ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Actualização e novos desafios na coinfecção pelos vírus VIH e VHB

HIV/HBV co-infection- State of the Art and new challenges

Correspondência:
Cristina Valente
Serviço de Doenças Infecciosas-CHUC-HG
Coimbra
Rua Miguel Torga 202-3ºI
3030-165-Coimbra
Telefone: +351 91 4505011
e-mail: cristinaasvalente@gmail.com

Artigo recebido em
2013-02-11

Artigo aceite para publicação em
2013-03-06

/ Resumo

Na era da terapêutica anti-retrovírica altamente eficaz (HAART), assistiu-se a um decréscimo no número de mortes associadas ao Síndroma da Imunodeficiência Humana e a um aumento da morbilidade e mortalidade devidas à doença hepática associada aos vírus das hepatites B (VHB) e C (VHC). Apesar da controvérsia acerca das interacções entre o vírus da imunodeficiência humana (VIH) e o VHB, há claramente uma evolução mais desfavorável da doença hepática na presença dos dois vírus.
Esta revisão aborda as interacções entre o VIH e o VHB, o impacto da Hepatite B oculta, as formas de avaliação da fibrose, incluindo técnicas não invasivas, a influência da HAART na evolução da doença hepática, recomendações no tratamento destes indivíduos, bem como novas técnicas de monitorização do tratamento e medidas de intensificação terapêutica, no caso de detectabilidade do ADN-VHB nestes indivíduos.

Palavras-chave: VIH, VHB, Doença hepática

/ Abstract

Since the advent of high active anti-retroviral therapy for human immnunodeficiency virus (HIV), there has been a significant decrease in deaths related to Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) and an increase in liver-related morbidity and mortality due the co-infection with chronic hepatitis B and C viruses. In spite of some controversial about the interactions between HIV and HBV, there is a negative impact in liver disease in the presence of both virus.
This review will discuss the interactions between HIV and HBV, the impact of occult hepatitis B infection, assessment of liver fibrosis, including non-invasive tools, the influence of anti-retroviral therapy on liver disease, recent recommendations for treatment of HIV/HBV coinfected individuals as also new tools for monitoring treatment and some controversial issues regarding intensification of therapy in cases of HBV detectable viremia.

Key words: *HIV, HBV, Hepatic disease*

/ Introdução

Na era da terapêutica anti-retroviral altamente eficaz (HAART), a doença hepática constitui a causa mais comum de morte não associada ao VIH (vírus da imunodeficiência humana).[1]

A infecção simultânea pelo VIH e vírus da hepatite B (VHB) é comum, devido ao facto destes dois vírus partilharem as vias de transmissão [2,3,4]. Estima-se que haja cerca de 400 milhões de portadores do VHB em todo o mundo e cerca de 36 milhões de infectados pelo VIH, presumindo-se que cerca de 4-8 milhões estejam coinfectados por estes dois vírus. Na Europa ocidental a prevalência é de 6-9%[3,5,6,7], no entanto estas taxas atingem valores mais elevados em áreas onde a Hepatite B tem maior endemicidade, tais como na África sub-sahariana e Ásia[8,9]. Também a via de transmissão condiciona diferentes prevalências, sendo estas mais elevadas em homossexuais masculinos e utilizadores de drogas endovenosas (UDEV) [9] e menores em heterossexuais[10]. Em Portugal, alguns dados revelam taxas de prevalência entre 2,7 e 5%[11].

/ História natural e patogénese da doença hepática

Tem sido claramente demonstrada a maior prevalência de doença hepática e de mortalidade associada ao fígado, nos indivíduos coinfectados VIH/VHB2,[12,13,14,15], comparativamente com os monoinfectados pelo VHB[16,17] ou pelo VIH[5,6,18]. A coexistência destes dois vírus revelou claramente um efeito deletério, causando um risco de mortalidade relacionada com o fígado cerca de 17 vezes superior, comparativamente com os monoinfectados pelo VIH ou VHB[5].

A patogénese da doença hepática nestes doentes não é bem conhecida, mas é provavelmente multifactorial, envolvendo factores relacionados com a toxicidade dos fármacos, acção directa do VIH e do VHB sobre as células hepáticas, resposta imune defeituosa, entre outros[19]. O VIH pode infectar directamente as células estreladas do fígado, onde a sua replicação promove uma activação celular e consequente fibrogénese através dos depósitos de colagénio[19]. A disfunção imune na coinfecção VIH/VHB pode também contribuir para uma doença hepática mais acelerada, pela menor resposta dos CD4 específicos no controlo do VHB[20]. A activação imune também contribui para a lesão hepática: a infecção VIH leva a uma deplecção das células imunes da mucosa intestinal, incluindo os CD4, o que facilita a translocação microbiana e aumento das citoquinas pro-inflamatórias, factores que levam à doença hepática crónica[21].

A hepatite B no contexto do VIH apresenta-se com níveis mais elevados de DNA-VHB, menores taxas de perda de AgHBs e do AgHBe, menor seroconversão "e" e "s", e maior evolução para cronicidade (>20%)[13,22,23,24], especialmente em indivíduos com maior deplecção de CD4[13]. Existe também um maior risco de reactivação no caso dos Portadores Inactivos[25], uma maior e mais rápida progressão da fibrose, evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular, em idades mais jovens [5, 6,26, 27, 28,29].

O efeito do VHB, sobre a história natural da infecção VIH continua uma questão controversa: enquanto uns estudos mostraram alguma aceleração da doença[30], outros não demonstraram que o VHB pudesse ter efeito na progressão da doença VIH/SIDA e na maior mortalidade[6,31,32,33]. No entanto, numa análise realizada em 2352 indivíduos com seroconversão recente para o VIH, verificou-se que as taxas de eventos de SIDA e de mortalidade foram respectivamente de 2.43, 3.27, 3.75 e 5.41 nos doentes sem VHB, VHB resolvida, nos indivíduos com anti-HBc isolado e nos portadores crónicos do AgHBs. A conclusão deste estudo demonstrou claramente o impacto negativo do VHB sobre o VIH[34].

Uma meta-análise que envolveu 11 estudos e 12382 doentes demonstrou um impacto importante da coexistência dos 2 vírus na mortalidade destes doentes, associada ou não com a doença hepática[31].

Outros factores, tais como o genótipo G do VHB, a duração da infecção pelo VIH, a exposição ao *efavirenz*[35] e a superinfecção pelo vírus da hepatite Delta (VHD)[36], foram identificados como associados a uma fibrose mais avançada.

Numa *cohort* de 107 doentes coinfectados, verificou-se que a doença hepática avançada ocorreu sobretudo em indivíduos com marcada citólise, traduzida pela elevação das transaminases, sobretudo da AST, o que constitui uma noção completamente oposta à verificada por outros autores[37]. Habitualmente as transaminases tendem a ser mais baixas na coinfecção, apesar da presença de fibrose, devido à falha do sistema imunológico ou ao facto de haver uma actividade necro-inflamatória mais reduzida. Também na infecção pelo VIH e VHC (vírus da Hepatite C), várias publicações demonstraram que estes últimos podem ter transaminases normais e doença hepática avançada, em percentagens de 20-29% dos casos, atribuídas ao facto da imunodeficiência limitar a citólise hepática[19].

Apesar de todas estas controvérsias, a coexistência destes dois vírus tem de um modo geral um impacto negativo na evolução da doença hepática.

/ Infecção B oculta (IBO)

A Infecção B oculta define-se como a presença do DNA-VHB sem AgHBs no soro.

As prevalências são diversas (10-45%)[38, 39,40, 41,42], consoante as diferentes áreas do globo. Na Europa, esta prevalência estima-se ser de 0,6%[42]. As diferentes técnicas e sua sensibilidade, podem também estar na origem destas diferentes taxas de prevalência[43]. Habitualmente a IBO cursa com baixas virémias (< 103), muitas vezes intermitentes[44].

A presença do marcador anti-HBc isolado parece ser mais comum em coinfectados do que em [45], podendo traduzir uma deplecção imunológica no caso da coinfecção pelo VIH[46,47]. O significado clínico deste marcador isolado não é bem claro, no entanto casos de reactivação e seroreversão (reaparecimento do AgHBs e ADN-VHB em indivíduos com infecção resolvida) têm sido descritos em indivíduos VIH positivos[48]. Este acontecimento foi também reportado após descontinuação da terapêutica com Lamivudina (LAM)[49].

Apesar de estar demonstrada a associação entre a Hepatite B Oculta e o maior risco de carcinoma hepatocelular em indivíduos infectados pelo VHC[50], o seu impacto na infecção VIH não está bem determinado.

/ Avaliação da Fibrose

A biopsia hepática (BH) continua a ser o *gold standard* na avaliação do grau de fibrose hepática, permitindo também conhecer a actividade necroinflamatória e eventuais co-morbilidades que possam alterar o prognóstico ou comprometer o tratamento.

Os métodos não invasivos têm-se tornado mais acessíveis e mais frequentemente aplicados, por serem mais fáceis de realizar, melhor aceites pelos doentes, permitindo ainda a sua repetição ao longo do tempo. A elasticidade hepática medida pela Elastrografia Transitória (ET) (FibroScan®) está validada para a Hepatite C, no entanto há que ter em conta que o score de fibrose não é certamente o mesmo para todas as etiologias. A própria fibrose é do tipo macronodular no caso da hepatite B, enquanto aquela associada ao VHC é de tipo micronodular [51].

Num trabalho recente realizado em França numa população de doentes coinfectados pelo VIH/VHB foi realizada a BH e a ET com o intuito de verificar a concordância dos dois exames na avaliação da fibrose[52], tendo sido também proposto um algoritmo combinando a ET com um marcador bioquímico. Usando um *cut-off* de 5,9 KPa >F2 e de 7,6 KPa para >F3, a precisão do diagnóstico foi de 83% e 86% respectivamente.

Este estudo concluiu haver uma correlacção significativa entre a elastografia e o score de Metavir na avaliação da fibrose (<0,0001). Também a conjugação da ET e do Fibrotest® permitiu concluir que 97% dos doentes estavam bem classificados de acordo com este algoritmo, o que poderá permitir a redução da realização de BH em 67% dos casos[52].

Muitos marcadores bioquímicos têm sido desenvolvidos, incluindo marcadores directos ou indirectos da degradação da matriz extracelular. Inicialmente estudados na hepatite C e posteriormente estendidos a outras doenças hepáticas devido à facilidade de execução, não estão ainda validados, no caso da coinfecção VIH/VHB. Bottero estudou onze marcadores[51] em doentes coinfectados VIH/VHB, concluindo que só três (Fibrotest®, Fibrometer® e Hepascore®) (Quadro I) mostraram estar associados com exactidão a graus mais avançados de fibrose. Avaliando o desempenho global destes testes, os autores demonstraram que 50% dos doentes estavam correctamente classificados em termos de fibrose com a utilização destes métodos.

/ Efeito da terapêutica anti-retroviral (HAART)

Os objectivos do tratamento na coinfecção VIH/VHB são os mesmos das respectivas monoinfecções, ou seja a supressão da replicação viral eficaz e mantida, com o objectivo de reduzir o risco de progressão da fibrose. Foi demonstrada a melhoria da função hepática em indivíduos coinfectados VIH/VHB com cirrose após o início de TARV contendo Tenofovir (TDF)[53]. Também num estudo realizado em 92 doentes, verificou-se ao fim de um período médio de *follow-up* de 35 meses, uma melhoria da fibrose hepática, com menores taxas de descompensação e morte em indivíduos tratados com análogos dos núcleos(t)idos[54].

Em coinfectados VIH/VHB, o início precoce de HAART incluindo fármacos com dupla actividade anti-VIH e VHB é a atitude recomendada. O TDF é o fármaco preferido devido à elevada potência e alta barreira genética. O que nunca ficou definitivamente esclarecido foi se a combinação de TDF e LAM

QUADRO I – VARIÁVEIS USADAS PARA CALCULAR OS SCORES

	Bil	GGT	Hap	a2M	Apo	Hyl	AST	Plq	TP	U	Id	sexo
Fibrotest	x	x	x	x	x						x	x
Hepascore	x	x		x		x					x	x
Fibrometer				x		x	x	x	x	x	x	

[Abreviaturas: Bil:bilirrubina total; Hap: haptoglobulina;a2M: a2-macroglobulina; Apo: apolipoproteina A1; Plq: plaquetas; TP: tempo de protrombina; Id: idade]

seria mais potente do que a terapêutica isolada com TDF[55,56,57], no entanto as recomendações da EACS sugerem que a terapia dupla deve ser a utilizada nestes doentes[58].

Se o TDF estiver contraindicado, o Entecavir (ETV) pode ser utilizado incluído no esquema terapêutico e nestes casos, o uso de LAM ou FTC (Emtricitabina) deve ser evitado devido ao risco das resistências cruzadas[59,60].

O Entecavir é um análogo da guanosina com grande eficácia no tratamento do VHB isolado ou na coinfecção VIH/VHB associado à HAART. O seu uso em monoterapia nos coinfectados está absolutamente contraindicado devido ao facto deste fármaco ter actividade anti-VIH. Em 2 trabalhos ficou demonstrado que, não só leva a um declínio do ARN-VIH, como induz a emergência da rtM184V, o que está claramente associada a uma diminuição da susceptibilidade à Lamivudina [61,62].

O papel do ETV nos coinfectados pode ser importante em casos de resistência à Lamivudina (R-LAM) ou intolerância ao Tenofovir. A segurança e eficácia desta estratégia foram demonstradas em 65 indivíduos coinfectados com R-LAM[63], no entanto esta atitude deve ser cautelosa, em função da resistência cruzada entre LAM e ETV, devendo ser a terapêutica combinada com TDF, a estratégia mais adequada.

A Telbivudina (LdT) é um análogo nucleósido, com grande actividade anti-VHB, no entanto apresenta resistência cruzada com a LAM[64]. Num caso descrito sob tratamento com LdT e Adefovir[65], verificou-se um declínio no RNA-VIH, tendo sido difícil atribuir a responsabilidade do efeito anti-VIH. Actualmente este fármaco não consta das recomendações no tratamento de coinfectados VIH/VHB[58].

A identificação de uma mutação A194T num doente VIH+, não controlado, sob TDF, parece condicionar uma diminuição da susceptibilidade a este fármaco[66], no entanto mais dados são necessários para que seja demonstrado o impacto clínico desta mutação[67].

Em casos de disfunção renal, a dose de TDF pode ser ajustada de acordo com a *clearance* da creatinina, salientando-se que um valor <10ml/min, contraindica este fármaco por absoluto[68]. No entanto, devido às escassas alternativas terapêuticas e pelo risco de reaparecimento da replicação do VHB, a descontinuação do TDF deve ser evitada, sempre que possível[69].

O Interferon Peguilado tem um efeito modesto sobre o VIH, mas não condiciona resistência. Os resultados de eficácia com o PEGIFN foram desapontadores, quer de forma isolada, quer em associação com fármacos orais (Adefovir e Tenofovir)[70,71].

/ Recomendações terapêuticas

O esquema terapêutico deve incluir 2 fármacos com dupla actividade contra o VIH e VHB, ou seja o TDF e o FTC ou 3TC (Lamivudina).

Há 3 situações distintas a ter em conta quando se pretende iniciar terapêutica nestes doentes:

1) Se o doente tem cirrose a terapêutica anti-retrovírica deve ser iniciada, independentemente do nível de CD4 e ou de ALT[58];

2) O doente tem indicação para tratamento do VHB (ADN-VHB >2000 UI/ml) mas não do VIH (CD4 > 500 cel/mm3): neste caso é recomendada a HAART precoce incluindo sempre TDF+FTC/3TC. É também fortemente recomendada HAART em caso de fibrose avançada (F2/F3), mesmo que níveis de ADN-VHB <2000UI/ml e transaminases normais[58]. Há indivíduos que poderão ter eventualmente indicação para PEGIFN durante 48 semanas, o que pode constituir uma solução nos que não estão dispostos a iniciar a terapêutica anti-retrovírica. Os melhores candidatos à sua utilização são aqueles com genótipo A, ALT elevada (>3x LSN) e baixos níveis de DNA-VHB (< 6 log).

3) O doente tem indicação para tratamento do VIH (CD4<500 cél/mm3 ou doença sintomática): nestes casos a terapêutica com TDF+FTC/3TC deve estar incluída no esquema anti-retrovírico[58].

/ *Screening* e vigilância

Em todos os indivíduos VIH positivos, deve ser feita a pesquisa do AgHBs, anti-HBc e anti-HBs. Em caso de anti-HBc isolado deve pesquisar-se o ADN-VHB. Todos os indivíduos susceptíveis devem ser vacinados, apesar da resposta imune ser particularmente pobre naqueles com um nível de CD4<200 cél/mm3[72].

Em coinfectados com cirrose recomenda-se a ecografia e alfa-fetoproteína de 6/6 meses. Nos que não têm cirrose é muito importante uma vigilância mais atenta, particularmente em indivíduos com ADN-VHB > 2000 IU/ml e CD4 < 100 cél/mm3, bem como em caso de história familiar de carcinoma hepatocelular [24] .

Na presença de cirrose, deve ser realizada uma endoscopia digestiva alta, que deve ser repetida ao fim de 1 ano, no caso da presença de varizes; na sua ausência o exame deve ser repetido 3-4 anos depois[58].

Um Teste de Resistência deve ser realizado na presença de falência

virológica ou sempre que haja reaparecimento do ADN-VHB em doente previamente suprimido[58].
A vigilância sob tratamento deve basear-se na realização do ADN-VHB (cada 6 meses) e da serologia (anual), com o objectivo de identificar doentes com reaparecimento da virémia e aqueles em que a *clearance* do antigénio "s" ou "e" possa ter ocorrido.
A seroconversão espontânea do AgHBe é muito menos comum na coinfecção[73], podendo no entanto, atingir percentagens superiores, durante o tratamento anti-retroviral (33% após 48 semanas)[57]. Numa avaliação realizada em 72 doentes com um período de *follow-up* de 3 anos, verificou-se uma *clearance* do AgHBs em 5,5% dos casos e do AgHBe em 17,6% dos mesmos, havendo uma clara relação entre a seroconversão e o maior tempo de HAART[74].
A cessação da terapêutica anti-retroviral após seroconversão do AgHBe não está recomendada e portanto o tratamento deve ser indefinido [19,75,76].

/ *Flares* das transaminases

A elevação das AST e ALT durante a HAART pode ter várias etiologias [19,59,77] (Tabela 2)
A Síndrome de Recuperação Imune (SRI) define-se como um agravamento da infecção VIH, seguindo-se à HAART, podendo ocorrer em 10-30% dos indivíduos, particularmente nos que tinham valores de CD4 <100 cél/mm3 prévios à terapêutica, surgindo habitualmente nos primeiros 4 meses após início da terapêutica [78].
A resposta do sistema imune, recentemente recuperado, pode resultar numa marcada actividade inflamatória, sobretudo em indivíduos com valores muito elevados de ADN-VHB e de ALT antes da HAART[57]. Ocasionalmente a seguir à SRI, ocorre a seroconversão "e" ou "s", o que traduz um controlo sobre o VHB[79]; no entanto, na presença de cirrose, pode ocorrer uma descompensação hepática grave[19]. Uma potencial estratégia para reduzir o risco de SRI em indivíduos com maior risco, seria a de utilizar inicialmente um fármaco com actividade anti-VHB (ex: Adefovir) e depois iniciar ART[19], no entanto esta atitude não está recomendada.
Uma descontinuação da terapêutica pode levar a uma reactivação da hepatite B, podendo ocorrer desde flares das transaminases até situações potencialmente fatais. Em nenhuma circunstância, se se pretende suspender a HAART, se deve retirar os fármacos com actividade anti-VHB, ou seja pelo menos um deve ser mantido.

/ Papel da quantificação do AgHBs e do AgHBe

A quantificação do AgHBs (qAgHBs) e do AgHBe (qAgHBe) é também uma área de interesse na infecção VIH. O declínio dos níveis de ambos pode predizer a resposta à terapêutica e subsequentemente a seroconversão"e" e "s" [19, 80].
A maioria dos doentes pode encontrar-se perfeitamente controlado sob terapêutica com TDF e no entanto nunca perder o antigénio "s" ou "e", daí que novos marcadores de eficácia terapêutica estejam a ser explorados. Num estudo recente verificou-se um ligeiro declínio da quantificação do AgHBs, ao fim de 30 meses de *follow-up*, mas sobretudo em indivíduos com níveis basais baixos prévios à terapêutica[81]. O significado clínico destas quantificações, no campo da infecção VIH continua em estudo.

QUADRO II- CAUSAS POSSÍVEIS DE ELEVAÇÃO DAS TRANSAMINASES EM COINFECTADOS VIH/VHB
Toxicidade directa do fármaco
-dose cumulativa (ex: nevirapina)
-reacção de hipersensibilidade (ex: nevirapina, abacavir)
-toxicidade mitocondrial (ex: didanosina, zidovdina, stavudina)
-mecanismo deconhecido (ex: darunavir)
Síndroma de restauração imune
Seroconversão/seroreversão do AgHBs ou do AgHBe
Selecção de mutações de resistência
Descontinuação terapêutica
Superinfecção por VHA,VHC,VHD ou outras infecções
Outras causas (álcool, toxicidade de outros fármacos, fígado gordo) 4

(adaptado de Iser D-19)

/ Coinfecções

Não é de surpreender que os indivíduos VIH positivos, estejam coinfectados com outros vírus (VHC, VHD), visto partilharem vias de transmissão. No caso do vírus da hepatite Delta (VHD), este torna-se predominante suprimindo a replicação do VHB e do VHC e acelerando a evolução da fibrose hepática [82,83,84].
Em Espanha a superinfecção pelo VHD ocorre em cerca de 1/5 dos indivíduos AgHBs positivos e é responsável por cerca de metade dos casos de descompensação hepática[54].
A resposta ao tratamento do VHD é muito pobre nestes indivíduos, de forma que o tratamento do VHB com nucleós(t)idos pode ser uma estratégia, ao conseguir uma seroconversão do AgHBs e consequentemente uma negativação do ARN-VHD.

/ Prevenção

Nos indivíduos VIH positivos, está recomendado um esquema vacinal aos 0,1 e 6 meses, podendo considerar-se dose dupla (40µg) em casos de grave imunodepressão ou não respondedores a esquema inicial. Nesta população de doentes, os títulos de anticorpos (AcHBs) são habitualmente baixos[85] e menos duradouros. Estas taxas de resposta diminuem com o baixo valor de CD4 e altos níveis de RNA-VIH[86,87,88]. Preferencialmente nestes indivíduos, a HAART deve ser iniciada e a vacinação contra a hepatite B deve ser proposta após a recuperação imune (i.e. CD4>

200 cél/mm3). O anti-HBs deve ser avaliado 2 a 4 semanas após o esquema vacinal e em caso de anti-HBs <10 UI/ml um segundo esquema vacinal deve ser proposto. Aqueles que não obtenham seroconversão devem ser testados anualmente[58], não estando recomendado mais nenhuma dose de vacina.

/ Questões em aberto

O TDF é actualmente a opção mais eficaz a usar em terapêutica combinada nos indivíduos coinfectados pelo VIH/VHB, verificando-se que mais de 95% dos indivíduos estão suprimidos ao fim de 5 anos[89]. Nos que não obtém a supressão virológica, não está bem definida qual a atitude a tomar.
Duas recentes publicações demonstraram que em indivíduos sem supressão da virémia sob TDF, a intensificação com ETV, poderá ser uma atitude razoável, particularmente naqueles com maior risco de progressão da doença hepática[90, 91], para além do benefício de prevenir o desenvolvimento de resistências. No primeiro trabalho, em 13 doentes AgHBe+ com experiência prévia ao TDF, FTC e LAM, foi adicionado ETV ao Truvada®, e ao fim de um tempo médio de 72 semanas, 38% dos doentes atingiram a indetectabilidade do ADN-VHB[90]. No outro estudo que englobou 10 doentes previamente experimentados e com virémias persistentes, a terapêutica foi intensificada com ETV 1 mg/dia em 5 doentes, tendo-se verificado negativação da virémia em todos eles após as 48 semanas[91].
As estratégias de intensificação com ETV apontam para resultados promissores mas mais estudos são necessários para esta confirmação.

/ Bibliografia

1. The Data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) Study Group: "Factors associated with specific causes amongst HIV-positive individuals in the D:A:D study." *AIDS* 2010; 24:1537-48

2. Gilson RJC, Hawkins AE, Beecham MR, et al: "Interactions between HIV and hepatitis B in homosexual men: effects on the natural history of infection." *AIDS* 1997; 11: 597-606

3. Kellerman SE, Hanson DI, Mcnaghten AD, Fleming PL: "Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in human immunodeficiency virus-infected subjects." *J Infect Dis* 2003; 188: 571-7

4. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, et al: "Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study." *Arch Intern Med* 2006; 166:1632-41

5. Thio C, Seaberg E, Skolasky R, et al: "HIV-1 hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS)." *Lancet* 2002; 360:1921-6

6. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, et al: "Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort." *AIDS* 2005; 19: 593-601

7. Puoti M, Airoldi M, Bruno R, et al: "Hepatitis B virus co-infection in human immunodeficiency virus-infected subjects." *AIDS Rev* 2002; 4(1):27-35

8. Thio C: "Hepatitis B in the human immunodeficiency virus-infected patient: epidemiology, natural history and treatment. Sem Liver Dis 2003; 23:125-36

9. Koziel MJ, Peters MG: Viral hepatitis in HIV infection." *N Eng J Med* 2007; 356: 1445-54

10. Nunez M, Soriano V: "Management of patients co-infected with hepatitis B virus and HIV." *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 374-82

11. Velez J, Nunes S: "Coinfecção VIH/VHB-experiência de um centro." *Coinfecção VIH/Hepatites* 2011, 6: 4

12. Sheng WH, Chen MY, Hsieh SM, et al: "Impact of chronic hepatitis B virus (HBV) infection on outcomes of patients infected with HIV in an area where HBV infection is hyperendemic." *Clin Infect Dis* 2004; 38:1471-7

13. Colin JF, Hawkins AE, Beecham MR, et al: "Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men." *Hepatol* 1999; 29:1306-10

14. Sellier P, Schnepf N, Jarrin I, et al: "Description of liver disease in a cohort of HIV/HBV coinfected patients." *J Clin Virol* 2010; 47: 13-7

15. Puoti M, Torti C, Bruno R, et al: "Natural history of chronic hepatitis B in coinfected patients." *J Hepat* 2006; 44: S65-70

16. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M: "Serological and clinical outcomes of 1536 Alaska natives chronically infected with hepatitis B virus." *Ann Intern Med* 2001; 135: 759-68

17. Amin J, Law MG, Bartlett M, et al: "Causes of death after diagnosis of hepatitis B or hepatitis C infection: a large community-based linkage study." *Lancet* 2006; 368: 938-45

18. Bonacini M, Louie S, Bzowej N, et al. "Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: A cohort study." *AIDS* 2004; 18: 2039-45

19. Iser DM, Lewin SR: "Futures directions in the treatment of HIV-HBV coinfection." *HIV Ther* 2009, 3(4): 405-15

20. Chang JJ, Wightman F, Bartholomeusz A, et al: "Reduced hepatitis B virus-specific CD4+T-cell responses in human immunodeficiency virus type 1-HBV co-infected individuals receiving HBV-active antiretroviral therapy." *J Virol* 2005; 79: 3038-51

21. Brenchley J, Price D, Schaecher T, et al: "Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection." *Nat Med* 2006; 12:1365-71

22. Hadler SC, Judson FN, O'malley PM, et al: "Outcome of hepatitis B virus infection in homosexual men and its relation to prior human immunodeficiency virus infection." *J Infect Dis* 1991; 163: 454-9

23. Bodsworth NJ, Cooper DA, Donovan B: "The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state." *J Infect Dis*1991; 163: 1138-40

24. Joshi D, O'Grady J, Dieterich D, et al: "Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection." *Lancet* 2011; 377: 1198-1209

25. Horvath J, Raffanti SP: "Clinical aspects of the interactions between human immunodeficiency virus and the hepatotropic viruses." *Clin Infect Dis* 1994; 18: 339-47

26. Thio CL, Netski DM, Myung J, et al: "Changes in hepatitis B virus DNA levels with acute HIV infection." *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1024-29

27. Soriano V, Puoti M, Peters M, et al: "Care of HIV patients with chronic hepatitis B: updated recommendations from the HIV-hepatitis B virus international panel." *AIDS* 2008; 22: 1399-1410

28. Brook M, Gilson R, Wilkins E: "British HIV Association guidelines on HIV and chronic hepatitis: coinfection with HIV and hepatitis B virus infection." *HIV Med* 2005; 6: 84-95

29. Brau N, Fox RK, Xiao P, et al: "Presentation and outcome of hepatocelular carcinoma in HIV-infected patients: a US-Canadian multicenter study." *J Hepatol* 2007; 47: 527-37

30. Eskild A, Magnus P, Peterson G, et al: "Hepatitis B antibodies in HIV-infected homosexual men are associated with more rapid progression to AIDS." *AIDS* 1992; 6:571-4

31. Nikolopoulos GK, Paraskevis D, Hatzitheodorou E, et al: "Impact of Hepatitis B virus infection on thr progression of AIDS and mortality in HIV-infected individuals: a cohort study and meta-analysis." *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1763-71

32. Sinicco A, Raiteri R, Sciandra M, et al: "Coinfection and superinfection of hepatitis B virus in patients infected with human immunodeficiency virus: no evidence of faster progression to AIDS." *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 11-5

33. Osborn MK, Guest JL, Rimland J: "Hepatitis B virus and HIV coinfection: relationship of different serological patterns to survival and liver disease." *HIV Med* 2007; 8:271-9

34. Chun HM, Reediger MP, Hullsiek KH, et al: "Hepatitis B virus coinfection negatively impacts HIV outcomes in HIV seroconverters." *J Infect Dis* 2012, 205: 185-93

35. Lacombe K, Massari V, Girard PM, et al: "Major role of hepatitis B genotypes in liver fibrosis during coinfection with HIV." *AIDS* 2006; 20: 419-27

36. Sheng WH, Hung CC, Kao JH, et al: "Impact of hepatitis D virus infection on the long-term outcomes of patients with hepatitis B virus and HIV coinfection in the era of highly active antiretroviral therapy: a matched cohort study." *Clin Infect Dis* 2007; 44: 988-95

37. McGovern B: "The epidemiology, natural history and prevention of hepatitis B, implications of HIV coinfection." *Antiviral Ther* 2007; 12(S3): H3-H13

38. Piroth L, Binquet C, Vergne M, et al: "the evolution of hepatitis B virus serological patterns and the clinical relevance of isolated antibodies to hepatitis B core antigen in HIV infected patients." *J Hepat* 2002; 36: 681-6

39. Santos EA, Yoshida CF, Rolla VC, et al: "Frequent occult hepatitis B virus infection in patients infected with human immunodeficiency virus type 1." *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 92-8

40. Shire NJ, Rouster SD, Rajicic N, et al: "Occult hepatitis B in HIV-infected patients." *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36; 869-75

41. Nunez M, Rios P, Perez-Olmeda M, et al: "Lack of "occult" hepatitis B virus infection in HIV-infected patients." *AIDS* 2002; 16: 2099-2101

42. Neau D, Winnock M, Jouvencel AC, et al: "Occult hepatitis B virus infection in HIV-infected patients with isolated antibodies to hepatitis B core antigen: Aquitaine study, 2002-2003." *Clin Infec Dis* 2005, 40: 750-53

43. Raimondo G, Pollicano T, Cacciola I, et al: "Occult hepatitis B virus infection." *J Hepatol* 2007; 46: 160-170

44. Hofer M, Joller-Jamelka HI, Grob PJ, et al: "Frequent chronic hepatitis B virus infection in HIV-infected patients positive for antibody to hepatitis B core antigen only." *Swiss HIV Cohort Study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 6-13

45. Jardim RN, Gonzales NS, Pereira JS, et al: "Occult hepatitis B virus infection in immunocompromised patients." *Braz J Infect Dis* 2008; 12: 300-5

46. Tsui J, French A, Seaberg E, et al: "Prevalence and long-term effects of occult hepatitis B virus infection in HIV-infected women." *Clin Infect Dis* 2007; 45: 736-40

47. Cohen SJW, Velema M, Schuurman R, et al: "Occult hepatitis B in persons infected with HIV is associated with low CD4 counts and resolves during antiretroviral therapy." *J Med Virol* 2009; 81: 441-5

48. Clark SJ, Creighton S, Horner M, et al: "Reactivation of latent hepatitis B virus infection with HIV-related immunosuppression." *Int J STD AIDS* 2006; 17(1): 67-9

49. Constantini A, Marinelli K, Biagioni G, et al: "Molecular analysis of hepatitis B (HBV) in an HIV co-infected patient with reactivation of occult HBV infection following discontinuation of lamivudine-including antiretroviral therapy." *BMC Infect Dis* 2011; 11:310-6

50. Chemin I, Zoulim F: "Hepatitis B virus induced hepatocellular carcinoma." *Cancer Lett* 2008; 286:52-9

51. Bottero J, Lacombe K, Guecho J, et al: "Performance of 11 biomarkers for liver fibrosis assessment in HIV/HBV co-infected patients." *J Hepatol* 2009; 50: 1074-83

52. Miailhes P, Pradat P, Chevallier A, et al: "Proficiency of transient elastography compared to liver biopsy for the assessment of fibrosis in HIV/HBV-coinfected patients." *J Vir Hepat* 2011; 18:61-9

53. Matthews GV, Cooper DA, Dore GJ: "Improvements in parameters of end-stage liver disease in patients with HIV/HBV-related cirrhosis treated with tenofovir." *Antivir Ther* 2007; 12: 119-22

54. Martin-Carbonero L, Teixeira T, Poveda E, et al: "Clinical and virological outcomes in HIV-infected patients with chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analogues." *AIDS* 2011; 25: 73-9

55. Matthews GV, Avihingsanon A, Lewin SR, et al: "A randomized trial of combination hepatitis B therapy in HIV/HBV coinfected antiretroviral naïve individuals in Thailand." *Hepatol* 2008; 48: 1062-9

56. Piroth L, Pol S, Lacombe K, et al: "Management and treatment of chronic hepatitis B infection in HIV positive and negative patients: the EPIB 2008 study." *J Hepatol* 2010; 53: 1006-12

57. Matthews GV, Seaberg E, Dore GJ, et al: "Combination HBV therapy is linked with greater HBV DNA suppression in a cohort of lamivudine-experienced HIV/HBV coinfected individuals." *AIDS* 2009; 23:1707-15

58. EACS-European AIDS Clinical Society-guidelines 2011; version 6.0

59. Price JC, Thio CL: "Liver disease in the HIV-infected individual." *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8(12): 1002-12

60. Milazzo L, Caramma I, Lai A, et al: "Telbivudine in the treatment of chronic hepatitis B: experience in HIV type-1-infected patients naïve for antiretroviral therapy." *Antivir Ther* 2009; 14(6): 869-72

61. Sasadeusz J, Audsley J, Mijch A, et al: "The anti-HIV activity of entecavir: a multicenter evaluation of lamivudine-experienced and lamivudine-naïve patients." *AIDS* 2008; 22: 947-55

62. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, et al: "The HBV drug entecavir-effects on HIV-1 replication and resistance." *N Engl J Med* 2007; 356: 2614-21

63. Pessoa M, Gazzard B, Huang A, et al: "Efficacy and safety of entecavir for chronic HBV in HIV/HBV coinfected patients receiving lamivudine as part of antiretroviral therapy." *AIDS* 2008; 22: 1779-87

64. EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL clinical practice guidelines: "management of chronic hepatitis B." *J Hepatol* 2009, 50: 227-42

65. Low E, Cox A, Atkins M, et al: "Telbivudine has activity against HIV-1." *AIDS* 2009; 23:546-7

66. Sheldon J, Camino N, Rodes B, et al: "Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir." *Antivir Ther* 2005; 10: 727-34

67. Amini-Bavil-Lyaee S, Herbers U, Sheldon J, et al: "The rtA194T polymerase mutations impacts viral replication and susceptibility to tenofovir in hepatitis B e antigen-positive and hepatitis B e antigen-negative hepatitis B virus strains." *Hepatol* 2009; 49: 1158-65

68. Lok AS, McMahon BJ: "AASLD Practice Guideline Update: Chronic Hepatitis B: Update 2009." *Hepatol 2009*; 50(3):1-36

69. Lacombe K, Rockstroh J: "HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges." *Gut* 2012; 61(S1): 47-58

70. Ingiliz P, Valantin MA, Thibault V, et al: "Efficacy and safety of adefovir dipivoxil plus pegylated interferon-alpha 2a for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection in HIV-infected patients." *Antivir Ther* 2008; 13: 895-900

71. Johnson RM, Ristig MB, Overton ET, et al: "Safety and tolerability of sequential pegylated IFN-alpha 2a and tenofovir for hepatitis B infection in HIV+ individuals." *HIV Clin Trials* 2007; 8: 173-81

72. Kim HN, Harrington RD, VAN Rompaey SE, et al: "Independent clinical predictors of impaired response to hepatitis B vaccination in HIV-infected persons." *Int J STD AIDS* 2008; 19(9): 600-4

73. Piroth L, Sene S, Pol S, et al: "Epidemiology, diagnosis and treatment of chronic hepatitis b in HIV-infected patients (EPIB 2005 study)." *AIDS* 2007; 21: 1323-31

74. Lee T, Nunez M: "Longer duration of HBV-active antiretroviral therapy is linked to favorable virological outcome in HIV-HBV co-infected patients." *HIV Clin Trials* 2009; 10(3): 153-9

75. Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al: "Short statement for the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV coinfected patients." *J Hepatol* 2005; 42: 615-24

76. Benhamou Y: Hepatitis B in the HIV-coinfected patient. J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 45: S57-65

77. Nunez M: "Hepatototoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management." *J Hepatol* 2006; 44: S132-139

78- French MA: "Disorders of immune reconstitution in patients with HIV infection responding to antiretroviral therapy." *Curr HIV/AIDS Rep* 2007; 4: 16-21

79. Miailhes P, Trabaud MA, Pradat P, et al: "Impact of highly active antiretroviral therapy on the natural history of hepatitis B virus and HIV coinfection: relationship between prolonged efficacy of HAART and HBV surface and early antigen seroconversion." *Clin Infect Dis* 2007; 45: 624-32

80. EASL CLINICAL PRACTICE GUIDELINES. "Management of chronic hepatitis B virus infection." *J Hepatol* 2012; 57:167-85

81. Maylin S, Boydalavocat F, et al: "Kinetics of hepatitis B surface and envelope antigen and prediction of treatment response to tenofovir in antiretroviral-experienced HIV-hepatitis B virus-infected patients." *AIDS* 2012, 26 (8):939-49

82. Maida I, Rios MJ, Perez-Saleme L, et al: "Profile of patients triply infected with HIV and the hepatitis B and C viruses in the HAART era." *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008; 24: 679-83

83. Morsica G, Bagaglio S, Cicconil P, et al: "Viral interference between hepatits B, C and D viruses in dual and triple infections in HIV-positive patients." *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: 574-81

84. Boyda, Lacombe K, Miailhes P, et al: "Longitudinal evaluation of viral interactions in treated HIV-hepatitis B co-infected patients with additional hepatitis C and D virus." *J Viral Hepat* 2010; 17: 65-76

85. Laurence JC: "Hepatitis A and B immunizations of individuals infected with human immunodeficiency virus." *Am J Med* 2005; 118 (S10A): 75-83

86. Overton ET, Sungkanuparph S, Powderly WG, et al: "Undetectable plasma HIV RNA load predicts success after hepatitis B vaccination in HIV-infected persons." *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1045-8

87. Cornejo-Juarez P, Volkow-Fernandez P, Escobedo-Lopez K, et al: "Randomized controlled trial of hepatitis B vírus vaccine in HIV-1-infected patients comparing two diferente doses." *AIDS Res Ther* 2006; 3:9

88. Pasricha N, Datta U, Chawla Y, et al: "Immune responses in patients with HIV infection after vaccination with recombinant hepatitis B virus vaccine." *BMC Infec Dis* 2006; 6:65

89. de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, et al: "Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus." *Gastroenterol* 2010; 53: 1934-41

90. Ratcliffe L, Beadsworth MB, Pennela, et al: "Managing hepatitis B/HIV co-infected: adding entecavir to truvada experienced patients." *AIDS* 2011, 25: 1051-6

91. Luetkemeyer AF, Charlebois ED, Hare CB, et al: "Resistance patterns and response to entecavir intensification among HIV-HBV-coinfected adults with persistent viremia." *J Acquired Immune Defic Syndr* 2011; 58(3): 96-9