

# Avaliação da hepatotoxicidade dos anti-retrovirais na co-infecção VHC/HIV

## *Hepatotoxicity of the antiretroviral drugs in HCV/HIV coinfection*

### RESUMO

O objetivo do presente estudo é avaliar a hepatotoxicidade dos anti-retrovirais (ARV) com ou sem inibidores da protease (IP) nos pacientes co-infectados pelo vírus da hepatite C (VHC) e da imunodeficiência humana (HIV) e nos mono-infectados pelo HIV. Foram analisados dois grupos de pacientes. Um constituído por 385 co-infectados e outro constituído por 198 pacientes com mono-infecção pelo HIV, selecionados dos Serviços de Gastroenterologia e Infectologia de um hospital geral. Dados demográficos, os ARV utilizados, bem como os efeitos colaterais advindos de seu uso foram registrados. Do ponto de vista laboratorial, foram realizadas determinações da alanina amino-transferase (ALT) e a detecção do anti-HIV, anti-VHC, HBsAg e do RNA-VHC qualitativo. Na análise estatística, o nível de significância adotado foi de 5%. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto ao tipo de ARV utilizado, não tendo sido observados casos de hepatotoxicidade que pudessem ser claramente atribuídos ao uso dos IP. Conclui-se que não houve diferença quanto à tolerabilidade ao uso de IP nos pacientes co-infectados e nos mono-infectados pelo HIV.

UNITERMOS: Hepatite C, HIV, Inibidores da Protease, Anti-retrovirais.

### ABSTRACT

*The objective of the present study is to evaluate the hepatotoxicity of the antiretroviral drugs (ARV) with protease inhibitors (PI) or not in patients coinfecting by the hepatitis C virus (HCV) and the human immunodeficiency virus (HIV) and in the HIV mono-infected. Two groups were considered: one consisted of 385 HCV/HIV coinfecting, and the other of 198 HIV mono-infected patients, selected from the gastroenterology and infectious disease clinic of a general hospital. Demographic data, the type of ARV used as well as de adverse events were registered. Blood tests included determination of alanine aminotransferase (ALT) and the detection of anti-HIV, anti-HCV and the qualitative HCV-RNA test. In the statistical analysis, the level of 5% was adopted. There was no difference between the groups concerning the type of ARV used, as well as cases of hepatotoxicity attributed to PI. In conclusion, there was no difference concerning tolerability to PI between the two groups.*

KEY WORDS: Hepatitis C, HIV, Protease Inhibitors, Antiretroviral Drugs.

**CRISTIANE VALLE TOVO** – Doutora em Hepatologia, Livre-Docente em Gastroenterologia, Chefe do Serviço de Gastroenterologia do HNSC.

**ANDREA RIBEIRO DE SOUZA** – Mestre em Hepatologia pela Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA).

**DIOGO EDELE DOS SANTOS** – Doutorando da FFFCMPA.

**ANGELO ZAMBAM DE MATTOS** – Doutorando da FFFCMPA.

**ANGELO ALVES DE MATTOS** – Professor Titular de Gastroenterologia da FFFCMPA; Professor do Curso de Pós-Graduação em Hepatologia da FFFCMPA.

**BRENO RIEGEL SANTOS** – Infectologista do HNSC.

Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC).

✉ Endereço para correspondência:

**Cristiane Valle Tovo**

Rua Cel. Aurélio Bitencourt 115 apto. 201

90430-080 – Porto Alegre – RS, Brasil

Fone: (51) 3335-3349

✉ cris.tovo@terra.com.br

imune necessária para diminuir a velocidade de progressão da doença hepática, por outro, o risco da hepatotoxicidade pode impedir esses pacientes de atingir a resposta esperada ao tratamento (2).

Alguns mecanismos têm sido propostos para a hepatotoxicidade dos ARV. Os mais comuns são a reação de hipersensibilidade, geralmente afetando a pele e outros órgãos, ocorrendo desde poucos dias até semanas após o início da terapia ARV (principalmente com nevirapina e abacavir), e o efeito tóxico intrínseco (dose-dependente), de início retardado, geralmente vários meses após o início da terapia (6).

Há suspeita de que os inibidores de protease (IP) possam induzir hepatotoxicidade em cerca de 5% dos casos, devido ao efeito sobre o citocromo p450 (2) e aumentar a necroinflamação nos pacientes co-infectados (4). No entanto, as consequências do uso de IP a longo prazo em pacientes com doen-

A hepatite pelo vírus da hepatite C (VHC) é fator de risco independente para a hepatotoxicidade por anti-retrovirais (ARV) em pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV), sendo observada elevação das enzimas hepáticas em aproximadamente 15% dos casos (1).

O impacto dos ARV na progressão da doença hepática pelo VHC é con-

troverso. Alguns sugerem que seu uso nos co-infectados VHC/HIV possa resultar em doença hepática severa devido à melhora da resposta imune ao VHC (2, 3). Outros, que o eventual agravamento possa estar na dependência da hepatotoxicidade direta das drogas (1, 4, 5, 6).

Embora o uso de ARV, por um lado, possa promover e manter a resposta

Recebido: 29/12/2005 – Aprovado: 22/5/2006

ça hepática relacionada ao VHC precisam ser estabelecidas (4).

Dentre os IP, o ritonavir parece ser o mais frequentemente envolvido na toxicidade hepática, enquanto que o nelfinavir, saquinavir e amprenavir causam lesão hepatocelular menos frequentemente. As combinações usando doses menores de ritonavir tendem a causar menos toxicidade. O indinavir pode causar hiperbilirrubinemia em cerca de 10% dos pacientes tratados (1,2).

Não existem estudos que avaliem essa população de pacientes no nosso meio. Portanto, o objetivo do presente estudo é avaliar a hepatotoxicidade do uso de IP nos pacientes co-infectados e naqueles mono-infectados pelo HIV.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados dois grupos de pacientes. Um grupo foi constituído de pacientes co-infectados por VHC/HIV avaliados prospectivamente e de forma seqüencial no ambulatório de Gastroenterologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC) no período compreendido entre janeiro de 2000 e maio de 2004. O outro grupo foi constituído por pacientes com mono-infecção pelo HIV, cujos dados foram obtidos a partir da revisão seqüencial de prontuários do Serviço de Infectologia do HNSC.

Co-infecção por VHC/HIV foi definida como pacientes portadores de teste anti-HIV e anti-VHC positivos com HBsAg negativo. Mono-infecção pelo HIV foi definida como pacientes portadores de teste anti-HIV positivo e anti-VHC e HBsAg negativos.

Todos os pacientes co-infectados por VHC/HIV foram submetidos prospectivamente a questionário elaborado pelo autor, aplicado por profissionais previamente treinados para esse fim.

Foram avaliados os dados demográficos (idade, raça e gênero) e o tipo de anti-retroviral utilizado (inibidores da protease – IP, inibidores da transcriptase reversa análogos nucleosídeos – ITRN, ou inibidores da transcriptase

reversa não análogos de nucleosídeos – ITRNN).

Fatores epidemiológicos como o uso de drogas injetáveis (UDI), transfusão sanguínea antes de 1992 e homens que praticam sexo com homens (HSH), bem como outros fatores, tais como exposição ocupacional, cirurgias prévias de grande porte, procedimentos dentários, acupuntura, *piercing*, brincos, tatuagens, história de hepatite no passado, contato com pessoas com hepatite, uso compartilhado de escovas de dentes, navalhas ou lâminas, aspiração intranasal de cocaína, história sexual incluindo relacionamento heterossexual promíscuo ou com cônjuge sabidamente infectado, hemodiálise no presente ou no passado e história de transplante de órgãos, foram avaliados.

A ingestão de álcool foi registrada. Pacientes com infecção oportunista e em uso de outras drogas potencialmente hepatotóxicas (além dos ARV) foram excluídos.

Por ocasião da inclusão, foram realizados os seguintes exames: alanina aminotransferase (ALT), anti-VHC, RNA-VHC, anti-HIV e HBsAg.

A determinação da ALT foi realizada de acordo com procedimentos bioquímicos de rotina, e os resultados expressos como o número de vezes acima do limite superior da normalidade.

Os anticorpos anti-VHC foram detectados através do teste ELISA III, de acordo com as instruções de fabricação (Abbott AxSYM System, N. Chicago/IL, EUA). Os pacientes com anti-VHC positivo confirmaram a infecção pela determinação do RNA-VHC, detectado através da técnica da PCR, utilizando o teste qualitativo AMPLICOR (Roche Diagnostics, Nutley/NJ, EUA; limite de detecção: 50 UI/ml).

Anticorpos para o HIV-1/HIV-2 foram detectados pelo teste ELISA II e *Immune Chromatographic Assay Determine* (Abbott AxSYM System, N. Chicago/IL, EUA). Amostras positivas eram submetidas para confirmação pelo teste de imunofluorescência (Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro/RJ). Resultados indeterminados

eram confirmados pelo teste de *western-blot* (7).

A presença de HBsAg foi verificada através de testes comerciais de radioimunoensaio de acordo com as instruções do fabricante (Abbott AxSYM System, N. Chicago/IL, EUA).

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do HNSC e apresentava risco mínimo para os pacientes. Todos os pacientes avaliados de forma prospectiva assinaram o termo de consentimento informado para participação no estudo.

Para análise estatística, o programa MsExcel 2000 foi utilizado para armazenamento dos dados; o pacote estatístico SPSS 8.0 (*Statistical Package for Social Science*) para análise posterior dos resultados. As variáveis quantitativas foram apresentadas em forma de média e desvio-padrão. Para comparações de médias, foi utilizada a análise de variância (ANOVA), com comparações múltiplas feitas pelo método de Tukey. As variáveis qualitativas foram apresentadas em forma de frequência e percentual. Para verificar as associações entre essas variáveis, foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson, com o recurso complementar da análise de resíduos ajustados para identificar a localização das associações. O nível de significância assumido foi de 5%.

## RESULTADOS

Foram avaliados 385 pacientes co-infectados por VHC/HIV e 198 mono-infectados pelo HIV.

As características demográficas (idade, gênero, raça) podem ser observadas na Tabela 1.

Os pacientes do grupo mono-infectado pelo HIV eram mais jovens. Quanto ao gênero, o masculino foi mais prevalente no grupo dos co-infectados. A maioria dos pacientes era de raça branca nos dois grupos, embora em maior proporção no grupo dos co-infectados.

No grupo de co-infectados, o fator de risco mais prevalente foi o uso de drogas ilícitas injetáveis (49,6%); no grupo mono-infectado pelo HIV, o re-

**Tabela 1** – Dados demográficos

	Co-infetados	HIV	p
Idade (M±DP)	37,9±10,0	33,8±11,2	<0,001*
Gênero masc. (n, %)	292 (75,8)	103 (52,0)	<0,001†
Raça branca (n, %)	332 (88,5)	154 (78,2)	<0,001‡

n = número de casos avaliados para cada variável; M = média; DP = desvio-padrão.

\* As médias diferem significativamente entre si.

† Associação significativa entre gênero masculino e o grupo de co-infetados.

‡ Associação significativa entre raça branca e o grupo de co-infetados

lacionamento heterossexual promíscuo ou com cônjuge sabidamente contaminado (44,4%), embora também tenha havido relação com HSH (15,2%).

Os dados referentes à ingestão de álcool foram obtidos em 215 pacientes co-infetados e 120 monoinfectados pelo HIV, sendo que 168 (78,1%) co-infetados e 106 (89,8%) monoinfectados pelo HIV negavam qualquer tipo de ingestão alcoólica. A ingestão de mais de 80 g de etanol/dia foi observada em 28 (13%) co-infetados e três (2,5%) monoinfectados. Houve associação entre alcoolismo e o grupo de co-infetados (p=0,015).

Os esquemas de ARV utilizados podem ser observados na Tabela 2.

A maioria dos pacientes co-infetados não se encontrava em uso de ARV. Dentre aqueles que utilizavam ARV, apenas 8,3% do grupo de co-infetados e 10,1% do grupo monoinfectado por HIV não utilizavam terapia anti-retroviral altamente ativa (*highly active antiretroviral therapy* – HAART), e não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Os pacientes que utilizaram o esquema não-HAART foram aqueles atendidos até o ano de 2000; os que não utilizaram ARV apresentavam contagem de células CD4 maior de 350/mm<sup>3</sup>.

Os valores de ALT estavam elevados em 57,8% dos pacientes co-infetados e em 13% dos pacientes monoinfectados por HIV (p < 0,001). No entanto, quando foi avaliado o uso de IP, não houve diferença entre pacientes co-infetados que usavam IP (elevação de ALT em 51,4%) ou que usavam outros esquemas de ARV (elevação de ALT em 57,6%); (p=0,542). Também entre os monoinfectados por HIV não houve diferença em relação à prevalência de ALT elevada entre os que utilizavam esquema HAART com (7,4%) ou sem IP (19,6%) (p=0,155).

## DISCUSSÃO

Resultados da terapia com o primeiro agente ARV disponível, a zidovudina (AZT), mostraram em 1987, pela primeira vez, que seu uso poderia retardar a progressão da doença relacionada ao HIV e diminuir a incidência de infecções oportunistas e morte (8). Posteriormente, ficou evidente que a terapia com um único agente era limitada pelo desenvolvimento de resistência e controle inadequado da replicação. Portanto, múltiplos agentes ARV foram desenvolvidos para suprimir a replicação do HIV ao longo dos anos,

diminuir a progressão da doença e prevenir ou reverter a incompetência imunológica. Esse “coquetel” de agentes, ou terapia HAART, melhorou sobremaneira a história natural da infecção pelo HIV a partir de 1996 (9,10).

A terapia HAART é uma combinação que envolve pelo menos 3 ARV: um inibidor de protease (IP) ou um não-análogo de nucleosídeo (ITRNN) associado a dois análogos de nucleosídeo (ITRN) (10,11,12), na tentativa de diminuir a replicação viral (refletida em redução da carga viral do HIV), prevenir o desenvolvimento de resistência, aumentar a recuperação de competência imunológica (resultando em aumento de células T CD4) e melhorar o *status* clínico (8).

Clinicamente, o objetivo da terapia é prevenir a doença associada ao HIV e prolongar a sobrevida.

Vários são os ARV disponíveis para o manejo do paciente com HIV (Tabela 3).

Recentemente, nova categoria de medicação ARV foi descrita, os inibidores de fusão, sendo restritos a terapias de resgate (13).

Alguns estudos não observaram qualquer alteração na viremia do VHC em pacientes que receberam IP por 2 ou 3 meses, apesar de apresentarem queda dramática na viremia do HIV (14). Por outro lado, a recuperação imune produzida pelos IP pode ter um efeito protetor, inibindo a replicação do VHC, que tipicamente é alta nos pacientes infectados pelo HIV (15). Entretanto, a viremia do VHC não parece se alterar significativamente em pacientes com recuperação do número de células CD4 após o início dos ARV (15).

É de interesse ressaltar que há uma limitação de dados em relação à tolerância e segurança da terapia ARV em pacientes co-infetados.

Benhamou et al. (4) avaliaram em coorte retrospectiva a influência do uso de IP em 182 pacientes co-infetados por VHC/HIV, sendo que, destes, 63 usavam IP. Os autores observaram que o índice de fibrose hepática foi menor naqueles em uso de IP, sendo a taxa de

**Tabela 2** – Esquemas de ARV utilizados

	Co-infetados n (%)	HIV n (%)
HAART com IP	42 (10,9)	32 (16,2)
HAART sem IP	76 (19,7)	67 (33,8)
Não-HAART	32 (8,3)	20 (10,1)
Sem ARV	235 (61,1)	79 (39,9)
Total	385 (100,0)	198 (100,0)

HAART = terapia anti-retroviral altamente ativa; IP = inibidor de protease; ARV = anti-retroviral. p = 0,830

**Tabela 3** – Nome genérico, comercial e classe a que pertencem os ARV

Nome genérico	Nome comercial	Classe
Zidovudina (AZT)	Retrovir	ITRN
Lamivudina (3TC)	Epivir	ITRN
AZT+3TC	Biovir	ITRN
Abacavir (ABC)	Ziagenavir	ITRN
Didanosina ( <b>ddl</b> )	Videx	ITRN
Zalcitabina (ddC)	Hivid	ITRN
Estavudina (d4T)	Zeritavir	ITRN
<b>Tenofovir</b>	<b>Viread</b>	<b>ITRN</b>
Nelfinavir (NFV)	Viracept	IP
Saquinavir (SQV)	Invirase/Fortovase	IP
Ritonavir (RTV)	Norvir/ Ritovir	IP
Indinavir (IDV)	Crixivan	IP
Amprenavir (APV)	Agenerase	IP
Lopinavir (LPV)	Kaletra	IP
Atazanavir (ATV)	Reyataz	IP
Delavirdina (DLV)	Fora do mercado	ITRNN
Nevirapina (NVP)	Viramune	ITRNN
Efavirenz (EFZ)	Stocrin	ITRNN

ITRN = inibidor da transcriptase reversa – análogo de nucleosídeo; IP = inibidor de protease; ITRNN = inibidor da transcriptase reversa – não-análogo de nucleosídeo.

Adaptado das Recomendações do Ministério da Saúde do Brasil (11).

fibrose em 25 anos de 9 versus 27%, respectivamente.

A terapia ARV, especialmente combinações que incluem IP, pode melhorar as funções imunes, como documentado através do aumento da contagem de células CD4. Além disso, o uso dos IP pode ter impacto benéfico na progressão da fibrose relacionada ao VHC. Os mecanismos envolvidos permanecem incertos. A melhora das funções imunes relacionadas ao aumento da contagem de células CD4 pode reduzir a taxa de progressão da fibrose hepática. E, ainda, alterações no padrão de secreção das citocinas intra-hepáticas relacionadas à restauração imune poderiam reduzir ou reverter o processo inflamatório e fibrótico. Outra hipótese é de que os IP possam exercer impacto direto na expressão das citocinas envolvidas na síntese de matriz fibrótica (fator de crescimento B1 – TGF/B1). Níveis elevados dessa citocina envolvida na produção de colágeno hepático têm sido encontrados no soro ou plasma de pacientes portadores de HIV. No entanto, a possível apresentação de uma atividade anti-TGF/B1 por parte dos IP no fígado humano deve ainda ser pesquisada (4).

Qurishi et al. (16) analisaram 285 pacientes co-infectados por VHC/HIV,

avaliando o efeito dos ARV a longo prazo, e observaram melhora na sobrevivência e diminuição significativa na mortalidade relacionada à doença hepática. O benefício relacionado à melhora na sobrevivência sobrepujou a hepatotoxicidade desses medicamentos, que ocorreu em 13,8% do grupo tratado. Editorial publicado no mesmo periódico por Alatrakchi et al. (17) reforçam a idéia de que, apesar de ocorrer aumento na carga viral do VHC com o uso dos ARV, isso não significa progressão da doença, mas apenas uma resposta imune mais efetiva; os autores também defendem que o uso de ARV deve ser encorajado e que novos agentes anti-HIV devem ser desenvolvidos, no sentido de apresentar menos efeitos no metabolismo hepático.

Uma das conseqüências do uso dos ARV é o dano mitocondrial. Os hepatócitos, como outras células do organismo, contêm mitocôndrias, onde ocorre o processo de fosforilação oxidativa. Certos ITRN podem provocar danos irreparáveis ao DNA mitocondrial, resultando em mitocôndrias inefetivas (2). Uma manifestação clínica comum de toxicidade mitocondrial envolvendo o fígado, a acidose láctica, tem sido relatada particularmente entre aqueles recebendo estavudina.

Além disso, parece que o próprio VHC pode provocar dano direto à mitocôndria (2).

Quanto à toxicidade hepática induzida pelos IP, o ritonavir parece ser o mais freqüentemente envolvido (1). Entre os ITRN, o abacavir tem sido associado, embora raramente, com síndrome de hipersensibilidade, geralmente com envolvimento hepático. Dentre os ITRNN, a nevirapina pode induzir alterações significativas nos testes funcionais hepáticos, com aumento de 5 a 10 vezes nos valores de ALT em cerca de 20% dos pacientes, e eventualmente hepatite fulminante com óbito (1, 5).

O fenômeno de restauração imune que ocorre após a introdução da terapia ARV pode induzir uma forte resposta CD4, causando elevação abrupta das aminotransferases (*flare*) nos pacientes co-infectados com vírus da hepatite B (VHB) ou VHC (1). Os seguintes indícios podem ser considerados para suspeita de reconstituição imune em pacientes apresentando elevações de ALT após o início de terapia ARV: ocorrência dentro dos primeiros 2 a 3 meses de terapia; contagem basal de CD4 abaixo de 300 células/mm<sup>3</sup> e aumento dramático com ARV; reduções significativas na carga viral do HIV (CV-HIV) (1).

Alguns relatos de clareamento do VHC após reconstituição imune em uso de HAART (sem Interferon) sugerem fortemente que a imunidade pode ser restaurada com sucesso (18, 19, 20). Portanto, os potenciais benefícios da HAART em prevenir mortalidade devido à redução de infecções oportunistas parecem sobrepujar o risco da severa hepatotoxicidade nesses pacientes (16).

Ao serem incluídos, na maior parte dos estudos da literatura, mais de 80% dos pacientes já se encontravam em uso de ARV (21, 22, 23). Na presente casuística, apenas 38,9% dos co-infectados e 60,1% dos monoinfectados por HIV estavam em uso de ARV quando da inclusão (Tabela 2).

Não houve casos clinicamente evidentes de hepatotoxicidade no

presente estudo, e a elevação de ALT foi observada em taxas semelhantes naqueles em uso de IP ou outros esquemas de ARV em ambos os grupos avaliados.

No manejo da hepatotoxicidade, a monitorização cuidadosa de “provas funcionais hepáticas” deve ser observada, e a decisão de trocar medicamentos deve ser baseada na severidade da lesão hepática. Elevações de 2 a 3 vezes nos valores basais de ALT provavelmente não representam um risco significativo na maioria dos casos. No entanto, aumentos acima de 10 vezes devem prontamente levar à descontinuação do tratamento (24). As drogas ARV podem ser reintroduzidas após o tratamento efetivo do VHC (25).

Sendo assim, pelo que foi avaliado no presente estudo, conclui-se que não houve diferença no que tange à hepatotoxicidade dos anti-retrovirais nos pacientes co-infectados e nos mono-infectados pelo HIV.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- SORIANO V, GARCIA-SAMANIEGO J. Management of HIV/HCV co-infection. In: Arroyo V, Bosch J. Therapy in hepatology. Barcelona: Ars Medica; 2001.
- BRUNO R, SACCHI R, PUOTI M, SORIANO V, FILICE G. HCV chronic hepatitis in patients with HIV: clinical management issues. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97:1598-606.
- RUTSCHMANN OT, NEGRO F, HIRSCHL B, HADENGUE A, ANWAR D, PERRIN LH. Impact of treatment with human immunodeficiency virus protease inhibitors in hepatitis C viremia in patients co-infected with HIV. *J Infect Dis*. 1998; 177:783-5.
- BENHAMOU Y, DI MARTINO V, BOCHET 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; 34:283-7.
- MARTINEZ E, BLANCO JL, ARNAIZ JA. Hepatotoxicity in HIV infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001; 15:1261-8.
- SORIANO V, KIRK O, ANTUNES F, LUDGREN J. The influence of hepatitis C on the prognosis of HIV: the EuroSIDA Study [abstract]. In: XIIIth International AIDS Conference. Durban, 2000.
- JACKSON JB, PARSONS JS, NICHOLS LS, KNOBLE N, KENNEDY S, PIWOWAR EM. Detection of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) antibody by western blotting and HIV-1 DNA by PCR in patients with AIDS. *J Clin Microbiol*. 1997; 35:1118-21.
- JANOFF EN, SMITH PD. Emerging concepts in gastrointestinal aspects of HIV-1 pathogenesis and management. *Gastroenterology*. 2001; 120:607-21.
- JAGGY C, OVERBECK J, LEDERGERBER B, et al. Mortality in the Swiss cohort study and the Swiss general population. *Lancet*. 2003; 362:877-8.
- GREUB G, LEDENGERBER B, BATEGAY M, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus co-infection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*. 2000; 356:1800-5.
- Brasil, Ministério da Saúde. Recomendações para terapia antiretroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV. Brasília: Ministério da Saúde; 2001.
- MÖNKEMULLER KE, CALL AS, LAZENGY AJ, WILCOX CM. Declining prevalence of opportunistic gastrointestinal disease in the era of combination antiretroviral therapy. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95:457-62.
- POVEDA E, BRIZ V, SORIANO V. Enfuvirtide, the first fusion inhibitor to treat HIV infection. *AIDS* 2005; 7:139-147.
- GARCIA-SAMANIEGO J, BRAVO R, CASTILLA J, et al. Lack of benefit of protease inhibitors on HCV viremia in HIV-infected patients. *J Hepatol*. 1998; 28:526-7.
- SORIANO V, GARCIA-SAMANIEGO J, RODRIGUEZ-ROSADOR, GONZALEZ J, PEDREIRA J. Hepatitis C and HIV infection: biological, clinical, and therapeutic implications. *J Hepatol*. 1999; 31(suppl 1):119-23.
- QURISHI N, KREUZBERG C, LUCHTERS G, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus co-infection. *Lancet*. 2003; 362:1708-13.
- ALATRAKCHI N, KOZIEL MG. A tale of two viruses: hepatitis C in the age of HAART. *Lancet*. 2003;362:1687-8.
- FIALAIRE P, PAYAN C, VITOUR D, et al. Sustained disappearance of hepatitis C viremia in patients receiving protease inhibitor treatment for human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 1999; 180:574-5.
- YOKOZAKIS, TAKAMATSU J, NAKANNO I, et al. Immunologic dynamics in hemophiliac patients infected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus: influence of antiretroviral therapy. *Blood*. 2000; 96:4293-9.
- PEREZ-OLMEDA M, GARCIA-SAMANIEGO J, SORIANO V. Hepatitis C viraemia in HIV-HCV co-infected patients having immune restoration with highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2000; 14:212.
- CHUNG RT, ANDERSEN J, VOLBERDING P, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV co-infected persons. *N Engl J Med*. 2004; 351:451-9.
- TORRIANI F, RODRIGUEZ-TORRES M, ROCKSTROH JK, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients (APRICOT). *N Engl J Med*. 2004; 351:438-50.
- MYERS RP, BENHAMOU Y, BOCHE M, THIBAUT V, MEHRI D, POYNARD T. Pegylated interferon alpha 2b and ribavirin in HIV/hepatitis C virus co-infected non-responders and relapsers to IFN-based therapy. *AIDS*. 2004; 18:75-9.
- TORRIANI F, SORIANO V. Chronic hepatitis C in HIV-infected individuals. *AIDS Rev*. 2000;2:168-77.
- SPENGLER U, ROCKSTROH JK. Hepatitis C in the patient with human immunodeficiency virus infection. *J Hepatol*. 1998; 29:1023-30.