dos lactatos não constitui uma rotina e a sua elevação não é preditiva de acidose láctica[25], no entanto, perante a sua suspeita, deve fazer-se uma monitorização adequada.

As reacções de hipersensibilidade (HSR) ao abacavir caracterizam-se por exantema, que é, em geral, mais discreto que o exantema da nevirapina, ocorrendo febre em cerca de 80% dos doentes, bem como sintomas gastrintestinais, tais como náuseas, vómitos, diarreia e dor abdominal. É frequente a elevação das transaminases, fosfatase alcalina, LDH e creatinina. Apesar de rara, a falência hepática já foi descrita[26] e a eosinofilia é rara[24]. O critério a favor de HSR é a ocorrência de um quadro febril nas primeiras 6 semanas de tratamento, acompanhado de sintomas gastrintestinais/respiratórios com agravamento a cada toma[24].

2. NNRTI

A incidência de hepatite sintomática com a nevirapina é de 2,5-11%, variando com o sexo e a situação imunológica do doente[27]: em mulheres com CD4 > 250 cél/mm3, a incidência de hepatotoxicidade sintomática é de 11% *versus* 0,9% em mulheres com < 250 cél/mm3. Vários casos de hepatotoxicidade severa, alguns deles fatais, foram descritos com a utilização de nevirapina em esquemas de profilaxia pós-exposição e no caso de mulheres com CD4 > 250 cél/mm3 pelo que, nestas duas situações, este fármaco não é recomendado.

A toxicidade hepática é muito mais comum com a nevirapina do que com qualquer outro anti-retroviral. Com este fármaco, as manifestações de hepatotoxicidade podem ser precoces, surgindo habitualmente nas primeiras 12 semanas, com um predomínio entre a 4.ª e a 6.ª semana, tratando-se de uma reacção de hipersensibilidade, ou tardias (> 4.º mês de tratamento), associadas ao efeito intrínseco cumulativo do fármaco[28]. Neste último caso, a hepatotoxicidade é menos preocupante, podendo ter uma resolução espontânea com o tempo[3]. Em caso de hipersensibilidade, a febre pode anteceder o exantema, que é habitualmente eritematoso ou maculopapular, pruriginoso, confluindo particularmente no tronco e braços, acompanhado de mialgias, fadiga e mesmo ulcerações mucosas. A eosinofilia é o dado laboratorial mais frequente.

Apesar de ter sido descrita hepatotoxicidade associada ao efavirenze, esta é claramente inferior e mais rara do que a da nevirapina [8,29], o que leva a crer que não se trata de um efeito da classe, mas do fármaco em si[16]. No caso do efavirenze podem ocorrer elevações *minor* da enzimologia hepática.

O exantema associado à nevirapina está descrito em 15-20% dos casos, dos quais 5-10% descontinuam o tratamento. Aquele é menos comum no caso da etravirina e do efavirenze, em que a descontinuação terapêutica ocorre em apenas 2% dos casos[5]. O tratamento deve ser imediatamente descontinuado em caso de envolvimento mucoso, descamação, febre >39ºC ou disfunção hepática [transaminases >5 vezes o valor normal (VN)]. No caso

do exantema associado à nevirapina, para além da descontinuação do fármaco, este não deve ser reintroduzido[5]. Se as manifestações ocorrerem após a 8.ª semana devem ser excluídas reacções de hipersensibilidade a outros fármacos.

3. IP

Em relação aos IP, os vários estudos realizados não comprovaram a potencial hepatotoxicidade desta classe, excepto no que diz respeito à chamada *full-dose* do ritonavir[7]. O uso de IP potenciados não parece induzir um maior risco de hepatotoxidade[3,16] excepto no que diz respeito ao tipranavir, que aparenta ser o mais hepatotóxico, devido à maior dose de ritonavir da associação. Este último não deve ser administrado em indivíduos com classe B ou C da classificação de *Child Pugh*[5] e em indivíduos com alterações basais das transaminases (2xVN), pelo maior risco de desenvolverem graus 3-4 de hepatotoxicidade ou descompensação hepática[4,30].

O atazanavir revelou-se um fármaco seguro, não havendo maior risco de elevação das transaminases em indivíduos com fibrose e/ou cirrose pré-existente. Mesmo em indivíduos com doença hepática terminal este IP não agravou a evolução da doença[31], pelo que constitui uma opção válida em indivíduos com doença hepática avançada.

Saliente-se que cerca de 50% dos indivíduos sob terapêutica com indinavir ou atazanavir desenvolvem hiperbilirrubinémia com valores moderadamente elevados (3 a 5 vezes VN), o que não justifica alterações do esquema terapêutico caso as restantes enzimas estejam dentro dos parâmetros normais.

O mais recente IP, o darunavir, mostrou também tratar-se de um fármaco seguro[32], em indivíduos co-infectados pelo VIH/VHC. Mais recentemente, no estudo *Monet*, verificou-se uma correlação entre a elevação da ALT e a co-infecção pelo VHC, no entanto, aquela foi temporária, normalizando ao fim de algum tempo[33].

4. Outras classes de anti-retrovirais

Relativamente às novas classes de anti-retrovirais, o raltegravir demonstrou ser um fármaco seguro a utilizar em indivíduos co-infectados[34], bem como o inibidor do CCR5 (maraviroc), que se revelou ser bem tolerado e com bom perfil de segurança hepática nestes doentes[4].

/ Manuseio da Hepatotoxicidade

O manuseio da hepatotoxicidade associada à TARV deve basear-se na sua gravidade clínica e nos mecanismos patogénicos subjacentes. Todas as alterações da enzimologia hepática devem ser interpretadas com cautela: são exemplos o aumento da *GGT* com os NNRTI ou a hiperbilirrubinémia associada ao indinavir e ao atazanavir, que não significam lesão hepática[35]. Estão descritos aumentos da *GGT* em 30% dos indivíduos sob terapêutica com nevirapina e em 36,5% dos doentes sob efavirenze[36,37],



associando-se este aumento a uma indução enzimática e não a uma manifestação de hepatotoxicidade. O mesmo se verifica com o abacavir, por haver alterações potenciais do seu metabolismo na presença de doença hepática[36]. Portanto, só quando o aumento da *GGT* coincidir com um aumento da fosfatase alcalina se deve equacionar a hipótese de lesão colestática[4,6]. O mesmo se aplica à bilirrubina, cujo aumento isolado não traduz dano hepático, podendo ser secundário a hemólise ou à utilização de fármacos que inibem a gama glucoronil transferase, originando uma bilirrubinémia indirecta (ex: indinavir, atazanavir). Caso este aumento se acompanhe de uma elevação da fosfatase alcalina, a hipótese de colestase deve ser considerada[37].

Elevações da enzimologia hepática em co-infectados VIH/VHB, podem traduzir *flares*, que são muito comuns na evolução da doença[37] e que, em geral, não traduzem gravidade.

A elevação das transaminases também deve ser atentamente interpretada no contexto clínico. Muitas vezes, a hepatotoxicidade associada à TARV é assintomática, e na maioria dos casos a elevação daquelas enzimas resolve de forma espontânea, sem necessidade de alterar a terapêutica e sem consequências

clínicas relevantes[9]. Saliente-se a importância de excluir outras etiologias como responsáveis pela hepatotoxicidade antes da descontinuação terapêutica.

Logo após a introdução da TARV deve ser feita uma vigilância adequada, dependendo do esquema anti-retroviral prescrito e da presença ou não de doença hepática. A vigilância quinzenal no primeiro mês, mensal nos primeiros quatro meses e trimestral a partir dessa data seria o desejável[9], particularmente, quando alguns fármacos estão envolvidos (nevirapina, tipranavir e alguns NRTI). Em doentes com doença hepática pré-existente esta monitorização deverá ser mais apertada[5].

Sempre que se verifique elevação das AST/ALT (< 3,5 vezes VN) na ausência de sintomatologia, o tratamento deve continuar com atenta monitorização.

Se o valor de transaminases for >3,5 vezes VN, é necessária uma pesquisa etiológica com testes laboratoriais e imagiológicos (ex: ecografia abdominal) e o tratamento não deve ser suspenso excepto, no caso de toxicidade mitocondrial e/ou reacção de hipersensibilidade (ex: nevirapina)[4,38].

No caso do valor das AST/ALT se encontrar entre 5 e 10 VN, o tratamento não deve ser suspenso, na ausência de sintomas, excepto se houver aumento simultâneo de bilirrubina total (> 3-5 VN). Também nestas circunstâncias deve ser feita uma investigação etiológica[4,38].

Finalmente se as transaminases ultrapassarem um valor >10 vezes VN (grau 4), a maioria dos autores sugere a suspensão imediata da terapêutica anti-retroviral mesmo no caso do doente assintomático[4,38]; no entanto outros sugerem que, na ausência de sintomatologia, se proceda a uma vigilância apertada, visto que a maioria dos doentes tende a revelar uma descida daqueles valores, com ou sem descontinuação terapêutica[18].

No caso de elevação tardia de transaminases (> 6 meses), deve considerar–se a hipótese de acidose láctica, reacção alérgica (menos provável), devendo proceder-se a uma investigação laboratorial e imagiológica[5], após exclusão de outras etiologias (ex: infecções pelos vírus citomegálico ou Epstein Barr). Uma biópsia hepática poderá ser útil ao revelar esteatose microvesicular e alterações mitocondriais, identificando assim uma lesão induzida por NRTI e excluindo outras causas de toxicidade hepática[5].

Resumindo, na presença de: 1) icterícia com aumento progressivo da bilirrubina; 2) disfunção hepática grave; 3) sintomatologia de acidose láctica; 4) sintomas de reacção de hipersensibilidade, a TARV deve ser descontinuada na totalidade, nunca devendo ser retirados fármacos isoladamente por se lhe atribuir a provável responsabilidade de hepatotoxicidade[6].

Quanto à reintrodução da TARV, esta é recomendada após desaparecimento dos sintomas, quando o perfil hepático revelar valores de ALT inferiores a 2-3 VN e sempre com estreita monitorização do doente[38]. Aquela nunca deve ser reintroduzida em caso confirmado de reacção de hipersensibilidade à nevirapina[4,5,38].

Concluindo, todos os fármacos anti-retrovirais podem originar hepatotoxicidade pelos mais variados mecanismos. A doença hepática subjacente e o esquema anti-retroviral escolhido são factores que devem orientar a monitorização, que deve ser cautelosa e apertada (Quadro 1). Nos indivíduos co-infectados, o tratamento do VHC deve preferencialmente anteceder a TARV. Aquele, ao reduzir a progressão da doença hepática, reduz a probabilidade de hepatotoxicidade da TARV e condiciona uma melhor tolerância aos fármacos anti-retrovirais[6,39].

/ Bibliografia

1. Kirk O, Olsen C, Mocroft A, Philips A, *et al.* The D:A:D Study. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus. Arch Intern Med 2006; 166: 1632-1641

2. AIDS Clinical Trials Group. Table of grading severity of adult adverse experiences. Rockville, MD: Division of AIDS. National Institute of Allergy and Infectious Disease, Bethesda: 1996

3. Núnez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. J Hepatol 2006; 44: S132-139

4. Soriano V, Puoti M, Garcia-Gascó, *et al.* Antiretroviral drugs and liver injury. AIDS 2008; 22: 1-13

5. Schieferstein-Knauer C, Buhk T. Management of side effects. *In* Hoffmann, Rockstroh, eds. HIV 2009. Hamburg, Germany 2009; p.266-270

6. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, *et al.* Care of coinfected with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. AIDS 2007; 21: 1073-1089

7. Sulkowski M, Thomas D, Chaisson R, *et al.* Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. J Am Med Assoc 2000; 283: 74-80

8. Sulkowski M, Thomas D, Mehta S, *et al.* Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenze-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C or B virus infections. Hepatol 2002; 35: 182-189

9. Neff G, Jayaweera D, Sherman K. Drug-induced liver injury in HIV patients. Gastroenterol and Hepatol 2006; 2(6): 430-436

10. Kaplowitz N. Drug-induced liver disorders: introduction and overview. In: Kaplowitz N, De Leve L, eds. Drug-induced liver disease. New York: Marcel Dekker 2002; p.1-13

11. McGovern BH, Birch C, Zaman MT, *et al.* Managing symptomatic drug-induced liver injury in HIV-Hepatitis C virus-coinfected patients: a role for interferon. Clin Infect Dis 2007; 45: 1386-1392

12. Monforte A, Bugarini R, Patrizio P, *et al.* Low frequency of severe hepatotoxicity and association with HCV coinfection in HIV-positive patients treated with HAART.). J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 28(2): 114-123

13. Servoss JC, Kitch D, Andersen J, *et al.* Predictors of antiretroviral-related hepatotoxicity in the adults AIDS Clinical Trial Group (1989-1999). J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 43(3): 320-323

14. Reisler RB, Han C, Burman W, *et al.* Grade 4 events are as important as AIDS events in the era of HAART. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 34(4): 379-386

15. Saves M, Vandentorren S, Daucourt V, *et al.* Severe hepatic cytolisis: incidence and risk factors in patients treated by antiretroviral combinations. AIDS 1999; 13: F115-121

16. Macias J, Castellano V, Merchante N, *et al.* Effect of antiretroviral drugs on liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C: a harmful impact of nevirapine. AIDS 2004; 18: 767-774

17. Martinez E, Blanco J, Arnaiz J, *et al.* Hepatotoxicity in HIV-1 infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. AIDS 2001; 15: 1261-1268

18. Wit W, Weverling J, Weel J, *et al.* Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. J Infect Dis 2002; 186: 23-31

19. Aranzabal L, Casado L, Moya J, *et al.* Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy-associated hepatotoxicity in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. Clin Infect Dis 2005; 40: 588-593

20. Núnez M, Ríos P, Martin-Carbonero L, *et al.* Role of hepatitis C virus genotype in the development of severe transaminase elevation after the introduction of antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2002; 30: 65-68

21. Maida I, Babudieri S, Selva C, *et al.* Liver enzyme elevation in hepatitis C virus: HIV co-infected patients prior and after initiation of HAART: role of HCV genotypes. AIDS Res Hum Retroviruses 2006; 22: 139-143

22. Torti C, Lapadula G, Puoti M, *et al.* Influence of genotype 3 hepatitis C coinfection on liver enzyme elevation in HIV-1 positive patients after commencement of a new highly active antiretroviral regimen: results from the EPOKA-MASTER Cohort. J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 41: 180-185

23. Torti C, Costarelli S, De Silvestri A, *et al.* Analysis of severe hepatic events associated with nevirapine-containing regimens: CD4+T cell count and gender in hepatitis C seropositive and seronegative patients. Drug Saf 2007; 30: 1161-1169

24. Moreno-Cuerda V, Morales-Conejo M, Rubio R. Efectos secundários potencialmente graves del tratamiento anti-retroviral. Med Clin (Barc) 2006; 126(19): 744-749

25. Carr A. Lactic academia in infection with HIV. Clin Infect Dis 2003; 36: S96-100

26. Bjomsson E, Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. Dig Liver Dis 2006; 38: 33-38

27. de Maat M, Ter Heine R, Van Gorp EC, *et al.* Cases series of acute hepatitis in a non-selected group of HIV-infected patients on nevirapine-containing antiretroviral treatment. AIDS 2003; 17: 2209-2214

28. French AL, Benning L, Anastos K, *et al.* Longitudinal effect of antiretroviral therapy on markers of hepatic toxicity: impact of hepatitis C coinfection. Clin Infect Dis 2004; 39: 402-410

29. Martin-Carbonero L, Nunez M, Gonzalez- Lahoz, *et al.* Incidence of liver injury after beginning antiretroviral therapy with efavirenze or nevirapine. HIV Clin Trials 2003; 4: 115-120

30. Chan-Tack K, Struble K, Bimkrant D. Intracranial hemorrhage and liver-associated deaths associated with tipranavir/ritonavir: review of cases from the FDA's Adverse Events Reporting System. AIDS Patient Care STDS 2008; 11: 843-850

31. Pineda J, Santos J, Rivero A, *et al.* Liver toxicity of antiretroviral combinations including atazanavir/ritonavir in patients co-infected with HIV and hepatitis viruses: impact of pre-existing fibrosis. J Antimicrob Chemother 2008; 4: 925-932

32. Bonaventura C, Bellos N, Molina JM, *et al.* Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment experienced patients with HIV-infection in Power 1 and 2. Lancet 2007; 369: 1169-1178

33. Rieger A, Banhegyi D, Schmidt W, *et al.* The MONET trial 96 week analysis: darunavir/ritonavir monotherapy versus DRV/r + 2NRTIs, for patients with HIV RNA < 50 copies/mL at baseline. XVIII International AIDS Conference. July 18-23, 2010. Vienna. Abstract THLBB209.

34. Vispo E, Mena A, Maida I, *et al.* Hepatic safety of Raltegravir in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 543-547

35. Zucker S, Qin X, Rouster S, *et al.* Mechanism of indinavir-induced hyperbilirrubinemia. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 12671-12676

36. Firouzé B, Patrick M, Eric R, *et al.* Risk factors for grade 3 or 4 gamma-glutamyl transferase elevation in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. AIDS 2008; 22(10): 1234-1236

37. Fokunang C, Banin A, Kouanfack J, *et al.* Evaluation of hepatotoxicity and nephrotoxicity in HIV patients on highly active anti-retroviral therapy. Journal of AIDS and HIV Research 2010; 2(3): 48-57

38. Mathews G, Dore G. HIV and hepatitis C coinfection. J Gastroenterol and Hepatol 2008; 23: 1000-1008

39. Labarga P, Soriano V, Vispo ME, *et al.* Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis. J Infect Dis 2007: 196: 670-676