ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Co-infecção VIH / VHC

/ **Cristina Valente**
Assistente Hospitalar Graduada em Doenças Infecciosas
Serviço de Doenças Infecciosas
Centro Hospitalar de Coimbra
Director: Dr. António Vieira

Correspondência:
Cristina Valente
Serviço de Doenças Infecciosas
Centro Hospitalar de Coimbra
Quinta dos Vales
3041-801 S. Martinho do Bispo
Tel: 239 800155
Fax: 239 800132
e-mail: cristinavalente@chc.min-saude.pt

Patrocínio:
Roche Farmacêutica Química, Lda

/ **Resumo**

Os vírus da hepatite C (VHC) e da imunodeficiência humana (VIH) partilham as mesmas vias de transmissão, o que explica as elevadas taxas de co-infecção por estes dois vírus.

Cerca de um terço dos indivíduos VIH positivos estão infectados pelo VHC, no entanto esta percentagem aumenta para 75% no caso dos Utilizadores de Drogas Endovenosas (UDEV).

Todos os co-infectados VIH/VHC são potenciais candidatos ao tratamento da Hepatite C Crónica (HCC), devido fundamentalmente à rápida progressão da doença hepática. O tratamento da HCC, deve ser iniciado preferencialmente em indivíduos sem terapêutica anti-retroviral ou em caso de doentes sob HAART, após terem sido feitos os ajustes necessários nos esquemas terapêuticos. A Resposta Viral Sustentada (RVS) atinge os 50% com a terapêutica combinada de PEGIFN+Ribavirina. Os efeitos secundários são importantes e a descontinuação terapêutica é frequente. Neste sentido todas as medidas devem ser tomadas no sentido de melhorar o sucesso terapêutico nestes doentes.

Palavras-chave: VHC, VIH, Co-infecção.

/ ***Abstract***

Human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis C virus (HCV) share similar routes of transmission, by parenteral and sexual exposure, which explains the high number of co-infected individuals.

Around one third of HIV-infected persons suffer from chronic hepatitis C, but this number increases to 75% among intravenous drug addicts.

All co-infected HIV/HCV patients are potential candidates for treatment of chronic hepatitis C (CHC), mainly due to the rapid progression of the liver disease. Treatment of hepatitis C should be considered in antiretroviral naïve co-infected patients with stable HIV infection and in patients already on HAART, after the necessary adjustments on treatment schedules. Recent studies show rates of 50% in SVR with the combination of PEGIFN plus Ribavirin. Discontinuation of therapy is frequent due to several factors and all the measures should be taken to improve the outcome of these patients

Keywords: *HCV, HIV, Co-infection.*

/ Introdução

Cerca de um terço dos indivíduos infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) estão também co-infectados pelo Vírus da Hepatite C (VHC). No entanto, a Hepatite C Crónica (HCC) afecta mais de 75% dos doentes infectados pelo VIH através da via parentérica, nomeadamente os Utilizadores de Drogas Endovenosas (UDEV)[1]. Enquanto que na era "pré-HAART" o impacto do VHC na mortalidade dos doentes VIH positivos era baixo, actualmente o VHC e as suas complicações hepáticas têm representado uma das causas mais importantes de morbilidade e mortalidade nos indivíduos VIH positivos[2,3]. O uso generalizado da terapêutica anti-retroviral altamente eficaz (HAART) condicionou um decréscimo das infecções oportunistas e uma maior sobrevida dos doentes infectados, justificando o aumento relativo da doença hepática relacionada com o vírus das Hepatites B e C.

Vários mecanismos de patogenicidade podem estar envolvidos no aumento do risco das complicações hepáticas associadas ao VHC, tais como: hepatotoxicidade relacionada com fármacos, esteatose, NASH ("non-alcoholic steatosis hepatitis"), álcool ou drogas[4]. Estes factores contribuem para a morbilidade e mortalidade nos co-infectados em cerca de 10-15% dos casos[4].

/ Epidemiologia

A co-infecção VIH/VHC é frequente, visto estes dois vírus partilharem as mesmas vias de transmissão, nomeadamente, parentérica, sexual e vertical.

Apesar das diferenças geográficas, estima-se que na população VIH positiva, haja cerca de 72-95% de VHC positivos nos UDEV; nos que adquiriram a infecção por via sexual a prevalência desta co-infecção varia de 1-12% nos homossexuais e de 9-27% nos heterossexuais.[6]

A distribuição dos genótipos, nesta população, constitui um reflexo da via de transmissão: o Genótipo 1b representa 66% da hepatite C pós-transfusional, enquanto os Genótipos 1a e 3a são mais prevalentes em UDEV[4].

Dos poucos estudos realizados em co-infectados com transaminases normais, verificou-se que só cerca de 7-9% destes indivíduos têm alanina aminotransferase (ALT) normal[6,7], ao contrário do que se verifica na mono-infecção pelo VHC (25%)[6,8]. O mais contrastante é o facto, de que entre os indivíduos co-infectados com ALT normal, 25-40% têm graus de fibrose avançada, prevalência significativamente superior à que se verifica nos infectados pelo VHC isolado (10-30%)[6,9]. Em estudos recentes foi evidenciado a presença de cirrose em 12-14% dos co-infectados com ALT normal[6,7].

Em Portugal, estima-se que as taxas de prevalência da co-infecção VIH/VHC sejam bastante elevadas. Um estudo nacional, realizado em vários centros e abrangendo 1258 doentes, revelou um predomínio de UDEV (85,9%), em indivíduos com uma idade média de 38 anos e predominantemente do sexo masculino (82%)[10]. A distribuição dos genótipos foi a seguinte: G1-54,1%, G3-24,5% e G4-19,3%. O genótipo 4, particularmente 4c/d, é representativo em Portugal, afectando cerca de ¼ dos doentes co-infectados na zona sul do país[10,11].

/ Interacções entre os vírus

1. Influência do VIH sobre o VHC

O VIH modifica a história natural da Hepatite C. Foi já demonstrado que a resposta imune celular frente ao VHC está directamente relacionada com o grau de imunidade do doente[12]. Mais de 80% dos co-infectados têm virémia VHC positiva e os níveis de RNA-VHC são consideravelmente mais elevados (2-8 vezes), comparativamente com os mono-infectados pelo VHC (12). Este facto condiciona uma taxa de recuperação espontânea da Hepatite C aguda muito mais baixa (0-25%), apesar de alguns estudos sugerirem que este aspecto se torna clinicamente relevante em indivíduos com imunodeficiência mais marcada (CD4 < 200 cél)[12,13]. Quer o risco de transmissão materno-fetal (6-20%), quer o de transmissão sexual (0-3%), são significativamente mais elevados na coexistência destes dois vírus[14,15].

Apesar do que foi referido, tem-se verificado uma resolução espontânea do VHC em cerca de 30% dos indivíduos co-infectados[12].

A Hepatite C tem uma evolução mais rápida e agressiva, na presença do VIH[14,16], estimando-se que, cerca de metade dos indivíduos com 40 anos de idade apresente já um grau avançado de fibrose (F3-F4). Após 10 anos de infecção pelo VHC, a incidência de cirrose associada ao VIH é de 14,9% nos co-infectados, *versus* 2,6% nos mono-infectados[16]. Martin-Carbonero e Benhamou também demonstraram que após 25 anos de exposição ao VHC, cerca de metade têm fibrose na histologia hepática[17,18].

Cargas virais elevadas do VIH e acentuada deplecção linfocitária, são factores que aceleram a progressão da fibrose. Pelo contrário, uma supressão viral eficaz, por efeito da HAART, diminui claramente a evolução da fibrose ao longo do tempo[19].

2. Influência do VHC sobre a progressão VIH

Os resultados sobre este assunto são um pouco contraditórios. O estudo "Cohort Swiss", mostrou que os doentes co-infectados apresentavam um maior risco de progressão para SIDA, com maior taxa de mortalidade[20], ao invés de outros, que não comprovaram essas diferenças, mesmo após uma análise multivariada, que incluía o uso de HAART, virémias basais, contagem de CD4, idade, etnia e via de transmissão[21,22].

Apesar das controvérsias, a co-infecção pelo VHC interfere de forma indirecta na evolução da infecção VIH, verificando-se uma maior morbilidade e mortalidade por doença hepática e um aumento do risco de toxicidade hepática dos anti-retrovirais[21,23]. Um estudo recente, demonstrou que em caso de fibrose avançada, a *clearance* de alguns anti-retrovirais da classe dos NNITR

(sobretudo o Efavirenze) pode ficar comprometida, pelo que a monitorização dos níveis séricos de alguns fármacos pode ser necessária, particularmente em indivíduos cirróticos[24].

Um outro aspecto que merece ser salientado é o potencial impacto do VHC na resistência à insulina e no desenvolvimento de hiperglicémia. Apesar dos mecanismos subjacentes a esta associação não terem sido ainda bem clarificados, a presença do VHC, só por si, torna-o num factor negativo acrescido[25,26].

/ Hepatotoxicidade do tratamento anti-retroviral

O mais frequente é a existência de um aumento assintomático das transaminases, estimando-se um risco de hepatotoxicidade de grau 3-4 em 5-10% dos casos[27]). Analisado de outra forma este risco de toxicidade hepática secundário à HAART fica acrescido em 3,7 vezes.

Esta variabilidade de hepatotoxicidade tem a ver com a presença de factores, tais como: o VHB, VHC e fármacos anti-retrovirais, nomeadamente, a Nevirapina e o Ritonavir[6,28].

Só por si, cada componente da HAART pode originar hepatotoxicidade[16]: Os NITR, sobretudo a ZDV, D4T e DdI podem levar a fenómenos de microesteatose com acidose láctica[14]. Estão descritos casos de hepatite fulminante associados a terapêutica com NNITR, particularmente em doentes com doença hepática pré-existente[29,30]. A hepatite associada à terapêutica com IP é descrita com alguma frequência, sobretudo em co-infectados com o VHB ou VHC[31]. O LPV/r e o NFV são os IP aparentemente menos hepatotóxicos[6,28]. A hiperbilirrubinémia frequentemente associada ao ATV e ao IDV, não traduz qualquer dano hepático[32].

O papel da HAART na progressão da doença hepática nos co-infectados continua em debate: se por um lado esta terapêutica é responsável por hepatotoxicidade[16], persiste a controvérsia acerca da possibilidade de alguns fármacos anti-retrovirais, nomeadamente os inibidores da protease, poderem diminuir a severidade e a mortalidade por doença hepática[33,34].

/ Candidatos ao tratamento

As recomendações actuais propõem que todos os indivíduos VIH positivos devam ser rastreados para o VHC. Deve ser feito um teste RNA-VHC quantitativo, para determinar a actividade da infecção. A determinação do genótipo é mandatória, visto que, conjuntamente com a virémia VHC, constituem, os melhores factores predictivos de resposta[35,36].

Tal como nos monoinfectados pelo VHC, qualquer doente co-infectado por estes dois vírus, deve ser considerado um potencial candidato ao tratamento da HCC. Mais do que os factores virais, os factores relacionados com o doente, tais como a motivação, grau de fibrose e contagem de CD4, são os parâmetros mais importantes que determinam quem deve ser tratado[36].

O valor das transaminases, apenas fornece informação sobre a actividade inflamatória, não havendo correlação entre o seu valor e o grau de lesão hepática[35]. Todos os indivíduos com transaminases elevadas devem ser tratados; quanto aos indivíduos com transaminases normais, considerados à partida maus respondedores, e até há pouco tempo excluídos do tratamento, podem adquirir, na mono-infecção, taxas de 40% de RVS no caso do genótipo 1[37].

O tratamento da Hepatite C em indivíduos co-infectados pelo VIH deve ser prioritário e precoce. Por um lado, assiste-se a uma rápida progressão da doença hepática e das suas consequências; conforme já salientado, cerca de 25% dos co-infectados desenvolve cirrose em 15 anos de infecção pelo VHC, *versus* 5% dos indivíduos VIH negativos[17,18,38]. Por outro lado, há uma interacção entre as próprias terapêuticas, que pode limitar e comprometer o sucesso terapêutico. A tolerância à HAART é mais pobre e o risco de hepatotoxicidade é muito mais elevado na presença de uma HCC.

A resposta ao tratamento correlaciona-se com a contagem de células CD4+, possivelmente traduzindo o melhor reflexo da preservação do sistema Imune[39].

O candidato ideal ao tratamento da HCC, é aquele com contagem de CD4+ > 350 cél /mm3, um RNA-VIH < 50 000 cp/ml e sem consumos activos de drogas ilícitas e de álcool. As terapêuticas anti-VHC e HAART não devem iniciar-se simultaneamente. A atitude ideal será tratar a HCC, quando ainda não há necessidade de terapêutica anti-retroviral.

Nos indivíduos com CD4+ > 350 cél/mm3 e com RNA-VIH elevados (> 50 000 - 100 000 cp/ml), existe controvérsia. Se por um lado, a resposta ao tratamento é melhor se o VIH estiver controlado[36], por outro lado existe uma melhor tolerância à terapêutica HAART se o VHC for tratado antes da introdução da HAART[40]. Neste grupo de doentes a decisão deve ser individualizada, tendo em conta vários factores, tais como a probabilidade de resposta, gravidade da doença hepática, etc.

Em indivíduos com CD4+ entre 200-350 cél/mm3, sem HAART e com RNA-VIH baixo, pode considerar tratar-se primeiro o VHC; no caso de virémias VIH elevadas, há que tratar o VIH prioritariamente.

Se CD4+ entre 200-350 cél/mm3, sob HAART e com adequada supressão viral VIH, pode ser instituída terapêutica para a HCC.

Indivíduos com CD4+ < 200 cél/mm3, descompensação hepática (Child-Pugh classe não-A), consumos activos de álcool ou drogas ilícitas e história prévia de doença psiquiátrica grave, não devem ser tratados. Os doentes em programa de Metadona não devem ser excluídos. Factores como o tempo de tratamento com esta terapêutica de substituição, a estabilidade emocional, a motivação do doente, entre outros, devem ser ponderados. Devemos prestar atenção à eventual necessidade de ajuste de doses, em indivíduos sob HAART.

/ Biopsia hepática

A informação obtida através da biopsia hepática (BH) permite avaliar a fibrose, que constitui o melhor factor de prognóstico da

progressão da doença hepática, daí a sua importância antes do início da terapêutica. Durante anos, esta técnica foi a única forma de avaliar o grau de fibrose, para além de permitir identificar outras patologias e dar informação adicional sobre a actividade necroinflamatória e a esteatose[6].

Mais recentemente, outras alternativas não invasivas, tais como, marcadores bioquímicos (Fibro-Test, APRI, etc) ou imagiológicos (FibroScan), fornecem alguma da informação previamente obtida por BH. É possível discriminar entre a ausência de fibrose e fibrose avançada, mas é difícil avaliar graus intermédios. Quando o diagnóstico é claro, como acontece na HCC, através do uso de marcadores virológicos, a necessidade da BH para estadiamento da fibrose ou para decisão terapêutica, torna-se menos importante[41,42].

A melhor resposta ao tratamento *standard* actual, com maior taxa de Resposta Viral Sustentada (RVS) e a rápida progressão da doença hepática na infecção VIH, são factores que permitem tratar, evitando a BH[6,43]. Indivíduos com G2/3 ou G1 com cargas virais baixas (< 500 000-800 000 IU/ml)[6] e com transaminases elevadas podem ser tratados sem histologia hepática; nos restantes casos, a controvérsia mantém-se. No entanto, é importante salientar que a BH não deve ser mandatória para a prescrição do tratamento da HCC. A combinação dos métodos não invasivos permite, na maioria dos casos, avaliar o grau de fibrose[6].

/ Tratamento

A erradicação do VHC é o principal objectivo da terapêutica, no sentido de se conseguir a RVS.

Nos últimos anos, vários estudos foram realizados para averiguar a eficácia e segurança do tratamento da HCC em co-infectados[44-49].

A resposta ao tratamento tem sido inferior à conseguida na mono-infecção (ITT: ACTG-27%, RIBAVIC-27%, APRICOT-40%). No entanto, este último estudo, conseguiu respostas de 64% e 62% nos G2 e G3, respectivamente[48].

Em todos eles, alguns aspectos foram comuns: tempo de tratamento de 12 meses, independentemente do genótipo, bom estado imunológico de muitos dos doentes incluídos e a dose de Ribavirina (RIB) utilizada (800 mg/dia), mais baixa do que a usada na mono-infecção. Também as altas taxas de descontinuação terapêutica se repercutiram na sua eficácia.

As razões apontadas para uma menor resposta na população co-infectada são: taxa de fibrose mais elevada, maior grau de esteatose favorecida pelo álcool e pela própria terapêutica anti-retroviral, níveis mais elevados de RNA-VIH, Genótipo 1, cinética de eliminação VHC mais lenta, recidivas mais frequentes no fim do tratamento[50] e menor tolerância e adesão à terapêutica devido aos efeitos adversos, o que leva a taxas mais elevadas de descontinuação terapêutica[47,51].

Actualmente, conforme vários estudos já demonstraram, a primeira escolha no tratamento da HCC nos co-infectados é a associação PegInterferon alfa (PEG-IFN) e RIB. Uma dose de RIB adequada é crucial para maximizar a resposta à terapêutica[52,53]. Contrariamente ao verificado nos estudos anteriores em que o uso de uma dose fixa de RIB explicou a taxa de RVS mais baixa[44-49], o estudo PRESCO demonstrou uma RVS de 50%, utilizando doses de RIB entre 1000-1200 mg/dia[54]. Comparando este estudo espanhol com um estudo realizado em mono-infectados, as respostas aproximam-se (RVS-50% vs 56%; G1-36% vs 46%; G3-72% vs 76%)[54,55]. Esta dose mais alta de RIB poderá ter como incoveniente a necessidade de redução da mesma, que quando feita durante as primeiras semanas de tratamento, pode afectar a RVS, particularmente em G1/4[56].

Em relação ao aumento da dose de PEG-IFN, o estudo CORAL-1, não revelou benefício com a utilização de PEG-IFN alfa 2a-270 µg/semana, nas primeiras 4 semanas, comparativamente com a dose standard[57].

Em alguns doentes com resposta virológica mais lenta, períodos de tempo mais prolongados permitem uma maior taxa de RVS[36]. A importância da realização do RNA-VHC à 4ª semana, a denominada Resposta Viral Rápida (RVR), permite identificar, nos doentes com G1/4, quais os que poderão ter benefício com terapêuticas mais prolongadas[36].

De acordo com as recomendações de 2007 sobre co-infecção[6], a proposta terapêutica deve basear-se no seguinte algoritmo (Quadro I):

- O PEG-IFN deve ser usado na dose recomendada e a dose de RIB deve ser de 1000 mg/dia se < 75 Kg e de 1200 mg/dia se > 75 Kg;
- Nos casos de G2/3 com RVR, que tenham cargas virais do VHC baixas e boa adesão ao tratamento, um tempo de tratamento de 24 semanas pode ser suficiente;
- Para os restantes indivíduos com G2/3, o tratamento é de 48 semanas;
- Nos G1/4, o tempo de terapêutica é de 48 semanas, excepto para aqueles que não tenham conseguido uma supressão viral completa à 12 semana, denominada Resposta Viral Precoce (RVP), e que por isso devem prolongar o tempo de tratamento até às 72 semanas.

Um RNA do VHC negativo, 6 meses após a suspensão do tratamento, definida como Resposta Viral Sustentada (RVS), correlaciona-se com a clearance do VHC e com a melhoria clínica e histológica na maioria dos doentes[58-60].

Actualmente, a RVS tende a aproximar-se dos mono-infectados, facto provavelmente relacionado com: a dose de Ribavirina ajustada ao peso, a melhor tolerância à terapêutica e a instituição dessa mesma terapêutica mais precocemente, em termos de imunodepressão.

Os doentes com RVS mostraram melhoria histológica nas biopsias de controlo. Mesmo nos doentes Não Respondedores (NR), o tratamento resultou em benefício histológico[47,48]. Estudos mais recentes[61,62] comprovam que esta terapêutica combinada produz uma regressão, ou pelo menos, uma estabilização da fibrose, ao invés, da progressão acelerada nos que não fizeram tratamento. A

reversão da fibrose verificou-se também em indivíduos cirróticos[36]. Parece que um dos mecanismos de acção do IFN, seja uma acção anti-inflamatória intrínseca, que suprime a libertação de citoquinas profibrinogénicas; isto de certa forma pode explicar a melhoria histológica, após a utilização do PEG-IFN, mesmo na ausência de erradicação viral[63].

/ Monitorização da resposta ao tratamento

Em geral, quase todos os doentes que conseguem uma RVS têm uma RVP. A diminuição ≥ 2 log do RNA-VHC à 12ª semana (RVP) é um factor predictivo importante, que identifica quais os indivíduos que beneficiam com a continuação do tratamento.

No caso da co-infecção, os estudos de cinética, sugerem que a eliminação do VHC é mais lenta; no entanto mesmo nestes a RVP é um factor predictivo de RVS[64].

O valor do RNA-VHC e o genótipo são considerados os factores predictivos mais importantes de RVS[47,48,65], quer nos mono, quer nos co-infectados. Há no entanto outras variáveis relacionadas com o hospedeiro, com o vírus e com o esquema terapêutico utilizado.

Actualmente, nos que obtém uma resposta virológica, o melhor factor predictivo positivo de RVS é a negativação do RNA-VHC à 4ª semana (Resposta Viral Rápida), enquanto que a ausência de resposta à 12ª semana traduz o melhor marcador predictivo negativo[45,46,47,48,49,64]. A regra do chamado "2-log stopping rule" aplica-se aos mono e co-infectados[6].

/ Efeitos secundários do tratamento da HCC e seu manuseamento

Os vários efeitos secundários, que levam frequentemente a interrupções terapêuticas e redução das doses, por vezes subóptimas, de um ou dos dois fármacos, podem comprometer seriamente a eficácia do tratamento[49]. Os efeitos adversos devem ser bem conhecidos, quer pelo médico, quer pelo doente, devem ser prevenidos ou tratados, no sentido de evitar reduções ou descontinuações terapêuticas e devem ser tidos em conta nas decisões terapêuticas, de acordo com o perfil do doente[66]. Durante o período de tratamento, os efeitos adversos mais frequentemente descritos nos ensaios clínicos são: sintomas pseudogripais (febre, arrepios, cefaleias, astenia, mialgias, artralgias), descritos em 40-85%; alterações gastrointestinais (náuseas, dor abdominal, diarreia); alterações psiquiátricas, com sintomatologia que varia desde a irritabilidade, alterações da memória e concentração e insónia até quadros depressivos graves; perda de peso; alopécia; impotência; problemas tiroideus; reacção inflamatória do local da injecção e citopenias[55,67]. Em co-infectados, mais de 95% dos doentes tiveram um ou mais destes efeitos adversos[47], versus 75% nos estudos em mono-infectados[55,67].

Nos co-infectados pelo VIH/VHC, uma série de outras alterações podem também verificar-se, nomeadamente: acidose láctica, elevação das enzimas pancreáticas, por vezes assintomática e episódios de descompensação hepática em indivíduos cirróticos[68]. Enquanto que, nos mono-infectados, a descontinuação do tratamento devido a estes efeitos adversos, ocorre em cerca de 15%, nos co-infectados, verifica-se uma taxa de descontinuação muito mais elevada (23-43%)[47-49], podendo a pouca informação do doente ou a inexperiência dos clínicos, ter alguma responsabilidade neste facto. Existem vários factores que estão documentados como sendo potencialmente responsáveis pela descontinuação terapêutica: maior toxicidade hematológica, resultante da própria infecção VIH e da HAART, toxicidade psiquiátrica mais elevada, maior frequência de UDEV, acrescendo ainda, os efeitos secundários de alguns anti-retrovirais (ex: Efavirenze)[69,70].

Os sintomas "flu-like" são controlados com Paracetamol e diminuem progressivamente, tornando-se esporádicos a partir do 3º mês de tratamento.

Entre os vários efeitos neuropsiquiátricos, induzidos pela terapêutica com PEG-IFN, a depressão é certamente um dos efeitos mais comuns. Saliente-se que, muitos destes sintomas resultam de um complexo de situações frequentemente associadas, tais como: a infecção VIH, o abuso de álcool e drogas ilícitas, bem como determinadas condições sociodemográficas[86]. Em geral, estes sintomas estão descritos em cerca de 30% dos doentes[66], enquanto a depressão se identifica em aproximadamente 5-10%, habitualmente durante o segundo ou terceiro mês. Terapêuticas com ansiolíticos ou antidepressivos, tais como o Escitalopran ou Citalopram devem ser usados preferencialmente, visto não causarem interacções com os fármacos anti-retrovirais[68,71]. É muito importante a avaliação psiquiátrica prévia à terapêutica com PEG-IFN e um acompanhamento especializado no decurso do tratamento, particularmente em indivíduos com patologia neuropsiquiátrica anterior. Em mono-infectados, foi já demonstrado, que é possível prever a ocorrência de depressão durante o tratamento, particularmente em indivíduos com problemas prévios[72]. Note-se que estes efeitos adversos, podem manter-se até seis meses após a suspensão do tratamento[66]. A psicose maníaca constitui uma contra-indicação para a utilização desta terapêutica combinada[73].

No caso das alterações laboratoriais, a anemia parece ser uma das causas mais frequentes de descontinuação terapêutica em co-infectados (5-10%); para além do impacto negativo que tem na qualidade de vida do doente, pode condicionar um aumento da morbilidade em doentes com doença coronária[74]. O manuseio da anemia consiste no ajuste da dose de RIB, tendo em conta que a descida da dose, particularmente nas fases iniciais do tratamento, pode ter repercussões negativas na eficácia virológica. A redução da dose deve ser progressiva em casos de Hb < 10 gr/dl ou quando se assiste a uma decida de 2 gr em 4 semanas de tratamento, no caso de doentes com doença coronária; se o valor de hemoglobina descer abaixo dos 8,5 gr/dl, a RIB deve ser interrompida e ser reintroduzida mais tarde, em doses mais baixas[75,76]. O uso semanal da eritropoetina tem mostrado benefícios, com repercussões quer na qualidade de vida, quer na adesão ao tratamento[6,66,77].

O risco de neutropenia é relativamente frequente, até pelo uso concomitante de fármacos mielotóxicos, parecendo ser dose--dependente[68]. O seu impacto clínico é controverso, no entanto, a opinião que prevalece é a de que não se traduz num maior risco de infecção[78]. Sob terapêutica com PEG-IFN, recomenda-se a redução progressiva da dose se neutrófilos < 750/ml e a sua suspensão em casos de neutrófilos < 500 /ml[75,76] No caso da neutropenia, é válida a utilização dos factores de crescimento (G-CSF na dose de 300-480 microgramas /ml/semana), particularmente quando os valores de neutrófilos descem abaixo dos 500/ml e eventualmente entre valores de 500-750 cel/ml[66]. A dose de G-CSF deve ser ajustada de acordo com a resposta hematológica do doente.

A leucopenia associa-se, naturalmente, a uma descida do número absoluto de células CD4+, tratando-se no entanto de uma situação reversível após a suspensão do tratamento[45,46,48,49,51].

Valores de plaquetas inferiores a 50 000 devem levar à redução da dose de PEG-IFN e à sua suspensão se valores < 25 000.

A disfunção da tiróide tem sido descrita durante o tratamento em 5-10% dos casos[66], sendo o hipotiroidismo a alteração mais frequente. A importância da detecção dos anticorpos antitiroideus (antiperoxidase e antitireoglobulina) antes do tratamento é controversa, visto que não é constante a associação entre a presença de anticorpos antiperoxidase pré-tratamento e tiroidite induzida pelo IFN[66]. De qualquer forma salienta-se a importância da realização do doseamento de TSH cada três meses durante o tratamento, ou a sua realização mais frequente em caso de sintomatologia. Enquanto que em alguns casos, a patologia tiroideia resolve com a descontinuação terapêutica, há casos em que estas alterações persistem. Estas manifestações não devem constituir contraindicações para o tratamento da Hepatite C.

A hiperuricémia, provocada pela RIB é frequente, mas raramente sintomática[66].

Outras alterações descritas durante o curso terapêutico, são manifestações dermatológicas, tais como indução ou agravamento da psoríase, líquen plano ou prurido[66].

De forma mais rara já foram descritos: nevrite óptica, neuropatia periférica, infiltrados pulmonares e hemorragia da retina. O surgimento de tuberculose pulmonar durante o período de terapêutica também já foi descrito[79,80].

Finalmente a toxicidade mitocondrial, tão frequente durante a terapêutica com HAART, tem uma etiologia multifactorial, podendo ocorrer um agravamento dos sintomas durante o tratamento com PEG-IFN+RIB. Lactatémias sintomáticas ou não, pancreatite e esteatose, podem assumir uma gravidade importante na população co-infectada[68,81].

Explicações detalhadas sobre todos os pormenores do tratamento, sobre a sua finalidade, efeitos secundários, descrição da evolução da doença e sua resposta ao tratamento, podem claramente melhorar a motivação e adesão à terapêutica.

/ Interacções medicamentosas

As interacções entre a RIB e alguns análogos dos nucleósidos, podem assumir consequências clínicas relevantes.

A RIB pode aumentar as concentrações intracelulares dos metabolitos do DdI e potenciar a sua toxicidade; vários casos de pancreatite e acidose láctica foram descritos[81-83]. No estudo Ribavic, a combinação de DdI+RIB esteve associado a um risco 20x superior de eventos relacionados com toxicidade mitocondrial[47]. Em indivíduos cirróticos a combinação DdI+RIB, originou casos de descompensação hepática grave[84,85]. Por outro lado, a RIB, através da inibição da polimerase gama, leva à deplecção do DNA mitocondrial, originando a chamada toxicidade mitocondrial[81,86].

O D4T, sem DdI, administrado em conjunto com RIB, não parece conferir um maior risco de acidose láctica, mas pode induzir uma grande perda de massa gorda e aparecimento de lipoatrofia[83]. A utilização concomitante de D4T+DdI está contraindicada.

A utilização concomitante de AZT e RIB deve ser vigiada, particularmente nas primeiras 6 semanas de tratamento, devido ao risco de anemia, por hemólise extravascular e sempre que possível deve evitar-se incluir este análogo num esquema terapêutico, quando se perspectiva o tratamento da HCC[6,48,85,87].

/ Retratamento

Apesar de se ter comprovado que a fibrose hepática melhora em 35-43% dos co-infectados que não atingiram uma RVS[46,88], vários autores demonstraram nestes indivíduos um risco de progressão, inclusive para carcinoma hepatocelular[58].

Retratar os NR e os Relapsers é uma opção que deve ser individualizada, baseando-se em: tipo, dose e tolerância ao tratamento inicial; variações do valor de RNA-VHC durante o primeiro tratamento; tipo de lesão hepática[89].

Os doentes que não responderam a tratamentos em que foram utilizadas doses/esquemas subóptimos, poderão beneficiar de um novo esquema terapêutico, nas doses e tempo preconizados[90]. O retratamento permite algum grau de resposta, no entanto os Relapsers parecem beneficiar mais do que os NR[6].

Estudos realizados em co-infectados mostram taxas de RVS de 16-22% após tratamentos com PEG-IFN +RIB[91,92], resultados semelhantes aos encontrados no estudo HALT-C em mono--infectados[93].

Como esta população é muito heterógenea, a atitude terapêutica deve ser individualizada.

/ Novos fármacos

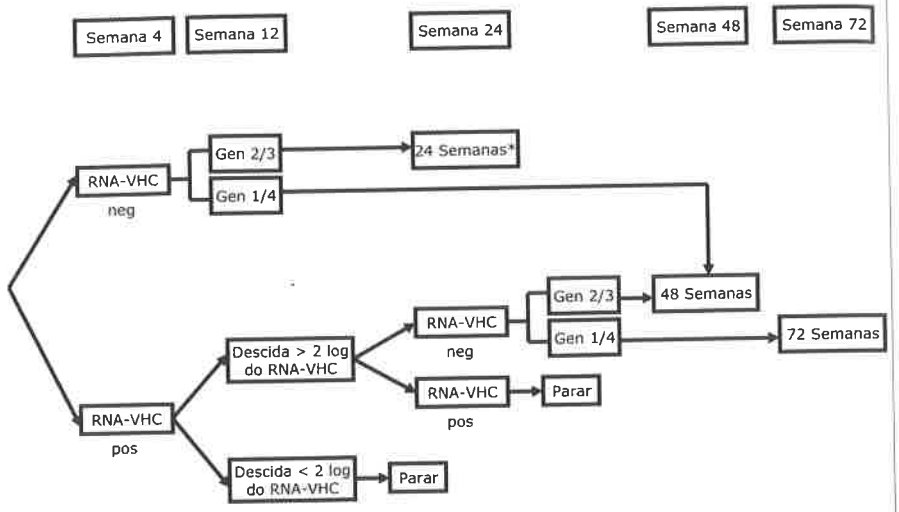
Muitos novos fármacos, de várias classes estão em perspectiva, tais como os inibidores da protease e da polimerase, embora em associação com PEG-IFN e RIB.

/ Conclusões

A prevalência da Hepatite C na infecção VIH é muito elevada. Apesar dos grandes avanços terapêuticos, com taxas de sucesso que se aproximam da mono-infecção, a progressão da doença hepática relacionada com o VHC é rápida e progressiva, pelo deve ser considerada uma prioridade. Sempre que possível deve iniciar-se tratamento para a Hepatite C antes da instituição da terapêutica HAART.

A experiência clínica no manuseio destas terapêuticas é um factor muito importante no sucesso terapêutico destes doentes.

QUADRO I – PROPOSTA DE DURAÇÃO ÓPTIMA DO TRATAMENTO DO VHC EM DOENTES CO-INFECTADOS POR VIH[6]



* Para doentes com carga viral basal baixa e fibrose ligeira.

/ Bibliografia

1- Wasley A, Alter M. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. Semin Liver Dis 2000; 20: 1-6

2- Martin-Carbonero L, Soriano V, Valencia E et al. Increasing impact of chronic viral hepatitis on hospital admissions and mortality among HIV-infected patients. AIDS Res Hum Retroviruses 2001; 17:1467-1471

3- Monga H, Rodriguez-Barradas MC. HCV infection-related morbidity and mortality among patients with HIV infection. Clin Infect Dis 2001; 33:240-247

4- Soriano V, Garcia-Samaniego J, Rodriguez-Rosado R et al. Impact of chronic viral liver disease due to hepatitis viruses as cause of hospital admission and death in HIV-infected drug users. Eur J Epidemiol 1999; 15:1-4

5- Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. J Hepatol 2006; 44:S6-9

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

7- Uberti-Foppa C, De Bona A, Galli L et al. Liver fibrosis in HIV-positive patients with hepatitis C virus: role of persistently normal alanine aminotransferase level. J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 41: 63-67

8- Alberti A, Noventa F, Benvegnu L et al. Prevalence of liver disease in a population of asymptomatic persons with hepatitis C virus infection. Ann Intern Med 2002; 137: 961-964

9- Okanoue T, Makiyama A, Nakayama M. A follow-up study to determine the value of liver biopsy and need for antiviral therapy for hepatitis C virus carriers with persistently normal serum aminotransferases. J Hepatol 2005; 43: 599-605

10- Borges F, Serrão R, Tavares A et al. Epidemiological and clinical features of HCV/HIV co-infected patients in Portugal. Third International Workshop on HIV and Hepatitis Co-infection, Paris, Junho, 2007, #31

11- Valente C, Tavares A, Branco T et al. HCV genotype 4 in mono-infected and co-infected HIV patients. Second International Workshop on HIV and Hepatitis Co-infection, Amesterdão, Janeiro, 2006, #12

12- Vogel M, Sauter F, Voigt E et al. The burden of HIV and hepatitis C virus coinfection. In: HIV and Viral Hepatitis Coinfection. Vincent Soriano, ed. Barcelona: Permanyer; 2007.p.1-11

13- Thomas D, Astemborski J, Rai R et al. The natural history of HCV infection: host, viral and environmental factors. JAMA 2000; 284:450-456

14- Vallet-Pichard A, Pol S. Natural history and predictors of severity of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. J Hepatol 2006; 44: S28-34

15- Cribier B, Rey D, Schmitt C et al. High hepatitis viremia and impaired antibody response in patients co-infected with HIV. AIDS 1995; 9: 1131-1136

16- Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenteraly-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. J Hepatol 1997; 26: 1-5

17- Martin-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in HIV infected patients with chronic hepatitis C – a European collaborative study. Clin Infect Dis 2004; 38: 128-133

18- Benhamou Y, Bochet M, Di Martino et al. Liver fibrosis progression in HIV and hepatitis C coinfected patients. Hepatol 1999; 30: 1054-1058

19- Tural C, Fuster D, Tor J et al. Time on antiretroviral therapy is a protective factor for liver fibrosis in HIV and HCV coinfected patients. J Viral Hepat 2003; 10: 118-25

20- Law WP, Duncombe CJ, Mahanontharit A et al. Impact of viral hepatitis co-infection on response to antiretroviral therapy and HIV disease progression in the HIV-NAT cohort. AIDS 2004; 18: 1169-1177

21- Rockstroh JK. Influence of viral hepatitis on HIV infection. J Hepatol 2006, 44: S25-27

22- Bonacini M, Louie S, Bzowej N. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort study. AIDS 2004; 18: 2039-2045

23- Soriano V. Coinfección por VIH y VHC. In: Hepatitis Víricas. Juan González-Lahoz, Vicent Soriano,ed. Alcanfora Formación,SL: Roche; 2005.p. 135-143

24- Simarro N, Rodriguez-Novoa S, Barreiro P et al. Extent of fibrosis influences NNITR levels in HIV-HCV coinfected patients. 46th ICCAC, São Francisco, Setembro, 2006, #H-989

25- Howard A, Lo Y, Floris-Moore M et al. Hepatitis C virus infection is associated with insulin resistance among older adults with or at risk of HIV infection. AIDS 2007; 21: 633-641

26- Mehta SH, Moore RD, Thomas DL et al. The effect of HAART and HCV infection on the development of hyperglycemia among HIV-infected persons. J Acquir Immune Def Syndr 2003; 33:577-584

27- Chung R, Evans S, Yang Y et al. Immune recovery is associated with persistent rise in hepatitis C virus RNA, infrequent liver test flares and is not impaired by hepatitis C virus in co-infected subjects. AIDS 2002, 16: 1915-1923

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

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

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

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

32- Pineda J, Palacios R, Rivero A et al. Low incidence of severe liver toxicity in patients receiving antiretroviral combinations including atazanavir. J Antimicrob Chemother 2006; 57: 1016-1017

33- Benhamou Y, Di Martino V, Bouchet M et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus- and hepatitis C virus-co-infected patients : impact of protease inhibitor therapy. Hepatology 2001; 34: 283-287

34- Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus infection. Lancet 2003; 362:1708-1713

35- NIH Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C. Gastroenterol 2002, 123: 2082-2099

36- Soriano V, Garcia-Samaniego J, Barreiro P. Treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. In: HIV and Viral Hepatitis Coinfection. Vincent Soriano, ed. Barcelona: Permanyer; 2007.p. 29-46

37- Zeuzem S, Diago M, Gane E et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferases levels. Gastroenterol 2004; 127:1724-1732

38- Martínez-Sierra C, Arizcorreta A, Diaz F et al. Progression of chronic hepatitis C to liver fibrosis and cirrhosis in patients coinfected with HCV and HIV. Clin Infect Dis 2003; 36: 491-498

39- Dieterich D, Opravil M, Sasadeusz J et al. Effect of baseline CD4 % on the efficacy of Peg-IFN alfa 2a plus ribavirin-findings from the APRICOT. 46th ICAAC, São Francisco, Setembro, 2006,# H-1888

40- Uberti-Foppa C, De Bona A, Morsica G. Pré-treatment of chronic hepatitis C in patients coinfected with HIV and HCV reduces the hepatotoxicity associated with subsequent antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 33: 146-152

41- Andriulli A, Persico M, Lacobellis A et al. Treatment of patients with HCV infection with or without liver biopsy. J Virol Hepat 2004; 11: 536-542

42- Soriano V, Martin-Carbonero L, García-Samaniego J. Treatment of chronic hepatitis C virus infection: we must target the virus or liver fibrosis? AIDS 2003; 17: 751-753

43- Sulkowski M. Treatment algorithm for the management of hepatitis C in HIV-coinfected persons. J Hepatol 2006; 44: S49-55

44- Perez-Olmeda M, Nunez M, Romero M et al. Peg-IFN alfa 2b + ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. AIDS 2003; 17: 1023-1028

45- Moreno L, Quereda C, Moreno A et al. PEG-IFN alfa 2b + ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. AIDS 2004; 18: 67-73

46- Chung R, Andersen J, Volberding P et al. PEG-IFN alfa 2a plus ribavirin versus IFN alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. N Engl J Med 2004; 351: 451-459

47- Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. PEG-IFN alfa 2b vs. standard IFN alfa 2b plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. JAMA 2004; 292: 2839-2848

48- Torriani F, Rodriguez-Torres M, Rockstroh J e al. PEG-IFN alfa 2a plus ribavirin for chronic HCV infection in HIV-infected patients. N Eng J Med 2004; 351. 438-450

49- Laguno M, Morillas J, Blanco JL et al. PEG-IFN alfa 2b plus ribavirin compared with IFN alfa 2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. AIDS 2004; 18: F27-36

50- Soriano V. Hepatitis C virus (HCV) relapses after anti-HCV therapy are more frequent in HIV-infected patients. AIDS Res Hum Retroviruses 2004; 20: 351-353

51- Valente C, Faísca R, Barros MSJ et al. Co-infection HIV/HCV – report of 26 treated patients. 12nd International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Paris, Julho, 2006, #P420

52- Lindahl K, Stahle L, Bruchfeld A et al. High-dose ribavirin in combination with standard dose PEG-IFN for treatment of patients with chronic hepatitis C. Hepatol 2005; 41: 275-279

53- Núnez M, Camino N, Ramos B et al. Impact of ribavirin exposure on early virologic response to hepatitis C therapy in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. Antiv Ther 2005; 10: 657-662

54- Soriano V, Núnez M, Miralles C et al. The PRESCO trial: Role of extended duration of therapy with PEG-IFN plus weight-based ribavirin doses in 389 HIV/HCV- co-infected patients. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV infection. Glasgow-UK, Novembro, 2006, # LB-2

55- Fried M, Shiffman M, Reddy R et al. PEG-IFN alfa 2a plus ribavirin for chronic HCV infection. N Engl J Med 2002; 347: 957-982

56- McHutchison J, Manns M, Patel K et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype 1-infected patients with chronic hepatitis C. Gastroenterol 2002; 123: 1061-1069

57- Sola R, Tural C, Rubio R et al. Lack of benefit of an induction dose of PEG-IFN alfa 2a on early HCV kinetics in HIV/HCV- coinfected patients: results from the CORAL-1 pilot, multicenter study. 45th ICAAC, Washington,DC, Dezembro, 2005, # 416b

58- Soriano V, Maida I, Garcia-Samaniego J et al. Long-term follow-up of HIV-infected patients with chronic hepatitis C virus treated with interferon-based therapies. Antiv Ther 2004; 9: 987-992

59- Desmond C, Roberts S, Dudley F et al. Sustained virologic response rates and durability of the response to interferon-based therapies in hepatitis C patients treated in the clinical setting. J Viral Hepat 2006; 13: 290-296

60- McHutchison J, Shiffman M, Gordon S et al. Sustained virologic response to interferon alpha-2b ± ribavirin therapy at 6 months reliably predicts long-term clearance of HCV at 5 year follow-up. J Hepatol 2006; 44 (S2): 275

61- Rodriguez-Torres M, Rodríguez-Orengo J, Ríos-Bedoya C et al. Effect of hepatitis C virus treatment in fibrosis progression rate and time to cirrhosis in patients co-infected with human immnodeficiency virus: A paired liver biopsy study. J Hepatol 2007; 46: 613-619

62- Soriano V, Labarga P, Ruiz-Sancho A et al. Regression of liver fibrosis in hepatitis C virus/ HIV-co-infected patients after treatment with pegylated interferon plus ribavirin. AIDS 2006; 20(17): 2225-2227

63- Shiffman M, Hofmann C, Contos M et al. A randomised, controlled trial of maintenance interferon therapy for patients with chronic hepatitis C and persistent viremia. Gastroenterol 1999; 117: 1164-1172

64- Soriano V, Nunez M, Camino N et al. Hepatitis C virus-RNA clearance in HIV-coinfected patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon plus ribavirin. Antiv Ther 2004; 9: 505-509

65- Soriano V, Sulkowski M, Bergin C et al. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV coinfection: recommendations from the HIV-HCV International Panel. AIDS 2002; 16:813-828

66- Pol S. Prevention and management of side effects of HCV therapy in HIV-positive patients. In: HIV and Viral Hepatitis Coinfection. Vincent Soriano, ed. Barcelona: Permanyer; 2007.p.47-56

67- Manns M, McHutchison J, Gordon S et al. PEG-IFN alfa 2b plus ribavirin compared with IFN alfa 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. Lancet 2001 ; 358 : 958-965

68- Gatti F, Nasta P, Matti A et al. Treating hepatitis C virus in HIV patients: are side effects a real obstacle? AIDS Rev 2007; 9: 16-24

69- Pineda J, Macías J, Mira J. Por què la respuesta de los pacientes con infección por VIH al tratamiento de la hepatitis crónica C es peor? Hepatitis Hoy 2006; 2(1): 24-32

70- Silvestre DL. Approaching treatment for hepatitis C virus infection in substance users. Clin Infect Dis 2005; 41 (S1): S79-82

71- Laguno M, Blanch J, Murillas J et al. Depressive symptoms alter initiation of interferon therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C. Antiv Ther 2004; 9: 905-909

72- Raison C, Borisov A, Broadwell S et al. Depression during PEG-IFN alpha plus ribavirin: prevalence and prediction. Am J Psychiatry 2005; 66: 41-48

73- Crone C, Gabriel G. Comprehensive review of hepatitis C for psychiatrists: risks, screening, diagnosis, treatment and IFN-based therapy complications. J Psychiatr Pract 2003; 9: 93-110

74- Dieterich D. treatment of hepatitis C and anemia in HIV-infected patients. J Infect Dis 2002; 185(S2): 128-137

75- Pegasys ® (PEG-IFN α2a). Nutley NJ. Hoffmann-La Roche,Inc, 2002

76- PEG-Intron ® (PEG-IFN α2b).Kenilworth NJ. Schering Corporation 2002

77- Sulkowski M, Dieterich D, Bini E et al. The HIV/HCV coinfection Study Group. Epoetin alpha once weekly improves anemia in HIV/HCV co-infected patients treated with interferon/ribavirin: a randomized controlled trial. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 39: 504-506

78- Cooper C, Al-Bedwawi S, Lee C et al. Rate of infectious complications during IFN-based therapy for hepatitis C is not related to neutropenia. Clin Infect Dis 2006; 42:1674-1678

79- Vicente L, Almeida H, Valente C et al. Hepatite C e tuberculose. 8ª Semana do Médico Interno do CHC, Coimbra, Novembro, 2002, #P28

80- Faísca R, Valente C, Borges C et al. Tuberculose pulmonar e Diabetes durante o tratamento com Interferon Peguilado e Ribavirina nun doente com hepatite C. Pandemias na Era da Globalização. Aveiro, Maio, 2007, #P18

81- Laguno M, Milinkovic A, Lazzari E et al. Incidence and risk factors for mitochondrial toxicity in treated HIV/HCV co-infected patients. Antiv Ther 2005; 10: 423-429

82- Lafeuillade A, Hittinger G, Chapadaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV co-infection. Lancet 2001; 357:280-281

83- García-Benayas T, Blanco F, Soriano V. Weight loss in HIV-infected patients. N Engl J Med 2002; 347: 1287-1288

84- Mauss S, Valenti W, Pamphilis J et al. Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV-HCV coinfection and liver cirrhosis during interferon-based therapy. AIDS 2004; 18: F21-25

85- Soriano V, Puoti M, Sulkowski M et al. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. AIDS 2004; 18:1-12

86- De Mendoza C, Sánchez-Conde M, Timmermans E et al. Mitochondrial DNA depletion in HIV-infected patients is more pronounced with chronic hepatitis C and enhanced following treatment with pegylated interferon plus ribavirin. Antiv Ther 2005; 10: 557-561

87- Albert A, Clumeck N, Collins S et al. Short statatement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. J Hepatol 2005; 42; 615-624

88- Lissen E, Clumeck N, Sola R et al. Histological response to peginterferon alfa -2a plus ribavirin in HIV-HCV co-infection: results of APRICOT. AIDS 2006; 20: 2175-2181

89- Benhamou Y. Treatment of chronic Hepatitis C in HIV Coinfected patients. Hepatol Rev 2005; 2: 105-110

90- Ingiliz P, Benhamou Y. Management of nonresponders to HCV therapy in the HIV setting. In: HIV and Viral Hepatitis Coinfection. Vincent Soriano, ed. Barcelona: Permanyer; 2007.p.57-61

91- Myers RP, Benhamou Y, Bochet M et al. PEG-IFN alpha 2b and ribavirin in HIV/HCV co-infected nonresponders and relapsers to IFN-based therapy. AIDS 2004; 18: 75-79

92- Rodriguez-Torres M, Rodríguez-Orengo J, Ríos-Bedoya C et al. Efficacy and safety of PEG-IFN alpha 2a with ribavirin for the treatment of HCV/HIV coinfected patients who failed previous IFN based therapy. J Clin Virol 2007; 38: 32-38

93- Shiffman M, Di Bisceglie A, Lindsay K et al. Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis Trial Group. PEG-IFN alfa 2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who failed prior treatment. Gastroenterol 2004; 126:1015-1023