

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEPATOLOGIA**

Luciana Brosina de Leon

**IMPACTO DA TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL NA RESPOSTA AO
TRATAMENTO DA HEPATITE C
CRÔNICA EM INDIVÍDUOS
COINFECTADOS PELO HIV**

Porto Alegre

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

2015

Luciana Brosina de Leon

**IMPACTO DA TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL NA RESPOSTA AO
TRATAMENTO DA HEPATITE C
CRÔNICA EM INDIVÍDUOS
COINFECTADOS PELO HIV**

Dissertação submetida ao Programa de
Pós-Graduação em Hepatologia da
Fundação Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre como
requisito para a obtenção do grau de
Mestre

Orientadora: Dra. Cristiane Valle Tovo

Porto Alegre

2015

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Sandra e Ener de Leon que me ensinaram a importância de ter índole, respeito e dedicação em meus atos e para os quais o meu amor é sem tamanho.

Agradeço a meu marido, Francisco C. Lamachia que além de ser meu melhor companheiro e amigo, me ensina a viver com mais leveza e felicidade.

Agradeço à minha irmã, Elisa B. de Leon, que é o meu grande exemplo profissional, de dedicação à vida acadêmica e a com qual divido minhas mais belas histórias de vida.

Agradeço aos meus avós, e todos os meus familiares por me fazer lembrar todo dia que nasci na melhor família.

Agradeço a convivência, os momentos de trabalho e lazer dos meus amigos e especialmente meus colegas de mestrado, Fernanda Onófrio, Marcelo C. Appel, Patrícia Marcon e Rafael D'Incao.

Agradeço aos meus professores da Residência e do Mestrado por todo o aprendizado e pelo exemplo de grandes profissionais que são para mim.

Agradeço aos pacientes portadores de Hepatite C e HIV, pelos quais todo trabalho diário recompensa.

Agradeço de forma especial à minha orientadora, Dra Cristiane Valle Tovo por toda paciência, dedicação e ensinamento. E por ser a concretizadora do objetivo de me tornar Mestre.

RESUMO

Introdução: Muitos pacientes coinfectados pelos vírus da imunodeficiência humana (HIV) e da hepatite C (HCV) estão em uso de terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), e conhecer o impacto dessas medicações na resposta virológica sustentada (RVS) durante o tratamento do HCV é de grande importância. **Objetivo:** Este estudo tem por objetivo avaliar se o uso da HAART é preditor de RVS em pacientes coinfectados pelo vírus HIV/HCV que realizaram o tratamento para HCV com Peginterferon (PEG) e Ribavirina (RBV). **Métodos:** É um estudo de coorte retrospectivo com 215 pacientes HIV/HCV tratados com PEG e RBV entre 2007 e 2013, e analisados por intenção de tratamento. Pacientes previamente tratados para HCV e portadores de Hepatite B crônica (HBsAg positivo) eram excluídos do estudo. Todos os pacientes realizaram HCV-RNA quantitativo no início do tratamento, na semana 12, final do tratamento e 24 semanas após o final do tratamento para avaliar a RVS. Os dados demográficos (gênero, idade), forma de contaminação, genótipo do HCV, carga viral do HCV (HCV-RNA), o grau de fibrose hepática, o *status* do HIV (contagem de linfócitos T- CD4 e HIV-RNA) e o tipo de PEG utilizado foram avaliados. Cento e oitenta e oito pacientes (87,4%) estavam em uso de HAART e a maioria dos esquemas de HAART continham dois Inibidores da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeo (ITRN) e um Inibidor de Protease (IP) ou dois ITRN e um Inibidor da Transcriptase Reversa Não Análogo de Nucleosídeo (ITRNN). **Resultados:** A RVS foi atingida em 55 (29,3%) pacientes em uso de HAART e 09 (33,3%) pacientes no grupo sem HAART ($p=0,86$). Não houve diferença na RVS quando avaliadas as diferentes medicações e esquemas HAART utilizando dois ITRN ou quando se comparou o uso de IP e ITRNN (27,1% vs 31,5%; $p=0,61$). Entre o grupo em uso de ITRN, a medicação mais utilizada foi Lamivudina/3TC (98,4%), seguida de Tenofovir/TDF (46,3%) e Zidovudina/AZT (38,3%). Quatorze (6,5%) pacientes não completaram o tratamento; destes, 11 abandonaram o tratamento e 3 descontinuaram devido a eventos adversos graves, todos eles usando AZT+3TC. Os fatores preditivos para a obtenção de RVS nos pacientes que utilizaram ou não a HAART foram a baixa carga viral do HCV, o genótipo não-1 e o uso de PEG- $\alpha 2a$. **Conclusão:** O uso de HAART não influencia a RVS em pacientes coinfectados HIV/HCV tratados com PEG e RBV.

Palavras-chave: HIV, HCV, Peginterferon, HAART, tratamento

ABSTRACT

Introduction: Many patients coinfecting with the human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis C virus (HCV) are using highly active antiretroviral therapy (HAART); thus, knowing the impact of such medications in the sustained virological response (SVR) during HCV treatment is of great importance. **Objective:** This study aims to assess whether the use of HAART is a predictor of SVR in HIV/HCV coinfecting patients treated against HCV with Peginterferon and Ribavirin. **Methods:** This is a retrospective cohort study of 215 coinfecting HIV/HCV treated with PEG and RBV between 2007 and 2013 and analyzed by intention-to-treat. Patients undergoing HCV retreatment and carriers of hepatitis B (HBsAg positive) were excluded from this study. All patients underwent quantitative HCV-RNA testing at the beginning of treatment, at week 12, at the end of treatment, and 24 weeks after the end of treatment in order to assess SVR. The demographic data (gender, age), the mode of infection, the HCV genotype, HCV viral load (HCV-RNA), the degree of liver fibrosis, the HIV *status* (lymphocytes T- CD4 and HIV-RNA count) and the PEG type were evaluated. One hundred eighty eight (87.4%) were using HAART and the most frequently HAART regimens containing two Analog Reverse Transcriptase Inhibitor Nucleoside (NRTI) and one Protease Inhibitor (PI) or two NRTI and one Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) were evaluated. **Results:** The SVR was achieved in 55 (29.3%) patients using HAART and in 09 (33.3%) patients in the group that did not use HAART ($p=0.86$). There was no difference in the SVR when assessing the different HAART medications and regimens using two nucleoside-analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) or when comparing the use of protease inhibitor (PI) and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) (27.1% vs 31.5% ; $p=0.61$). Among the NRTI group, the most used medication was Lamivudine/3TC (98.4%), followed by Tenofovir/TDF (46.3%) and Zidovudine/AZT (38.3%). Fourteen (6.5%) patients did not complete treatment; of these, 11 abandoned the treatment and three discontinued due to serious adverse events, all of them were taking AZT+3TC. The predictive factors for obtaining SVR were the low HCV viral load, non-1 genotype and the use of PEG- $\alpha 2a$. **Conclusion:** The use of HAART does not influence the SVR of HCV under PEG and RBV therapy in HIV/HCV coinfecting.

Key-words: HIV, HCV, Peginterferon, HAART, therapy

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

TABELAS

Revisão da literatura

Tabela 1: Classe de medicamentos utilizados na HAART18

Artigo

Tabela 1: Baseline characteristics of patients according to the use of HAART.....68

Tabela 2: SVR according to different variables in univariate analysis.....70

Tabela 3: Multivariate analysis of factors associated with SVR.....71

FIGURA

Artigo

Figura 1: Rate of SVR in patients with a three-drug regimen including a PI or a NNRTI according to the N(t)RTI backbone69

LISTA DE ABREVIATURAS

ABC: Abacavir

AIDS: *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)

ALT: Alanina aminotransferase

APRI: AST to platelet ratio index

AST: Aspartato aminotransferase

ATV: Atazanavir

AZT: Zidovudina

BOC: Boceprevir

CHC: Carcinoma hepatocelular

DAA: *Direct acting antivirals* (Antivirais de Ação Direta)

ddl: Didanosina

DRV: Darunavir

D4T: Estavudina

EFV: Efavirenz

ETR: Etravirina

FIB-4: Fibrosis 4 score

FPV: Fosamprenavir

FTC: Emtricitabina

GGT: Gama glutamil transpeptidase

gp-120: Glicoproteína 120

HAART: *Highly Active Antiretroviral Therapy* (Terapia Antirretroviral Altamente Ativa)

HCV: *Hepatitis C Virus* (Vírus da Hepatite C)

HIV: *Human Immunodeficiency Virus* (Vírus da Imunodeficiência Humana)

HSH: Homens que fazem sexo como homens

IDV: Indinavir

IFN: Interferon convencional

IP: Inibidor de Protease

IsF: Inibidores de Fusão

ITRN: Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos

ITRNN: Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeos

LDL: *low-density lipoprotein* (lipoproteína de baixo-peso molecular)

LPV: Lopinavir

NFV: Nelfinavir

NVP: Nevirapina

PEG: Peginterferon

RAL: Raltegravir

RBV: Ribavirina

RR: Risco relativo

RTV: Ritonavir

RVS: Resposta virológica sustentada

SNPs: *Single Nucleotide Polymorphisms* (Polimorfismo de nucleotídeo único)

SQV: Saquinavir

TCM 278: Rilpivirina

TDF: Tenofovir

TGF- β 1: *transforming growth factor beta1* (Fator de Crescimento Transformador beta 1)

TPV: Tipranavir

TVR: Telaprevir

T-20: Enfuvirtida

UDI: Uso de drogas injetáveis

VPP: Valor preditivo positivo

WHO: *World Health Organization*

3TC: Lamivudina

SUMÁRIO

1. REVISÃO DA LITERATURA	10
1.1 Epidemiologia da coinfecção HIV/ HCV.....	10
1.2 Forma de transmissão do HCV e HIV.....	11
1.3 Influência do HCV no HIV.....	12
1.4 Influência do HIV no HCV	15
1.5 Terapia antirretroviral altamente ativa e fígado.....	17
1.6 Tratamento do HCV em coinfectados com HIV	20
1.6.1 Terapia dupla (Peginterferon e Ribavirina)	20
1.6.2 Os antivirais de ação direta (DAAs).....	25
2. JUSTIFICATIVA	27
3. OBJETIVOS	28
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
5. ARTIGO	54
6. CONCLUSÃO.....	72

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Epidemiologia da coinfecção HIV/ HCV

Desde a introdução da HAART (“Highly Active Antiretroviral Therapy” ou Terapia Antirretroviral Altamente Ativa) em 1996, as doenças hepáticas têm se tornado uma das principais causas de morbi-mortalidade nos pacientes com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) (1,2). O vírus da hepatite C (HCV) está entre as maiores causas de hepatite crônica no mundo (3,4). Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, 130 a 150 milhões de pessoas são infectadas pelo HCV e 36,9 milhões pelo vírus do HIV(5,6) havendo uma estimativa de que cerca de 10 milhões de indivíduos sejam coinfectados com o HCV e HIV no mundo (7).

Os estudos de prevalência da coinfecção HIV/HCV variam para cada região estudada, podendo haver grande variação em um mesmo continente. No continente asiático, pode variar de 1,2 % a 98,5 % no sul e sudeste respectivamente (8). O estudo CAESAR (*Canada, Australia, Europe, South Africa*), mostrou uma prevalência global de 16,1% de HCV dentre 1.649 infectados pelo HIV, variando de 1,9% na África do Sul a 48,6% na Itália (9).

No estudo de coorte EUROSIDA, foi observado que 5.298 pacientes (32,4%) apresentavam anticorpos para hepatite C. Destes, 3.645 (68,8%) realizaram HCV-RNA, o qual foi positivo em 2.571 (70,5%) da população estudada (10). Por outro lado, Serrano-Villar *et al* relataram uma prevalência menor de coinfecção, sendo de 8,2% em uma corte espanhola (11). Já no leste Europeu houve uma maior prevalência, podendo chegar a 57,7% de coinfectados (12). Na África, a prevalência de coinfecção encontrada foi menor, sendo de até 11,3% (13-15).

No Brasil, 370.672 casos de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Acquired Immunodeficiency Syndrome - AIDS) foram notificados no período de 1999 a 2010, sendo que 5.932 eram também coinfectados pelo HCV (1,6%). Estes dados podem estar subestimados, pois muitos casos ainda não são notificados. Indivíduos com mais de 45 anos foram 12 vezes mais propensos à coinfecção do que aqueles com menos de 25 anos(16).

Os estudos realizados anteriormente no Brasil demonstravam prevalências mais elevadas, variando entre 30 a 53% (17-19). Nos últimos anos, parece estar

havendo uma redução de prevalência de coinfecção no país, podendo variar de 7 a 10% (20,21).

1.2 Forma de transmissão do HCV e HIV

As rotas de transmissão do vírus HIV e HCV são semelhantes. A maioria dos casos novos ocorre por uso de drogas endovenosas e por via sexual, estando a forma transfusional em declínio desde a introdução do rastreamento da hepatite C em doadores de sangue na década de 90 (22). O HCV é transmitido eficientemente por via percutânea, podendo propagar-se dez vezes mais do que o HIV após exposição a sangue contaminado; e quando a cotransmissão acontece, os indivíduos geralmente se infectam primeiramente pelo HCV (23). Em pacientes que fazem uso de drogas injetáveis (UDI) a prevalência de coinfecção pode atingir 72% a 90% (24-26).

Outras vias de transmissão menos frequentes são descritas na aquisição do HCV, como o comportamento sexual de risco (27) a transmissão vertical (28) e nosocomial (29), o uso de instrumentos contaminados em tatuagens e *piercing* (26) e transplante de órgãos e tecidos (30).

A forma de contaminação depende da população avaliada. Em países ocidentais industrializados, a principal via de contaminação encontrada em coinfectados HIV/HCV é por UDI (31,32). Uma metanálise demonstrou que a prevalência estimada de pacientes em UDI portadores de HCV foi de 60 a 80% no Brasil (33). Já na África, a forma mais prevalente é a sexual, bem como por uso de agulhas não esterilizadas (34).

O comportamento sexual de risco também está associado a uma maior chance de transmissão de HCV e HIV. Desde 2000 tem sido observado um aumento importante de contaminação de HCV por homens que fazem sexo com homens (HSH) em pacientes HIV positivos (35), sendo este um grupo muito suscetível, podendo apresentar uma prevalência até 45 vezes maior de HCV quando comparados aos HIV negativos (36) e incidência dez vezes maior de HCV em pacientes HIV positivos do que naqueles sem HIV (37).

O HCV-RNA quantitativo no sêmen apresenta uma relação proporcional com a viremia do HCV no soro (38), sendo mais frequentemente encontrado em homens

coinfectados pelo HIV (37,8%) do que naqueles monoinfectados pelo HCV (18,4%; $p=0,033$)(39).

O risco de transmissão vertical de HCV é baixo, cerca de 3% em mães virêmicas (40), porém a chance de transmissão é 90% maior em mulheres coinfectadas do que naquelas monoinfectadas pelo HCV (28, 41). Em uma metanálise publicada recentemente, o risco de transmissão vertical do HCV foi de 5,8% em mulheres monoinfectadas e de 10,8% em mulheres coinfectadas com HIV(42). O papel da HAART em reduzir a transmissão de HCV nestes pacientes não está bem elucidado (43).

No Brasil, quando se analisou a forma de transmissão do HIV, foi evidenciado que em 65,2% dos pacientes esta ocorreu por via sexual, sendo de 6,5% por UDI. Já quando indivíduos coinfectados com HCV foram analisados, observou-se que 49,1% foram pela forma sexual e 38,1% por UDI. Portanto, indivíduos em UDI apresentaram seis vezes mais chance de serem coinfectados quando comparados à exposição sexual (16). Quando estudada uma população de coinfectados HIV/HCV em um hospital de referência do sul do Brasil, a principal categoria de exposição foi o UDI (75,3%) (17).

1.3 Influência do HCV no HIV

A influência do HCV na infecção pelo HIV é controversa na era HAART. Uma metanálise de 2009 que incluiu estudos da era pré-HAART e da era HAART não demonstrou diferença em desfechos relacionados à AIDS em pacientes com e sem HCV, porém mostrou um aumento da mortalidade geral na era HAART em pacientes coinfectados (44), podendo estar relacionada a maior mortalidade por doenças hepáticas (10), principalmente naqueles pacientes com contagem de linfócitos T- CD4 abaixo de 200 células/mm³ (45). Outro estudo da era HAART mostrou que pacientes coinfectados HIV/HCV tinham maior mortalidade geral do que monoinfectados pelo HIV (10,9% vs 6,7% $p=0,04$); porém quando foi realizada análise de sobrevida considerando-se contagem de linfócitos T-CD4 basal, número de semanas em uso de HAART e idade do paciente, a infecção pelo HCV não foi preditor significativo de sobrevida (46). Outro estudo mostrou que pacientes com HCV apresentaram uma

chance de morte de aproximadamente 3 vezes maior e 2.5 vezes mais hospitalizações do que pacientes sem HCV (47).

Branch *et al* encontraram um risco de mortalidade geral 50% maior em pacientes coinfectados quando comparados a monoinfectados com HIV, com probabilidade cinco vezes maior de morrer por causas hepáticas, após ajustes para fatores demográficos e *status* do HIV (48). Outro estudo evidenciou que, em relação à mortalidade por causas hepáticas, pacientes com HCV apresentaram risco relativo (RR) de 6,6, também relacionada a contagem de linfócitos T-CD4 abaixo de 500 células/mm³, idade mais avançada, aquisição via UDI e hepatite B (49).

Uma coorte Suíça clássica que avaliou pacientes em uso de HAART mostrou que pacientes coinfectados apresentaram uma chance três vezes maior de eventos clínicos relacionados à AIDS do que pacientes sem HCV, mesmo naqueles com supressão contínua da replicação do HIV por HAART (50). Os achados de Luca *et al* corroboraram esses resultados, onde pacientes coinfectados apresentaram um aumento de 55% de doenças relacionadas ao HIV quando comparados com pacientes sem marcadores de hepatites virais (51).

O *status* sorológico do HIV pode aumentar o risco de mortes relacionadas à doença hepática em coinfectados (10). Em uma coorte de 1.955 pacientes com HIV, não houve diferença quanto à incidência de doenças definidoras de AIDS, sobrevida, taxa de linfócitos T-CD4 menor que 200 células/mm³ ou aumento de linfócitos T-CD4 após início da HAART em mono e coinfectados (52). A diferença encontrada neste estudo em relação ao estudo de Greub *et al* (50) pode ser devida a características sociodemográficas diversas, além de que apenas pacientes em uso de HAART foram incluídos neste estudo. Outros autores também não demonstraram diferença entre sobrevida, doença definidora da AIDS, elevação da contagem de linfócitos T-CD4 e HIV-RNA após início da HAART em pacientes com e sem HCV (53,54).

Hua *et al* encontraram que 11% dos pacientes HIV/HCV desenvolveram doença definidora de AIDS ou morreram, comparados a 5% de pacientes monoinfectados pelo HIV (RR 2,10 p>0,001) dentre 3.014 pacientes estudados provenientes de 4 estudos clínicos (55).

Em relação à contagem de linfócitos T-CD4, já foi demonstrado que pacientes coinfectados podem apresentar menor contagem basal em comparação a monoinfectados pelo HIV(25). Alguns autores sugerem que há um atraso na recuperação da contagem de linfócitos T-CD4 em pacientes coinfectados após início

da HAART, principalmente aqueles com menor contagem de linfócitos T-CD4 basal(56-60), ficando semelhante aos monoinfectados por HIV após um ano de uso (61-63). Outros estudos, porém, não encontraram relação da elevação da contagem de linfócitos T-CD4 e a infecção pelo HCV após introdução da HAART (64-67).

Antonucci *et al* relatam que a viremia do HCV é uma limitação à resposta à HAART (68). Também tem sido notado que uma maior viremia do HCV apresenta risco aumentado para desenvolver AIDS, independente de contagem de linfócitos T-CD4 e carga viral do HIV (69).

Em um estudo de 2011, o HCV-RNA quantitativo não apresentou relação com o HIV-RNA ou contagem de linfócitos T-CD4 em pacientes com e sem HAART, mesmo quando avaliados outros parâmetros do HCV tais como genótipo ou tempo de infecção (70).

Em pacientes cirróticos coinfectados Child-Pugh classe A, a chance de descompensação parece ser maior naqueles imunossuprimidos(71). Foi demonstrado que pacientes cirróticos coinfectados apresentam mais disfunção imune, com menor taxa de elevação de linfócitos T-CD4 em vigência de HAART (72).

Uma das explicações para a queda de linfócitos T-CD4 e a progressão da imunodeficiência em pacientes coinfectados é a apoptose dessas células, já que coinfectados podem ter duas vezes mais apoptose de linfócitos T-CD4 que monoinfectados pelo HIV, estando relacionado com o HIV-RNA. Porém, o uso da HAART reduz a apoptose dessas células tanto em mono quanto em coinfectados, mostrando a importância de uso precoce de HAART nestes pacientes (73). Além disso, o HCV pode infectar diretamente os linfócitos T- CD4 (57).

A ativação da apoptose também pode aumentar após instituída a terapia para o HCV como demonstrou Laskus *et al*, onde a queda da carga viral do HCV era correlacionada com aumento de apoptose de linfócitos T-CD4 ($p < 0,001$) e linfócitos T-CD8 ($p=0,016$) (74). Outro mecanismo no qual o HCV afeta a progressão do HIV é uma elevação da ativação de linfócitos T-CD8, o que podem levar à disfunção imune (69,75) mesmo em pacientes em uso de HAART (76).

O melhor entendimento da influência do HCV no HIV é fundamental para manejar e acompanhar estes pacientes.

1.4 Influência do HIV no HCV

Tem sido demonstrado que o HIV influencia a evolução do HCV. Pacientes coinfectados podem apresentar clareamento espontâneo do HCV em 5% a 13% (77-79) sendo mais frequente em pacientes com maior contagem de linfócitos T-CD4 (80); porém ainda menor quando comparados a HIV negativos, onde cerca de 20 a 25% curam espontaneamente o vírus do HCV (81,82). No estudo EUROSIDA, porém, o clareamento espontâneo em coinfectados foi de quase 25%, sendo menor em UDI (20%) do que em HSH (39%) (83). Em relação à mortalidade, pacientes coinfectados têm sobrevida menor quando comparados a monoinfectados pelo HIV ou pelo HCV (84).

Diversos estudos têm avaliado a progressão da fibrose hepática em coinfectados. Na era pré-HAART, os estudos mostravam que os pacientes coinfectados HIV/HCV apresentavam maior progressão da fibrose (85,86), podendo ser três vezes maior o risco de evolução para cirrose nestes casos (87). Uma metanálise mostrou que coinfectados apresentavam risco duas vezes maior de desenvolver cirrose e seis vezes de desenvolver doença hepática descompensada do que monoinfectados pelo HCV, porém nesse estudo, em apenas uma coorte os pacientes coinfectados pelo HIV usavam HAART (88). O tempo para progressão para cirrose hepática também pode ser reduzido em coinfectados HIV/HCV sem uso de HAART, com uma média de 23 anos para HIV negativos e de 7 anos para HIV positivos (89).

Após a introdução da HAART em 1996, os estudos em relação à fibrose hepática são controversos. A taxa de progressão da fibrose foi semelhante em algumas casuísticas (90-93) quando comparados mono e coinfectados avaliados através de biópsia hepática. Por outro lado, alguns estudos mostraram uma maior progressão da fibrose em coinfectados, variando de 20% a 50% em um intervalo médio entre as biópsias de 33 a 93 meses (94-101), enquanto a progressão pode ocorrer em cerca de 12% em monoinfectados pelo HCV em um tempo médio de 42 meses (102).

Quando utilizado um método não invasivo para avaliar a fibrose hepática (elastografia) o assunto também é controverso. Alguns autores mostram uma taxa maior de progressão da fibrose em coinfectados do que em monoinfectados pelo HCV (103), enquanto outros mostram taxas semelhantes (104).

Imunossupressão grave (linfócitos T-CD4 abaixo de 200 células/mm³) também tem sido relacionada à piora da fibrose hepática (105). Foi demonstrado que aqueles pacientes com linfócitos T-CD4 < 200 células/mm³ apresentaram o dobro de taxa de progressão de fibrose do que aqueles com linfócitos T-CD4 > 500 células/mm³, e o tempo estimado para cirrose reduzido para 17 anos em pacientes com linfócitos T-CD4 < 200 células/mm³ (106). Entretanto, Collazos *et al* não demonstraram uma diferença na taxa de progressão da fibrose em pacientes com linfócitos T-CD4 < 200 células/mm³ e > 500 células/mm³, apesar de que aqueles apresentaram um pior grau de fibrose na elastografia inicial (107). Thein *et al* também não relacionaram a progressão para cirrose com a contagem de linfócitos T-CD4 ou ao uso de HAART (108).

Pacientes coinfectados HIV/HCV exibem uma maior carga viral do HCV (109-112), podendo chegar até três vezes mais, principalmente em grupos com menor contagem de linfócitos T-CD4 (38), porém em menor magnitude, quando em uso de HAART (113). Porém, diferentemente do monoinfectado pelo HCV, a viremia e até mesmo o genótipo do HCV parecem não ter relação com a taxa de progressão para fibrose hepática em pacientes coinfectados (114). O genótipo não-1 foi associado à menor carga viral do HCV (HCV-RNA quantitativo) em um estudo longitudinal com 82 pacientes coinfectados na Itália, sendo que a contagem de linfócitos T-CD4, o grau de fibrose hepática e o HIV-RNA não foram associados ao HCV- RNA (115).

A replicação do HIV pode ser um fator de piora da histologia hepática (116,117) e até de um escore mais elevado em um teste não invasivo de fibrose hepática (FIB-4) em monoinfectados pelo HIV quando comparados a monoinfectados pelo HCV, sugerindo uma relação direta do HIV na fibrose hepática (118).

O uso de HAART nos pacientes coinfectados é relevante, pois já foi demonstrado que o nível elevado de linfócitos T-CD4 está diretamente relacionado à maior sobrevida, maior tempo para primeira descompensação hepática e menor mortalidade associada ao fígado (119).

A prevalência de cirrose em coinfectados HIV/HCV está aumentando desde a introdução da HAART sendo de 3,5% em 1996 e de 13,2% em 2009 (120). Em pacientes com cirrose, a descompensação hepática é mais elevada em coinfectados (121) estando a taxa de mortalidade nesses pacientes diretamente relacionada à

interrupção da HAART, imunodepressão grave e cirrose avançada (Child-Pugh B ou C) (122).

Uma grave complicação da cirrose hepática é evolução para carcinoma hepatocelular (CHC), cuja prevalência também aumentou cerca de 20 vezes, sendo de 0,07% em 1996, e de 1,62% em 2009 (120). Mesmo na era HAART é sugerido que haja uma incidência cinco vezes maior de CHC em infectados pelo HIV do que na população em geral (123). Comparando com indivíduos com linfócitos T-CD4 > 350 células/mm³, aqueles com linfócitos T-CD4 <200 células/mm³ apresentaram 71% mais chance de CHC; e mesmo naqueles em uso de HAART, este aumento de risco também foi evidenciado (RR 2,20) (124). Ser coinfetado, ainda que com HIV controlado é um dos principais fatores de risco para morte por CHC em pacientes com HCV (125).

O mecanismo no qual o HIV poderia piorar a evolução do HCV é a possibilidade de um efeito direto ou de proteínas do HIV (gp120) ao estímulo de citocinas hepáticas, células estelares e células imunes, aumentando a produção de colágeno e fibrose hepática (126). Além disso, a apoptose de células T e a indução de um defeito qualitativo da resposta imune pelo HIV, principalmente quando contagem de linfócitos T-CD4 estão reduzidas, também são mecanismos relacionados a pior evolução destes pacientes (127-129). Outro mecanismo associado à fibrose hepática é a estimulação da replicação do HCV pelo HIV aumentando a TGF- β 1 dos hepatócitos, uma citocina fibrótica, ou induzindo sua produção através da geração de radicais livres, que também induzem outras citocinas inflamatórias e fibróticas (130).

1.5 Terapia antirretroviral altamente ativa e fígado

O uso precoce da HAART está indicado nos pacientes coinfetados HIV/HCV devido a seus inúmeros benefícios. Em pacientes com a replicação viral do HIV suprimida, a resposta das células T específicas para o HCV é similar aos monoinfectados, reduzindo a viremia deste (131), principalmente após o primeiro ano de uso de HAART (132). Foi evidenciado que a atividade necroinflamatória hepática está associada à ausência de HAART, mesmo nos pacientes com CD4 > 350 células/mm³, justificando a indicação mais precoce de terapia para HIV nestes

pacientes (133). Além disso, a HAART reduz a taxa de descompensação hepática em pacientes coinfectados (134).

Porém, a despeito dos benefícios da HAART, é visto que a hepatotoxicidade desta é exacerbada nos pacientes coinfectados com hepatites virais (135) podendo haver um risco até quatro (136) a oito vezes maior nestes do que em monoinfectados, independentemente do tipo de HAART utilizada (137). Vispo *et al* mostraram que dentre 1.982 pacientes com HIV, aqueles com HCV apresentaram algum grau de elevação de enzimas hepáticas (17% versus 6% em monoinfectados), quando em uso de esquema HAART, havendo relação com o HCV-RNA quantitativo (*Odds ratio* 3,25) (138). Entretanto, a incidência de hepatotoxicidade severa é baixa, cerca de 10%, nesses pacientes (139).

As medicações da HAART são agrupadas conforme sua classe (Tabela 1).

Tabela 1*. Classes de medicamentos utilizados na HAART

Classe	Medicamentos
Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos(ITRN)	Abacavir (ABC) Tenofovir (TDF) Didanosina (ddI) Zidovudina (AZT) Estavudina (d4T) Lamivudina (3TC) Emtricitabina (FTC)
Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeos (ITRNN)	Efavirenz(EFV) Etravirina (ETR) Nevirapina(NVP) Rilpivirina (TMC 278)

Inibidores de Protease (IP)	Indinavir (IDV) Ritonavir (RTV) Lopinavir (LPV) Tipranavir (TPV) Nelfinavir (NFV) Darunavir (DRV) Atazanavir (ATV) Saquinavir (SQV) Fosamprenavir (FPV)
Inibidores de Fusão (IsF)	Enfuvirtida (T-20)
Inibidores da Integrase	Raltegravir (RAL)

* Adaptado de (140)

Dentre as drogas consideradas hepatotóxicas, os Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeos (ITRNN) são os mais relatados. A Nevirapina (NVP) é uma das medicações mais associadas à elevação de transaminases até mesmo em monoinfectados (141), podendo ser duas vezes maior a chance de hepatotoxicidade em pacientes com hepatite C (142,143) sem relação com mortalidade (144).

Além da NVP, outro ITRNN, o Efavirenz (EFV), também foi associado a um maior risco de hepatotoxicidade severa nos coinfectados comparados a monoinfectados (15,3% versus 3,2%). Os pacientes em uso concomitante de Inibidores de Protease (IP) apresentaram maior incidência de hepatotoxicidade, tanto com EFV quanto com NVP (141). Porém, já foi demonstrado que tanto o EFV como o Ritonavir (RTV) foram bem tolerados, inclusive naqueles com fibrose hepática avançada (145,146).

Em um estudo realizado com 228 coinfectados HIV/HCV, a maioria sendo do genótipo 6, a introdução da HAART e a contagem de linfócitos T-CD4 < 350 células/mm³ foram os fatores independentes para hepatotoxicidade, porém de leve intensidade e sem significado clínico. Não houve relação de hepatotoxicidade com fibrose hepática avançada, neste estudo sendo calculada pelo FIB-4 e APRI (147).

O tratamento do HCV com o uso de Ribavirina pode potencializar a toxicidade à Didanosina (ddi), por inibir a Iosina-5-monofosfato deidrogenase (148,149). O aumento da toxicidade da Ribavirina também é demonstrado com outros Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN), tal como a Zidovudina (AZT) (150) e Estavudina (d4T) (151).

Além da hepatotoxicidade, algumas medicações são associadas à maior evolução para fibrose hepática. O uso de ddi e d4T pode estar relacionado à fibrose hepática avançada, mesmo em monoinfectados, sendo que a toxicidade mitocondrial e anormalidades metabólicas podem explicar esse achado (152-154), uma vez que estão relacionadas à maior grau de esteatose microvesicular (155).

Também foi mostrado relação de fibrose avançada por elastografia hepática em coinfectados naqueles pacientes que faziam uso prolongado de EFV, d4T e ddi. O uso de NVP, AZT, Abacavir (ABC) e Tenofovir (TDF) não tiveram relação com a fibrose hepática (156). Porém ddi e d4T são frequentemente mais utilizados em coinfectados, que mostram maior grau de fibrose, podendo ser um fator de confusão (103).

Quando avaliados 545 coinfectados que foram submetidos a duas elastografias hepáticas com intervalo de no mínimo 18 meses, foi visto que 18% desenvolveram progressão da fibrose hepática. Os dois fatores que foram relacionados à progressão da fibrose foram o sexo masculino e o uso de IP, quando comparado a ITRNN (25,2% vs 4,3%) principalmente quando em uso de Lopinavir. O uso de NVP mostrou efeito protetor (157).

Apesar do risco de hepatotoxicidade da HAART, seu uso está associado a um efeito protetor quando avaliados marcadores séricos de inflamação e fibrose hepática, mostrando um benefício maior do que o risco (152, 158).

1.6 Tratamento do HCV em coinfectados com HIV

1.6.1 Terapia dupla (Peginterferon e Ribavirina)

Poucos pacientes coinfectados HIV/HCV são submetidos ao tratamento do HCV. No estudo EUROSIDA apenas 25% (501/1.984) dos pacientes coinfectados foram expostos ao tratamento do HCV com medicamentos à base de PEG e Ribavirina (RBV) entre 1998 e 2010 (159). Uma coorte francesa que acompanhou pacientes entre

2006 a 2010 evidenciou que o tempo médio decorrido desde o diagnóstico ao tratamento do HCV foi de 10 anos (160).

O benefício de adquirir RVS no tratamento do HCV em coinfectados é de grande importância. Já foi demonstrado que pacientes com RVS podem regredir o grau de fibrose ou reduzir a chance de progressão quando comparados a pacientes não respondedores, recidivantes ou que não se submeteram ao tratamento do HCV (161). Outro estudo mostrou que mesmo aqueles pacientes não respondedores ao tratamento do HCV, também exibem uma maior tendência a manter a fibrose hepática estável do que aqueles nunca expostos ao tratamento (162). Porém, sabe-se que em comparação a monoinfectados, a melhora da fibrose hepática é menor em coinfectados (67,3% vs 47%) (163).

Um estudo que avaliou 437 coinfectados HIV/HCV observou que 28% dos pacientes que atingiram RVS quando tratados com PEG e RBV apresentaram progressão de fibrose, enquanto que a fibrose progrediu em 60% dos casos no grupo sem tratamento do HCV e 44% no grupo não respondedor/recidivante (164).

Quando analisados a taxa de progressão da fibrose e o tempo de evolução para cirrose, pacientes que não receberam tratamento com PEG e RBV apresentaram mais do que o dobro de chance de progressão de fibrose, reduzindo o tempo estimado para cirrose pela metade (165). Entretanto, já foi demonstrado que cerca de 7% dos pacientes que atingiram a RVS apresentam progressão da fibrose hepática, estando relacionada ao uso prolongado de IPs e com a replicação viral do HIV (166). A supressão da replicação do HIV com uso de HAART mostrou ser benéfica na redução de fibrose naqueles pacientes tratados com PEG e RBV que atingiram a RVS (167,168), e naqueles já com fibrose avançada, é associada ao menor risco de mortes e eventos relacionados às doenças hepáticas (169).

A RVS também tem influência no HIV, pois indivíduos que atingiram a cura do HCV conseguem manter um bom *status* do HIV, inclusive com maior prevalência de HIV-RNA indetectável (170) e uma maior elevação anual de linfócitos T-CD4, quando comparados aos não curados (171).

Pacientes não respondedores ao tratamento do HCV apresentam maior taxa de eventos relacionados ao fígado, maior taxa de doenças relacionadas ao HIV e maior mortalidade, mesmo após ajuste de outras variáveis tais como idade, gênero, linfócitos T-CD4 e HAART, demonstrando o benefício em atingir a RVS nestes

pacientes (172). Além disso, pacientes que adquiriram RVS tiveram menor mortalidade por todas as causas (2,8% vs 0,5%), menor mortalidade relacionadas a doenças hepáticas (3,7% vs 0,5%), e taxas menores de descompensação da cirrose (9,1% e 0,5%) do que aqueles que não atingiram (173). Além desses benefícios na redução de complicações relacionados ao HCV e mortalidade, pacientes que atingiram RVS e com pouca fibrose hepática apresentaram redução do risco de complicações pelo HIV e mortalidade por doenças relacionadas a este vírus (174).

Sabe-se, entretanto, que a RVS em pacientes coinfectados é menor quando comparada a indivíduos monoinfectados pelo HCV tratados com PEG e RBV (175-180). Porém, à semelhança do que ocorre no indivíduo monoinfectado pelo HCV, esta resposta varia conforme alguns fatores individuais, como genótipo, carga viral, uso de HAART, contagem de linfócitos T-CD4, tipo de PEG utilizado, grau de fibrose, ILB-28 e idade.

Pacientes com genótipos 2 ou 3 têm até três vezes mais chance de alcançar a RVS do que pacientes com genótipo 1 ou 4 quando tratados com PEG e RBV (181). As taxas de cura variam de 20 a 73% para genótipo 2 e 3, enquanto que indivíduos com genótipos 1 ou 4 variam de 14 a 45% (182-187).

Em uma grande coorte com 695 pacientes coinfectados, a RVS foi atingida em 274 (39,4%) pacientes, sendo 119 (27,6%) com genótipo 1 ou 4 e 149 (60,6%) com genótipos 2 ou 3 (174). Em estudos de vida real, as percentagem são semelhantes, podendo ser de 28% para genótipo 1 ou 4 (179) e de até 52% para genótipo 2 ou 3 (188-189). Em uma revisão sistemática de 40 estudos com 5.339 pacientes coinfectados e virgens de tratamento para hepatite C, o principal determinante do sucesso era o genótipo, com pior desfecho em genótipo 1 ou 4 (RVS 24,5%) comparados aos genótipo 2 ou 3 (RVS 59,8%) (190).

A carga viral baixa também está associado à uma melhor RVS, podendo o ponto de corte variar de 400.000 UI/ml (191) a 800.000 UI/ml (192). Neukam *et al* mostraram que pacientes com HCV-RNA <600.000 UI/mL apresentaram RVS de 57,8% comparados a 39,2% naqueles com HCV-RNA $\geq$ 600.000 UI/mL (193). Além disso, pacientes com HCV-RNA elevado tem risco aproximado duas vez maior de recidiva (194).

Em relação á carga viral do HIV, pacientes com HIV-RNA indetectável podem apresentar melhor taxa de RVS, sugerindo que o uso de HAART independente da

contagem de linfócitos T-CD4, poderia aumentar a eficácia do tratamento da hepatite C (195), inclusive em retratamento com terapia dupla (196). Já Aldámiz-Echevarría *et al* demonstraram haver uma relação de HIV-RNA indetectável e RVS, porém apenas em pacientes usando HAART, sugerindo que a adesão à HAART seria o fator associado à RVS (197). Entretanto, no estudo RIBAVIC, o HIV-RNA não foi relacionado à RVS (175).

O papel da HAART na RVS tem sido motivo de discussão. Pacientes sem uso de HAART podem apresentar uma taxa de RVS maior do que aqueles em uso como mostraram Kravchenko *et al* (198). Já Vogel *et al* obtiveram RVS de 57% no grupo em uso de HAART e 52% no grupo sem HAART, sem diferença significativa ($p=0,70$) (199); assim como demonstrado por Berenguer *et al*, que encontraram RVS de 37% versus 44% quando em uso de HAART ou não, respectivamente, também sem diferença entre os grupos. Neste mesmo estudo, os ITRN exerceram pouco efeito na RVS, exceto os esquemas contendo AZT, que apresentaram menor RVS (200), provavelmente relacionada à necessidade de redução da dose de RBV devido à potencialização da anemia (201). Porém já foi demonstrado que esta redução de dose da RBV pode não influenciar na RVS (150). Por outro lado, outro estudo mostrou que entre 310 pacientes coinfectados HIV/HCV, o grupo que não estava em uso de HAART ou aqueles que receberam uma combinação entre TDF ou d4T associado à Lamivudina (3TC) e um IP ou ITRNN apresentaram maior RVS (44% em ambos) do que aqueles em uso de outros esquemas de HAART (29%) (202).

O ABC tem mostrado uma influência negativa na RVS em alguns estudos (203-204). Entretanto, estes achados não foram confirmados por outros autores (205-206). Quando utilizado o esquema 3TC+ABC foi observado que a RVS foi menor do que naqueles em uso de 3TC+TDF ou Emtricitabina (FTC) (29 vs 45%), porém pacientes cujo esquema HAART continha ABC usaram menor dose de RBV, o que pode ter influenciado esta pior resposta (207). Bani-Sadr *et al*, mostraram que não usar IP era um fator preditivo de melhor resposta, provavelmente relacionada à hepatotoxicidade da medicação (208).

A contagem de linfócitos T-CD4 também foi avaliada na influência na RVS. Em uma análise retrospectiva do APRICOT, um estudo randomizado clássico de 2004, foi visto que pacientes com genótipo 2 e 3 tinham alta RVS, independente de sua

contagem de linfócitos T-CD4. Já para pacientes do genótipo 1, aqueles que apresentavam maior contagem de linfócitos T-CD4 apresentaram melhor RVS(209).

Por outro lado, quando analisados 542 pacientes coinfectados, 26% com linfócitos T-CD4 ≤ 250 células/mm³ e 39% com linfócitos T-CD4 >250 células/mm³ apresentaram RVS, sem diferença estatística ($p=0,09$). Dentre os fatores que influenciaram a RVS estavam o genótipo 2 ou 3, HCV-RNA <600.000 UI/mL, LDL ≥ 100 mg/dL, e exposição de mais de 80% ao tratamento do HCV (210).

Diferente do que o observado em monoinfectados pelo HCV, onde o PEG α -2a parece ter uma maior taxa de RVS do que PEG α -2b (211-212) esta diferença não tem sido encontrada em coinfectados (210, 213). Berenguer *et al* não evidenciaram diferença na RVS entre ambos os grupos (31% para PEG α -2b e 33% para PEG α -2a) mesmo que aquele grupo tenha apresentado maior frequência de usuários de drogas injetáveis (85% versus 76%; $P<0,01$) e maior fibrose avançada (42% versus 33%; $P<0,04$) (214). Da mesma forma, um estudo realizado no Brasil não observou diferença na RVS na dependência do tipo de PEG utilizado (29% com PEG α -2a *versus* 26% com PEG α -2b) (215).

A ausência de fibrose avançada é um fator preditivo de RVS (216,217) enquanto que aqueles com cirrose apresentam pior resposta ao tratamento do HCV (179). Mira *et al* mostrou uma taxa de RVS de 25,1% em pacientes com cirrose, comparada a 38,9% de pacientes sem cirrose ($p=0,001$) em um estudo prospectivo com 841 coinfectados. O genótipo 2 e 3, HCV-RNA < 600.000 UI/mL e ausência de cirrose avançada (<30 kPa na elastografia hepática) foram os fatores preditivos de melhor resposta nos pacientes cirróticos coinfectados. A taxa de abandono por efeitos colaterais também foi maior em pacientes cirróticos (17% versus 8%, $p= 0,001$) (218). Por outro lado, Martín-Carbonero *et al* não evidenciaram diferença na RVS em 231 pacientes coinfectados HIV/HCV com e sem cirrose (29% versus 44,9%, $p= 0,48$) (219).

O polimorfismo de nucleosídeo único(SNPs) rs12979860 e rs8099917 localizados próximo ao gene ILB28 tem se mostrado eficaz como preditor de RVS em monoinfectados(220,221). Sua importância também foi demonstrada em coinfectados, sendo que aqueles com polimorfismo CC mostraram RVS de 80% contra os que apresentam TT ou CT (20%, $p<0,01$) (222). A taxa de RVS é quase duas vezes maior nos pacientes CC do que naqueles CT ou TT, mesmo quando

genótipo não-1 e outros fatores que influenciam a RVS são analisados (223). O uso do ILB-28 como preditor de RVS para paciente com genótipo 1 é altamente significativo, podendo variar de 65% em pacientes CC e 30% naqueles CT ou TT. Para o genótipo 3 essa melhor taxa de RVS não é bem observada, embora esses pacientes apresentem maior prevalência de genótipo CC (224).

A idade também é considerada um fator preditivo de RVS em coinfectados, sendo que aqueles com idade inferior a 40 a 45 anos apresentam maiores taxas de RVS (225).

1.6.2 Os antivirais de ação direta (DAAs)

Em 2011 foram aprovados os IPs de primeira geração, sendo eles o Telaprevir (TVR) e Boceprevir (BOC), com atividade específica para o genótipo 1 para uso em conjunto com PEG e RBV (226). Esses IPs apresentaram melhora na chance de RVS, atingindo 74% naqueles coinfectados tratados com terapia tripla contendo TVR (227) e 63% quando em uso de terapia tripla contendo BOC, em coinfectados com bom controle do HIV (228), porém apresentando diversos efeitos colaterais. Estes achados foram confirmados em estudo de vida real (229).

Entretanto, inúmeras interações medicamentosas do BOC e do TVR com alguns antirretrovirais foram evidenciadas, especialmente as drogas metabolizadas pelo citocromo P450, sendo evitado o uso concomitante com outros IPs utilizados no tratamento do HIV (230,231). Atualmente, a terapia tripla com BOC e TVR não é mais recomendada para o tratamento do HCV, seja em mono ou coinfectados (232-234).

Mais recentemente, novos DAAs foram aprovados para o tratamento do HCV no Sistema de Saúde Público Saúde do Brasil, apresentando maior segurança e taxas de RVS mais elevadas tanto em mono quanto em coinfectados HIV/HCV. Estão aprovados para uso no Brasil o Simeprevir, o Daclatasvir e o Sofosbuvir(232).

O Simeprevir é um inibidor de protease da região NS3/4a com atividade preferencial no genótipo 1. O uso de Simeprevir associado a PEG e RBV por 12 semanas em coinfectados HCV/HIV obteve taxas de RVS entre 57% e 87% (235). Entretanto, seu uso não é recomendado com outros IPs em pacientes coinfectados HIV/HCV, pelo risco de interação medicamentosa (236).

O Sofosbuvir é um inibidor análogo de nucleosídeo da polimerase da região NS5B que bloqueia a replicação do HCV, pangenotípico e sem interações

cl clinicamente significativas com qualquer HAART (237). Os pacientes coinfectados HIV/HCV tratados com Sofosbuvir e RBV apresentaram taxas de RVS de 85% para pacientes virgens de tratamento com genótipo 1 e de 89% e 91% para genótipo 2 e 3, respectivamente. Para os experimentados, a taxa de RVS foi de 83% e 86% nos genótipos 2 e 3, respectivamente (238).

O Daclatasvir é um inibidor da região NS5A, que age nos genótipos 1 a 4, usado em dose única diária de 60mg. Quando tratados os coinfectados HIV/HCV com esquema contendo Daclatasvir e Sofosbuvir, a RVS variou entre 96,4% e 100% para todos os genótipos avaliados (239). Quando usado com ATV deve ter sua dose reduzida em 50% e quando usada com EFZ deve ser usado na dosagem de 90mg (240).

Outras combinações de DAAs ainda estão sendo estudadas em coinfectados, sendo que em futuro breve novas medicações serão obtidas para otimizar as taxas de RVS nesta população (232, 241-243).

2. JUSTIFICATIVA

A combinação de PEG e RBV era até recentemente a única opção terapêutica para a hepatite C crônica, e os resultados desse tratamento eram bastante limitados devido à baixa eficácia, pouca tolerabilidade e frequentes efeitos colaterais. Nos pacientes coinfectados com HIV, as taxas de respostas eram ainda mais baixas e os efeitos colaterais maiores, acentuando as dificuldades de tratamento nesse grupo. Com o surgimento dos novos antivirais de ação direta (DAAs) contra o HCV, o panorama do tratamento da hepatite C está sofrendo grandes modificações, especialmente em pacientes considerados difíceis de tratar. Porém diversos pacientes ainda estão em tratamento com PEG e RBV. Além disso, em algumas situações o PEG será utilizado em combinação com os DAAs, mesmo em coinfectados. Além do mais, devido à onerosidade dessas recentes medicações, alguns países em desenvolvimento poderão ter seu uso postergado, sendo o PEG e RBV mantidos como esquema de escolha para o tratamento para Hepatite C.

Uma das principais preocupações que surge em relação ao tratamento com DAAs nos pacientes coinfectados com HIV e HCV é com as interações medicamentosas dessas drogas com a HAART. No Brasil, desde 2013 é HAART independentemente da contagem de linfócitos T-CD4. Entretanto, dentre as medicações dos esquemas HAART em uso no Brasil, poucos podem ser usados concomitantemente com os DAAs. Uma estratégia possível de abordagem a esses pacientes será “test-and-treat”, em que todo paciente diagnosticado com HIV e HCV fará o tratamento para hepatite C antes de iniciar o uso de HAART, já que o tempo de tratamento com os DAAs é muito menor que o tratamento quando do uso de PEG e RBV (3 meses versus 12 meses), desde que sua contagem de linfócitos T-CD4 permita. Para que tal estratégia seja efetiva, é necessário esclarecer se o uso de HAART pode ter impacto na resposta virológica sustentada.

OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Avaliar se o uso de HAART interfere na taxa de resposta virológica sustentada (RVS) de pacientes coinfectados HIV/HCV tratados com Peginterferon e Ribavirina.

3.2 Objetivos secundários

- Comparar as taxas de RVS entre pacientes em uso de HAART com esquemas contendo Inibidores de Protease (IP) e Inibidores de Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeos (ITRNN);
- Comparar a RVS entre os diversos Inibidores de Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN);
- Avaliar os fatores preditores de RVS (idade, gênero, forma de contaminação, genótipo do HCV, carga viral do HCV(HCV-RNA), o grau de fibrose hepática, contagem de linfócitos T-CD4, carga viral do HIV-RNA e o tipo de PEG utilizado)

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2001 Feb 1;32(3):492-7.
2. Salmon-Ceron D, Rosenthal E, Lewden C, Bouteloup V, May T, Burty C, et al. Emerging role of hepatocellular carcinoma among liver-related causes of deaths in HIV-infected patients: The French national Mortalite 2005 study. *J Hepatol*. 2009 Apr;50(4):736-45.
3. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Feb;17(2):107-15.
4. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2095-128.
5. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Hepatitis C Fact Sheets. 2013; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>. .
6. UNAIDS. Fact sheet. 2014; Available from: www.unaids.org/en/resources/campaigns.
7. Clausen LN, Lundbo LF, Benfield T. Hepatitis C virus infection in the human immunodeficiency virus infected patient. *World J Gastroenterol*. 2014 Sep 14;20(34):12132-43.
8. Ye S, Pang L, Wang X, Liu Z. Epidemiological implications of HIV-hepatitis C co-infection in South and Southeast Asia. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014 Jun;11(2):128-33.
9. Amin J, Kaye M, Skidmore S, Pillay D, Cooper DA, Dore GJ. HIV and hepatitis C coinfection within the CAESAR study. *HIV Med*. 2004 May;5(3):174-9.
10. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2005 Sep 15;192(6):992-1002.
11. Serrano-Villar S, Sobrino-Vegas P, Monge S, Dronda F, Hernando A, Montero M, et al. Decreasing prevalence of HCV coinfection in all risk groups for HIV infection between 2004 and 2011 in Spain. *J Viral Hepat*. 2015 May;22(5):496-503.

12. Peters L, Mocroft A, Lundgren J, Grint D, Kirk O, Rockstroh J. HIV and hepatitis C co-infection in Europe, Israel and Argentina: a EuroSIDA perspective. *BMC Infect Dis.* 2014;14 Suppl 6:S13.
13. Sagoe KW, Agyei AA, Ziga F, Lartey M, Adiku TK, Seshi M, et al. Prevalence and impact of hepatitis B and C virus co-infections in antiretroviral treatment naive patients with HIV infection at a major treatment center in Ghana. *J Med Virol.* 2012 Jan;84(1):6-10.
14. Ladep NG, Agaba PA, Agbaji O, Muazu A, Ugoagwu P, Imade G, et al. Rates and impact of hepatitis on human immunodeficiency virus infection in a large African cohort. *World J Gastroenterol.* 2013 Mar 14;19(10):1602-10.
15. Barth RE, Huijgen Q, Taljaard J, Hoepelman AI. Hepatitis B/C and HIV in sub-Saharan Africa: an association between highly prevalent infectious diseases. A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2010 Dec;14(12):e1024-31.
16. Oliveira SB, Merchan-Hamann E, Amorim LD. HIV/AIDS coinfection with the hepatitis B and C viruses in Brazil. *Cad Saude Publica.* 2014 Feb;30(2):433-8.
17. Tovo CV, Dos Santos DE, de Mattos AZ, de Almeida PR, de Mattos AA, Santos BR. Ambulatorial prevalence of hepatitis B and C markers in patients with human immunodeficiency virus infection in a general hospital. *Arq Gastroenterol.* 2006 Apr-Jun;43(2):73-6.
18. Pavan MH, Aoki FH, Monteiro DT, Goncales NS, Escanhoela CA, Goncales Junior FL. Viral hepatitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Braz J Infect Dis.* 2003 Aug;7(4):253-61.
19. Wolff FH, Fuchs SC, Barcellos NN, de Alencastro PR, Ikeda ML, Brandao AB, et al. Co-infection by hepatitis C virus in HIV-infected patients in southern Brazil: genotype distribution and clinical correlates. *PLoS One.* 2010;5(5):e10494.
20. Brandao NA, Pfrimer IA, Martelli CM, Turchi MD. Prevalence of hepatitis B and C infection and associated factors in people living with HIV in Midwestern Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2015 Jul-Aug;19(4):426-30.
21. Freitas SZ, Teles SA, Lorenzo PC, Puga MA, Tanaka TS, Thomaz DY, et al. HIV and HCV coinfection: prevalence, associated factors and genotype characterization in the Midwest Region of Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2014 Nov-Dec;56(6):517-24.
22. Viral hepatitis statistics & Surveillance 2011. Available from: www.cdc.gov/hepatitis/Statistics/index.htm.

23. Yee TT, Griffioen A, Sabin CA, Dusheiko G, Lee CA. The natural history of HCV in a cohort of haemophilic patients infected between 1961 and 1985. *Gut*. 2000 Dec;47(6):845-51.
24. Dong Y, Qiu C, Xia X, Wang J, Zhang H, Zhang X, et al. Hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among HIV-1-infected injection drug users in Dali, China: prevalence and infection status in a cross-sectional study. *Arch Virol*. 2015 Apr;160(4):929-36.
25. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajicic N. Hepatitis C Virus prevalence among patients infected with Human Immunodeficiency Virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis*. 2002 Mar 15;34(6):831-7.
26. Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-Infected Person. *Ann Intern Med*. 2003 Feb 4;138(3):197-207.
27. Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology*. 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S99-105.
28. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis*. 2005 Dec 1;192(11):1880-9.
29. Hepatitis C virus transmission at an outpatient hemodialysis unit--New York, 2001-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009 Mar 6;58(8):189-94.
30. Morris MI, Fischer SA, Ison MG. Infections transmitted by transplantation. *Infect Dis Clin North Am*. 2010 Jun;24(2):497-514.
31. Prussing C, Chan C, Pinchoff J, Kersanske L, Bornschlegel K, Balter S, et al. HIV and viral hepatitis co-infection in New York City, 2000-2010: prevalence and case characteristics. *Epidemiol Infect*. 2015 May;143(7):1408-16.
32. Thibault V, Gaudy-Graffin C, Colson P, Gozlan J, Schnepf N, Trimoulet P, et al. Epidemiological, virological and clinical characteristics of HBV infection in 223 HIV co-infected patients: a French multi-centre collaborative study. *Virol J*. 2013;10:87.
33. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*. 2011 Aug 13;378(9791):571-83.
34. Matthews PC, Geretti AM, Goulder PJ, Klenerman P. Epidemiology and impact of HIV coinfection with hepatitis B and hepatitis C viruses in Sub-Saharan Africa. *J Clin Virol*. 2014 Sep;61(1):20-33.

35. Browne R, Asboe D, Gilleece Y, Atkins M, Mandalia S, Gazzard B, et al. Increased numbers of acute hepatitis C infections in HIV positive homosexual men; is sexual transmission feeding the increase? *Sex Transm Infect.* 2004 Aug;80(4):326-7.
36. Urbanus AT, van de Laar TJ, Stolte IG, Schinkel J, Heijman T, Coutinho RA, et al. Hepatitis C virus infections among HIV-infected men who have sex with men: an expanding epidemic. *AIDS.* 2009 Jul 31;23(12):F1-7.
37. van de Laar TJ, van der Bij AK, Prins M, Bruisten SM, Brinkman K, Ruys TA, et al. Increase in HCV incidence among men who have sex with men in Amsterdam most likely caused by sexual transmission. *J Infect Dis.* 2007 Jul 15;196(2):230-8.
38. Matthews-Greer JM, Caldito GC, Adley SD, Willis R, Mire AC, Jamison RM, et al. Comparison of hepatitis C viral loads in patients with or without human immunodeficiency virus. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001 Jul;8(4):690-4.
39. Briat A, Dulioust E, Galimand J, Fontaine H, Chaix ML, Letur-Konirsch H, et al. Hepatitis C virus in the semen of men coinfectd with HIV-1: prevalence and origin. *AIDS.* 2005 Nov 4;19(16):1827-35.
40. Syriopoulou V, Nikolopoulou G, Daikos GL, Theodoridou M, Pavlopoulou I, Nicolaidou P, et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: rate of infection and risk factors. *Scand J Infect Dis.* 2005;37(5):350-3.
41. Polis CB, Shah SN, Johnson KE, Gupta A. Impact of maternal HIV coinfection on the vertical transmission of hepatitis C virus: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2007 Apr 15;44(8):1123-31.
42. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014 Sep 15;59(6):765-73.
43. Prasad MR, Honegger JR. Hepatitis C virus in pregnancy. *Am J Perinatol.* 2013 Feb;30(2):149-59.
44. Chen TY, Ding EL, Seage Iii GR, Kim AY. Meta-analysis: increased mortality associated with hepatitis C in HIV-infected persons is unrelated to HIV disease progression. *Clin Infect Dis.* 2009 Nov 15;49(10):1605-15.
45. Bonacini M, Louie S, Bzowej N, Wohl AR. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort study. *AIDS.* 2004 Oct 21;18(15):2039-45.
46. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, Alzola CF, Furhrer J, McCabe RE, et al. Influence of coinfection with hepatitis C virus on morbidity and mortality due to human

immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2003 Feb 1;36(3):363-7.

47. Klein MB, Lalonde RG, Suissa S. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV progression before and after highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003 Jul 1;33(3):365-72.

48. Branch AD, Van Natta ML, Vachon ML, Dieterich DT, Meinert CL, Jabs DA. Mortality in hepatitis C virus-infected patients with a diagnosis of AIDS in the era of combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2012 Jul;55(1):137-44.

49. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*. 2006 Aug 14-28;166(15):1632-41.

50. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*. 2000 Nov 25;356(9244):1800-5.

51. De Luca A, Bugarini R, Lepri AC, Puoti M, Girardi E, Antinori A, et al. Coinfection with hepatitis viruses and outcome of initial antiretroviral regimens in previously naive HIV-infected subjects. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 14;162(18):2125-32.

52. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA*. 2002 Jul 10;288(2):199-206.

53. Sullivan PS, Hanson DL, Teshale EH, Wotring LL, Brooks JT. Effect of hepatitis C infection on progression of HIV disease and early response to initial antiretroviral therapy. *AIDS*. 2006 May 12;20(8):1171-9.

54. Than NN, Sungkanuparph S, Maek ANW, Kaewkungwal J, Pitisuttithum P. Comparison of clinical outcomes between HIV-infected patients with and without HCV co-infection in a resource-limited setting. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2012 May;43(3):646-51.

55. Hua L, Andersen JW, Daar ES, Glesby MJ, Hollabaugh K, Tierney C. Hepatitis C virus/HIV coinfection and responses to initial antiretroviral treatment. *AIDS*. 2013 Nov 13;27(17):2725-34.

56. Tsiara CG, Nikolopoulos GK, Dimou NL, Bagos PG, Saroglou G, Velonakis E, et al. Effect of hepatitis C virus on immunological and virological responses in HIV-infected patients initiating highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2013 Oct;20(10):715-24.

57. Potter M, Oduyungbo A, Yang H, Saeed S, Klein MB. Impact of hepatitis C viral replication on CD4+ T-lymphocyte progression in HIV-HCV coinfection before and after antiretroviral therapy. *AIDS*. 2010 Jul 31;24(12):1857-65.
58. Motta D, Brianese N, Foca E, Nasta P, Maggiolo F, Fabbiani M, et al. Virological effectiveness and CD4+ T-cell increase over early and late courses in HIV infected patients on antiretroviral therapy: focus on HCV and anchor class received. *AIDS Res Ther*. 2012;9(1):18.
59. Farias AA, Kremer LE, Allende L, Diaz Mdel P, Pisano MB, Contigiani MS, et al. Determinants of immunological and virological responses to antiretroviral therapy amongst HIV-infected adults in central Argentina: negative influence of hepatitis C infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2013 Jul;107(7):432-7.
60. Pulido F, Hill A, van Delft Y, Moecklinghoff C. Impact of hepatitis C co-infection on response to antiretroviral treatment. *AIDS Rev*. 2012 Apr-Jun;14(2):124-31.
61. Santin M, Mestre M, Shaw E, Barbera MJ, Casanova A, Niubo J, et al. Impact of hepatitis C virus coinfection on immune restoration during successful antiretroviral therapy in chronic human immunodeficiency virus type 1 disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008 Jan;27(1):65-73.
62. Macias J, Pineda JA, Lozano F, Corzo JE, Ramos A, Leon E, et al. Impaired recovery of CD4+ cell counts following highly active antiretroviral therapy in drug-naive patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003 Nov;22(11):675-80.
63. Shmagel KV, Saidakova EV, Korolevskaya LB, Shmagel NG, Chereshev VA, Anthony DD, et al. Influence of hepatitis C virus coinfection on CD4(+) T cells of HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS*. 2014 Oct 23;28(16):2381-8.
64. Peters L, Mocroft A, Soriano V, Rockstroh JK, Losso M, Valerio L, et al. Hepatitis C virus coinfection does not influence the CD4 cell recovery in HIV-1-infected patients with maximum virologic suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Apr 15;50(5):457-63.
65. Antonello VS, Appel-da-Silva MC, Kliemann DA, Santos BR, Tovo CV. Immune restoration in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients after highly active antiretroviral therapy. *Braz J Infect Dis*. 2013 Sep-Oct;17(5):551-4.
66. Agbaji O, Thio CL, Meloni S, Graham C, Muazu M, Nimzing L, et al. Impact of hepatitis C virus on HIV response to antiretroviral therapy in Nigeria. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Feb 1;62(2):204-7.

67. Anderson KB, Guest JL, Rimland D. Hepatitis C virus coinfection increases mortality in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era: data from the HIV Atlanta VA Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2004 Nov 15;39(10):1507-13.
68. Antonucci G, Girardi E, Cozzi-Lepri A, Capobianchi MR, De Luca A, Puoti M, et al. Role of hepatitis C virus (HCV) viremia and HCV genotype in the immune recovery from highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve HIV-infected individuals. *Clin Infect Dis*. 2005 Jun 15;40(12):e101-9.
69. Kovacs A, Karim R, Mack WJ, Xu J, Chen Z, Operskalski E, et al. Activation of CD8 T cells predicts progression of HIV infection in women coinfecting with hepatitis C virus. *J Infect Dis*. 2010 Mar 15;201(6):823-34.
70. Collazos J, Carton JA, Asensi V. Evaluation of the possible influence of hepatitis C virus and liver fibrosis on HIV type 1 immunological and virological outcomes. *HIV Med*. 2011 May;12(5):308-15.
71. Pineda JA, Aguilar-Guisado M, Rivero A, Giron-Gonzalez JA, Ruiz-Morales J, Merino D, et al. Natural history of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2009 Oct 15;49(8):1274-82.
72. Marquez M, Romero-Cores P, Montes-Oca M, Martin-Aspas A, Soto-Cardenas MJ, Guerrero F, et al. Immune activation response in chronic HIV-infected patients: influence of Hepatitis C virus coinfection. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119568.
73. Korner C, Kramer B, Schulte D, Coenen M, Mauss S, Fatkenheuer G, et al. Effects of HCV co-infection on apoptosis of CD4⁺ T-cells in HIV-positive patients. *Clin Sci (Lond)*. 2009 Jun;116(12):861-70.
74. Laskus T, Kibler KV, Chmielewski M, Wilkinson J, Adair D, Horban A, et al. Effect of hepatitis C infection on HIV-induced apoptosis. *PLoS One*. 2013;8(10):e75921.
75. Operskalski EA, Kovacs A. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2011 Mar;8(1):12-22.
76. Gonzalez VD, Falconer K, Blom KG, Reichard O, Morn B, Laursen AL, et al. High levels of chronic immune activation in the T-cell compartments of patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus type 1 and on highly active antiretroviral therapy are reverted by alpha interferon and ribavirin treatment. *J Virol*. 2009 Nov;83(21):11407-11.

77. Danta M, Semmo N, Fabris P, Brown D, Pybus OG, Sabin CA, et al. Impact of HIV on host-virus interactions during early hepatitis C virus infection. *J Infect Dis.* 2008 Jun 1;197(11):1558-66.
78. Schnuriger A, Dominguez S, Guiguet M, Harfouch S, Samri A, Ouazene Z, et al. Acute hepatitis C in HIV-infected patients: rare spontaneous clearance correlates with weak memory CD4 T-cell responses to hepatitis C virus. *AIDS.* 2009 Oct 23;23(16):2079-89.
79. Mendez FJ, Almazan AJ, Nicolas CS, Vidal BA, Madrid OM, Encinas MA, et al. Evaluation of the degree of liver fibrosis and genetical characteristics in HIV patients with spontaneous clearance of HCV in Cartagena, Spain. *J Int AIDS Soc.* 2014;17(4 Suppl 3):19637.
80. Thomson EC, Fleming VM, Main J, Klenerman P, Weber J, Eliahoo J, et al. Predicting spontaneous clearance of acute hepatitis C virus in a large cohort of HIV-1-infected men. *Gut.* 2011 Jun;60(6):837-45.
81. Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat.* 2006 Jan;13(1):34-41.
82. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Cohn S, Thomas DL. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology.* 1999 Mar;29(3):908-14.
83. Soriano V, Mocroft A, Rockstroh J, Ledergerber B, Knysz B, Chaplinskas S, et al. Spontaneous viral clearance, viral load, and genotype distribution of hepatitis C virus (HCV) in HIV-infected patients with anti-HCV antibodies in Europe. *J Infect Dis.* 2008 Nov 1;198(9):1337-44.
84. Smit C, van den Berg C, Geskus R, Berkhout B, Coutinho R, Prins M. Risk of hepatitis-related mortality increased among hepatitis C virus/HIV-coinfected drug users compared with drug users infected only with hepatitis C virus: a 20-year prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008 Feb 1;47(2):221-5.
85. Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, Ehmann WC, Quan S, Goedert JJ. Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with human immunodeficiency virus. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1993 Jun;6(6):602-10.

86. Pol S, Lamorthe B, Thi NT, Thiers V, Carnot F, Zylberberg H, et al. Retrospective analysis of the impact of HIV infection and alcohol use on chronic hepatitis C in a large cohort of drug users. *J Hepatol*. 1998 Jun;28(6):945-50.
87. Sanchez-Quijano A, Andreu J, Gavilan F, Luque F, Abad MA, Soto B, et al. Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the natural course of chronic parenterally acquired hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995 Nov;14(11):949-53.
88. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2001 Aug 15;33(4):562-9.
89. Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, Garcia-Bengoechea M, Hernandez-Quero J, et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol*. 1997 Jan;26(1):1-5.
90. Valle Tovo C, Alves de Mattos A, Ribeiro de Souza A, Ferrari de Oliveira Rigo J, Lérias de Almeida PR, Galperim B, et al. Impact of human immunodeficiency virus infection in patients infected with the hepatitis C virus. *Liver Int*. 2007 Feb;27(1):40-6.
91. Souza AR, Tovo CV, Mattos AA, Chaves S. There is no difference in hepatic fibrosis rates of patients infected with hepatitis C virus and those co-infected with HIV. *Braz J Med Biol Res*. 2008 Mar;41(3):223-8.
92. Sterling RK, Wegelin JA, Smith PG, Stravitz RT, Luketic VA, Fuchs M, et al. Similar progression of fibrosis between HIV/HCV-infected and HCV-infected patients: Analysis of paired liver biopsy samples. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Dec;8(12):1070-6.
93. Tovo CV, Becker SC, Almeida PR, Galperim B, Chaves S. Progression of liver fibrosis in monoinfected patients by hepatitis C virus and coinfecting by HCV and human immunodeficiency virus. *Arq Gastroenterol*. 2013 Jan-Mar;50(1):19-22.
94. Leite AG, Duarte MI, Mendes-Correa MC. Fibrosis Progression in Paired Liver Biopsies from HIV/HCV-Coinfected Patients Without Prior Treatment of Hepatitis C. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2015 Jun 8.
95. Schiavini M, Angeli E, Mainini A, Zerbi P, Duca PG, Gubertini G, et al. Risk factors for fibrosis progression in HIV/HCV coinfecting patients from a retrospective analysis of liver biopsies in 1985-2002. *HIV Med*. 2006 Jul;7(5):331-7.

96. Schiavini M, Angeli E, Mainini A, Uberti-Foppa C, Zerbi P, Sagnelli C, et al. Fibrosis progression in paired liver biopsies from HIV/HCV co-infected patients. *Hepat Mon.* 2011 Jul 1;11(7):525-31.
97. Bonnard P, Lescure FX, Amiel C, Guiard-Schmid JB, Callard P, Gharakhanian S, et al. Documented rapid course of hepatic fibrosis between two biopsies in patients coinfecting by HIV and HCV despite high CD4 cell count. *J Viral Hepat.* 2007 Nov;14(11):806-11.
98. Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson MS, Higgins Y, Brinkley SC, de Oca RM, et al. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. *AIDS.* 2007 Oct 18;21(16):2209-16.
99. Macias J, Berenguer J, Japon MA, Giron JA, Rivero A, Lopez-Cortes LF, et al. Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. *Hepatology.* 2009 Oct;50(4):1056-63.
100. Konerman MA, Mehta SH, Sutcliffe CG, Vu T, Higgins Y, Torbenson MS, et al. Fibrosis progression in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting adults: prospective analysis of 435 liver biopsy pairs. *Hepatology.* 2014 Mar;59(3):767-75.
101. Sanmartin R, Tor J, Sanvisens A, Lopez JJ, Jou A, Muga R, et al. Progression of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfecting individuals on antiretroviral therapy with early stages of liver fibrosis at baseline. *HIV Med.* 2014 Apr;15(4):203-12.
102. Ghany MG, Kleiner DE, Alter H, Doo E, Khokar F, Promrat K, et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2003 Jan;124(1):97-104.
103. Brescini L, Orsetti E, Gesuita R, Piraccini F, Marchionni E, Staffolani S, et al. Evaluating Liver Fibrosis by Transient Elastometry in Patients With HIV-HCV Coinfection and Monoinfection. *Hepat Mon.* 2014 Aug;14(8):e15426.
104. Mazzocato S, Orsetti E, Gesuita R, Piraccini F, Drenaggi D, Barchiesi F. Comparison of liver fibrosis progression in HIV/HCV co-infected and HCV mono-infected patients by transient elastometry. *Scand J Infect Dis.* 2014 Nov;46(11):797-802.
105. Pineda JA, Gonzalez J, Ortega E, Tural C, Macias J, Griffa L, et al. Prevalence and factors associated with significant liver fibrosis assessed by transient elastometry in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients. *J Viral Hepat.* 2010 Oct;17(10):714-9.

106. Reiberger T, Ferlitsch A, Sieghart W, Kreil A, Breitenecker F, Rieger A, et al. HIV-HCV co-infected patients with low CD4+ cell nadirs are at risk for faster fibrosis progression and portal hypertension. *J Viral Hepat.* 2010 Jun;17(6):400-9.
107. Collazos J, Carton JA, Asensi V. Immunological status does not influence hepatitis c virus or liver fibrosis in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2011 Apr;27(4):383-9.
108. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS.* 2008 Oct 1;22(15):1979-91.
109. Thomas DL, Shih JW, Alter HJ, Vlahov D, Cohn S, Hoover DR, et al. Effect of human immunodeficiency virus on hepatitis C virus infection among injecting drug users. *J Infect Dis.* 1996 Oct;174(4):690-5.
110. Fishbein DA, Lo Y, Netski D, Thomas DL, Klein RS. Predictors of hepatitis C virus RNA levels in a prospective cohort study of drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006 Apr 1;41(4):471-6.
111. Gadalla SM, Preiss LR, Eyster ME, Goedert JJ. Correlates of high hepatitis C virus RNA load in a cohort of HIV-negative and HIV-positive individuals with haemophilia. *J Viral Hepat.* 2011 Mar;18(3):161-9.
112. Operskalski EA, Mack WJ, Strickler HD, French AL, Augenbraun M, Tien PC, et al. Factors associated with hepatitis C viremia in a large cohort of HIV-infected and -uninfected women. *J Clin Virol.* 2008 Apr;41(4):255-63.
113. Neukam K, Garcia-Rey S, Cifuentes C, Macias J, Mira JA, Vazquez MJ, et al. HIV-coinfection leads to a modest increase in plasma HCV-RNA load in patients with chronic HCV infection. *Antiviral Res.* 2012 Sep;95(3):212-5.
114. Rockstroh JK, Peters L, Grint D, Soriano V, Reiss P, Monforte A, et al. Does hepatitis C viremia or genotype predict the risk of mortality in individuals co-infected with HIV? *J Hepatol.* 2013 Aug;59(2):213-20.
115. Basso M, Franzetti M, Scaggiante R, Sattin A, Mengoli C, Cruciani M, et al. HCV RNA viral load is independent from CD4 cell count and plasma HIV RNA viral load in immunocompetent HIV-HCV co-infected patients: a 3-years follow-up study. *AIDS Res Ther.* 2014;11:21.
116. Audsley J, du Cros P, Goodman Z, McLean C, Mijch A, Lewin SR, et al. HIV replication is associated with increased severity of liver biopsy changes in HIV-HBV and HIV-HCV co-infection. *J Med Virol.* 2012 Jul;84(7):993-1001.

117. Kirk GD, Mehta SH, Astemborski J, Galai N, Washington J, Higgins Y, et al. HIV, age, and the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013 May 7;158(9):658-66.
118. Blackard JT, Welge JA, Taylor LE, Mayer KH, Klein RS, Celentano DD, et al. HIV mono-infection is associated with FIB-4 - A noninvasive index of liver fibrosis - in women. *Clin Infect Dis*. 2011 Mar 1;52(5):674-80.
119. Pineda JA, Garcia-Garcia JA, Aguilar-Guisado M, Rios-Villegas MJ, Ruiz-Morales J, Rivero A, et al. Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology*. 2007 Sep;46(3):622-30.
120. Ioannou GN, Bryson CL, Weiss NS, Miller R, Scott JD, Boyko EJ. The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection. *Hepatology*. 2013 Jan;57(1):249-57.
121. Lo Re V, 3rd, Kallan MJ, Tate JP, Localio AR, Lim JK, Goetz MB, et al. Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-monoinfected patients: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2014 Mar 18;160(6):369-79.
122. Lopez-Dieguez M, Montes ML, Pascual-Pareja JF, Quereda C, Von Wichmann MA, Berenguer J, et al. The natural history of liver cirrhosis in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS*. 2011 Apr 24;25(7):899-904.
123. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Dec;52(5):611-22.
124. Kramer JR, Kowalkowski MA, Duan Z, Chiao EY. The effect of HIV viral control on the incidence of hepatocellular carcinoma in veterans with hepatitis C and HIV coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015 Apr 1;68(4):456-62.
125. Berretta M, Garlassi E, Cacopardo B, Cappellani A, Guaraldi G, Cocchi S, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: check early, treat hard. *Oncologist*. 2011;16(9):1258-69.
126. Tuyama AC, Hong F, Saiman Y, Wang C, Ozkok D, Mosoian A, et al. Human immunodeficiency virus (HIV)-1 infects human hepatic stellate cells and promotes collagen I and monocyte chemoattractant protein-1 expression: implications for the pathogenesis of HIV/hepatitis C virus-induced liver fibrosis. *Hepatology*. 2010 Aug;52(2):612-22.

127. Khakoo SI, Thio CL, Martin MP, Brooks CR, Gao X, Astemborski J, et al. HLA and NK cell inhibitory receptor genes in resolving hepatitis C virus infection. *Science*. 2004 Aug 6;305(5685):872-4.
128. Iannello A, Debbeche O, Samarani S, Ahmad A. Antiviral NK cell responses in HIV infection: II. viral strategies for evasion and lessons for immunotherapy and vaccination. *J Leukoc Biol*. 2008 Jul;84(1):27-49.
129. Iannello A, Debbeche O, Samarani S, Ahmad A. Antiviral NK cell responses in HIV infection: I. NK cell receptor genes as determinants of HIV resistance and progression to AIDS. *J Leukoc Biol*. 2008 Jul;84(1):1-26.
130. Lin W, Weinberg EM, Chung RT. Pathogenesis of accelerated fibrosis in HIV/HCV co-infection. *J Infect Dis*. 2013 Mar;207 Suppl 1:S13-8.
131. Rallon NI, Soriano V, Restrepo C, Garcia-Samaniego J, Labarga P, Lopez M, et al. HCV-specific T-cell responses in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients on highly active antiretroviral therapy are comparable to those observed in hepatitis C virus-monoinfected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 May 1;57(1):1-8.
132. Rohrbach J, Robinson N, Harcourt G, Hammond E, Gaudieri S, Gorgievski M, et al. Cellular immune responses to HCV core increase and HCV RNA levels decrease during successful antiretroviral therapy. *Gut*. 2010 Sep;59(9):1252-8.
133. Pascual-Pareja JF, Caminoa A, Larrauri C, Gonzalez-Garcia J, Montes ML, Diez J, et al. HAART is associated with lower hepatic necroinflammatory activity in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients with CD4 cell count of more than 350 cells/microl at the time of liver biopsy. *AIDS*. 2009 May 15;23(8):971-5.
134. Anderson JP, Tchetgen Tchetgen EJ, Lo Re V, 3rd, Tate JP, Williams PL, Seage GR, 3rd, et al. Antiretroviral therapy reduces the rate of hepatic decompensation among HIV- and hepatitis C virus-coinfected veterans. *Clin Infect Dis*. 2014 Mar;58(5):719-27.
135. Matthews GV, Dore GJ. HIV and hepatitis C coinfection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jul;23(7 Pt 1):1000-8.
136. Antonello VS, Kliemann DA, Rigel Santos B, Tovo CV. HAART and liver: is it safe? *J Infect Dev Ctries*. 2014 Nov;8(11):1444-50.
137. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*. 2000 Jan 5;283(1):74-80.

138. Vispo E, Fernandez-Montero JV, Labarga P, Barreiro P, Soriano V. Low risk of liver toxicity using the most recently approved antiretroviral agents but still increased in HIV-hepatitis C virus coinfecting patients. *AIDS*. 2013 Apr 24;27(7):1187-8.
139. Heil EL, Townsend ML, Shipp K, Clarke A, Johnson MD. Incidence of Severe Hepatotoxicity Related to Antiretroviral Therapy in HIV/HCV Coinfected Patients. *AIDS Res Treat*. 2010;2010:856542.
140. Ministério da Saúde do Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. 2013.
141. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology*. 2002 Jan;35(1):182-9.
142. Mbougua JB, Laurent C, Kouanfack C, Bourgeois A, Ciaffi L, Calmy A, et al. Hepatotoxicity and effectiveness of a Nevirapine-based antiretroviral therapy in HIV-infected patients with or without viral hepatitis B or C infection in Cameroon. *BMC Public Health*. 2010;10:105.
143. Fuping G, Wei L, Yang H, Zhifeng Q, Lingyan Z, Yanling L, et al. Impact of hepatitis C virus coinfection on HAART in HIV-infected individuals: multicentric observation cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Jun;54(2):137-42.
144. Chu KM, Boule AM, Ford N, Goemaere E, Asselman V, Van Cutsem G. Nevirapine-associated early hepatotoxicity: incidence, risk factors, and associated mortality in a primary care ART programme in South Africa. *PLoS One*. 2010;5(2):e9183.
145. Pineda JA, Neukam K, Mallolas J, Lopez-Cortes LF, Carton JA, Domingo P, et al. Hepatic safety of efavirenz in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients with advanced liver fibrosis. *J Infect*. 2012 Feb;64(2):204-11.
146. Neukam K, Mira JA, Ruiz-Morales J, Rivero A, Collado A, Torres-Cornejo A, et al. Liver toxicity associated with antiretroviral therapy including efavirenz or ritonavir-boosted protease inhibitors in a cohort of HIV/hepatitis C virus co-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Nov;66(11):2605-14.
147. Chou CC, Tsai HC, Wu KS, Sy CL, Chen JK, Chen YS, et al. Highly active antiretroviral therapy-related hepatotoxicity in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infected patients with advanced liver fibrosis in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014 Nov 1.

148. Bani-Sadr F, Carrat F, Pol S, Hor R, Rosenthal E, Goujard C, et al. Risk factors for symptomatic mitochondrial toxicity in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients during interferon plus ribavirin-based therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Sep 1;40(1):47-52.
149. Laguno M, Milinkovic A, de Lazzari E, Murillas J, Martinez E, Blanco JL, et al. Incidence and risk factors for mitochondrial toxicity in treated HIV/HCV-coinfected patients. *Antivir Ther*. 2005;10(3):423-9.
150. Nunez M, Ocampo A, Aguirrebengoa K, Cervantes M, Pascual A, Echeverria S, et al. Incidence of anaemia and impact on sustained virological response in HIV/HCV-coinfected patients treated with pegylated interferon plus ribavirin. *J Viral Hepat*. 2008 May;15(5):363-9.
151. Bani-Sadr F, Lapidus N, Melchior JC, Ravaux I, Bensalem M, Rosa I, et al. Severe weight loss in HIV / HCV-coinfected patients treated with interferon plus ribavirin: incidence and risk factors. *J Viral Hepat*. 2008 Apr;15(4):255-60.
152. Blanco F, Barreiro P, Ryan P, Vispo E, Martin-Carbonero L, Tuma P, et al. Risk factors for advanced liver fibrosis in HIV-infected individuals: role of antiretroviral drugs and insulin resistance. *J Viral Hepat*. 2011 Jan;18(1):11-6.
153. Merchante N, Perez-Camacho I, Mira JA, Rivero A, Macias J, Camacho A, et al. Prevalence and risk factors for abnormal liver stiffness in HIV-infected patients without viral hepatitis coinfection: role of didanosine. *Antivir Ther*. 2010;15(5):753-63.
154. Vermehren J, Vermehren A, Mueller A, Carlebach A, Lutz T, Gute P, et al. Assessment of liver fibrosis and associated risk factors in HIV-infected individuals using transient elastography and serum biomarkers. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:27.
155. McGovern BH, Ditelberg JS, Taylor LE, Gandhi RT, Christopoulos KA, Chapman S, et al. Hepatic steatosis is associated with fibrosis, nucleoside analogue use, and hepatitis C virus genotype 3 infection in HIV-seropositive patients. *Clin Infect Dis*. 2006 Aug 1;43(3):365-72.
156. Loko MA, Bani-Sadr F, Winnock M, Lacombe K, Carrieri P, Neau D, et al. Impact of HAART exposure and associated lipodystrophy on advanced liver fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients. *J Viral Hepat*. 2011 Jul;18(7):e307-14.
157. Fernandez-Montero JV, Barreiro P, Vispo E, Labarga P, Sanchez-Parra C, de Mendoza C, et al. Liver fibrosis progression in HIV-HCV-coinfected patients treated with distinct antiretroviral drugs and impact of pegylated interferon/ribavirin therapy. *Antivir Ther*. 2014;19(3):287-92.

158. Connoy A, Turner J, Nunez M. Levels of serum markers of liver inflammation and fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection according to HIV status and antiretroviral use. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011 Jul;27(7):719-25.
159. Grint D, Peters L, Schwarze-Zander C, Beniowski M, Pradier C, Battegay M, et al. Temporal changes and regional differences in treatment uptake of hepatitis C therapy in EuroSIDA. *HIV Med*. 2013 Nov;14(10):614-23.
160. Loko MA, Salmon D, Carrieri P, Winnock M, Mora M, Merchadou L, et al. The French national prospective cohort of patients co-infected with HIV and HCV (ANRS CO13 HEPAVIH): early findings, 2006-2010. *BMC Infect Dis*. 2010;10:303.
161. Labarga P, Fernandez-Montero JV, Barreiro P, Pinilla J, Vispo E, de Mendoza C, et al. Changes in liver fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients following different outcomes with peginterferon plus ribavirin therapy. *J Viral Hepat*. 2014 Jul;21(7):475-9.
162. Sagnelli C, Uberti-Foppa C, Galli L, Pasquale G, Coppola N, Albarello L, et al. Anti-hepatitis C virus treatment may prevent the progression of liver fibrosis in non-responder human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting patients. *Braz J Infect Dis*. 2014 Mar-Apr;18(2):164-9.
163. Sarmento-Castro R, Horta A, Vasconcelos O, Coelho H, Mendez J, Tavares AP, et al. Impact of peginterferon alpha-2b and ribavirin treatment on liver tissue in patients with HCV or HCV-HIV co-infection. *J Infect*. 2007 Jun;54(6):609-16.
164. Ingiliz P, Valantin MA, Preziosi P, Finzi L, Pais R, Fedchuk L, et al. Influence of interferon-based therapy on liver fibrosis progression in HIV/HCV coinfecting patients: a retrospective repeated liver biopsy analysis. *J Hepatol*. 2012 Jan;56(1):49-54.
165. Rodriguez-Torres M, Rodriguez-Orengo JF, Rios-Bedoya CF, Fernandez-Carbia A, Marxuach-Cuetara AM, Lopez-Torres A, et al. Effect of hepatitis C virus treatment in fibrosis progression rate (FPR) and time to cirrhosis (TTC) in patients co-infected with human immunodeficiency virus: a paired liver biopsy study. *J Hepatol*. 2007 Apr;46(4):613-9.
166. Labarga P, Fernandez-Montero JV, de Mendoza C, Barreiro P, Pinilla J, Soriano V. Liver fibrosis progression despite HCV cure with antiviral therapy in HIV-HCV-coinfected patients. *Antivir Ther*. 2015;20(3):329-34.
167. Brau N, Salvatore M, Rios-Bedoya CF, Fernandez-Carbia A, Paronetto F, Rodriguez-Orengo JF, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected

patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol*. 2006 Jan;44(1):47-55.

168. Loko MA, Bani-Sadr F, Valantin MA, Lascoux-Combe C, Fontaine H, Bonnard P, et al. Antiretroviral therapy and sustained virological response to HCV therapy are associated with slower liver fibrosis progression in HIV-HCV-coinfected patients: study from the ANRS CO 13 HEPAVIH cohort. *Antivir Ther*. 2012;17(7):1335-43.

169. Limketkai BN, Mehta SH, Sutcliffe CG, Higgins YM, Torbenson MS, Brinkley SC, et al. Relationship of liver disease stage and antiviral therapy with liver-related events and death in adults coinfectd with HIV/HCV. *JAMA*. 2012 Jul 25;308(4):370-8.

170. Bani-Sadr F, Loko MA, Pambrun E, Winnock M, Carrieri P, Gilbert C, et al. Correlates of HIV sustained viral suppression in HIV/hepatitis C virus coinfectd patients: possible role of the hepatitis C virus sustained viral response. *AIDS*. 2014 May 15;28(8):1155-60.

171. Dazley J, Sison R, Slim J. Long-Term Consequences of Hepatitis C Viral Clearance on the CD4 (+) T Cell Lymphocyte Course in HIV/HCV Coinfectd Patients. *AIDS Res Treat*. 2015;2015:687629.

172. Berenguer J, Rodriguez E, Miralles P, Von Wichmann MA, Lopez-Aldeguer J, Mallolas J, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfectd with HIV and Hepatitis C virus. *Clin Infect Dis*. 2012 Sep;55(5):728-36.

173. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martin PM, Lopez-Aldeguer J, Von-Wichmann MA, Quereda C, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfectd with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology*. 2009 Aug;50(2):407-13.

174. Berenguer J, Zamora FX, Carrero A, Von Wichmann MA, Crespo M, Lopez-Aldeguer J, et al. Effects of sustained viral response in patients with HIV and chronic hepatitis C and nonadvanced liver fibrosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 Jul 1;66(3):280-7.

175. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Dec 15;292(23):2839-48.

176. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2004 Jul 29;351(5):438-50.
177. Glud LL, Marchesini E, Iorio A. Peginterferon plus ribavirin for chronic hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus. *Am J Gastroenterol*. 2009 Sep;104(9):2335-41; quiz 42.
178. Almeida PR, Tovo CV, Rigo JO, Zanin P, Alves AV, Mattos AA. Alpha-interferon versus peg-interferon associated to ribavirin in the treatment of genotype 1 hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfecting patients. *Arq Gastroenterol*. 2009 Apr-Jun;46(2):132-7.
179. Lérias de Almeida PR, Alves de Mattos A, Valle Tovo C. Sustained virological response according to the type of early virological response in HCV and HCV/HIV. *Ann Hepatol*. 2010 Apr-Jun;9(2):150-5.
180. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001 Sep 22;358(9286):958-65.
181. Peribanez-Gonzalez M, da Silva MH, Vilar FC, Seixas-Santos Natri AC, Ferreira PA, Focaccia R, et al. Response predictors and clinical benefits of hepatitis C retreatment with pegylated interferon and ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Ann Hepatol*. 2013 Mar-Apr;12(2):228-35.
182. Nunez M, Miralles C, Berdun MA, Losada E, Aguirrebengoa K, Ocampo A, et al. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007 Aug;23(8):972-82.
183. Shire NJ, Welge JA, Sherman KE. Response rates to pegylated interferon and ribavirin in HCV/HIV coinfection: a research synthesis. *J Viral Hepat*. 2007 Apr;14(4):239-48.
184. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martinez E, Miquel R, Sanchez-Tapias JM, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS*. 2004 Sep 3;18(13):F27-36.
185. Moreno L, Quereda C, Moreno A, Perez-Elias MJ, Antela A, Casado JL, et al. Pegylated interferon alpha2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS*. 2004 Jan 2;18(1):67-73.

186. Voigt E, Schulz C, Klausen G, Goelz J, Mauss S, Schmutz G, et al. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients. *J Infect.* 2006 Jul;53(1):36-42.
187. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med.* 2004 Jul 29;351(5):451-9.
188. Ferreira PR, da Silva MH, Brandao-Melo CE, Rezende RE, Gonzalez M, Reuter T, et al. The clinical effectiveness of pegylated interferon and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients in Brazil: a multicentric study. *Braz J Infect Dis.* 2015 Jan-Feb;19(1):15-22.
189. Zinkernagel AS, von Wyl V, Ledergerber B, Rickenbach M, Furrer H, Battegay M, et al. Eligibility for and outcome of hepatitis C treatment of HIV-coinfected individuals in clinical practice: the Swiss HIV cohort study. *Antivir Ther.* 2006;11(2):131-42.
190. Davies A, Singh KP, Shubber Z, Ducros P, Mills EJ, Cooke G, et al. Treatment outcomes of treatment-naïve Hepatitis C patients co-infected with HIV: a systematic review and meta-analysis of observational cohorts. *PLoS One.* 2013;8(2):e55373.
191. Zeuzem S, Rodriguez-Torres M, Rajender Reddy K, Marcellin P, Diago M, Craxi A, et al. Optimized threshold for serum HCV RNA to predict treatment outcomes in hepatitis C patients receiving peginterferon alfa-2a/ribavirin. *J Viral Hepat.* 2012 Nov;19(11):766-74.
192. Righi E, Beltrame A, Bassetti M, Lindstrom V, Mazzarello G, Dentone C, et al. Therapeutical aspects and outcome of HIV/HCV coinfectd patients treated with pegylated interferon plus ribavirin in an Italian cohort. *Infection.* 2008 Aug;36(4):358-61.
193. Neukam K, Camacho A, Caruz A, Rallon N, Torres-Cornejo A, Rockstroh JK, et al. Prediction of response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/hepatitis C virus (HCV)-coinfectd patients using HCV genotype, IL28B variations, and HCV-RNA load. *J Hepatol.* 2012 Apr;56(4):788-94.
194. Rivero-Juarez A, Mira JA, Camacho A, Neukam K, Perez-Camacho I, Caruz A, et al. Baseline risk factors for relapse in HIV/HCV co-infected patients treated with PEG-IFN/RBV. *Infection.* 2013 Feb;41(1):21-6.

195. Carosi G, Bruno R, Cariti G, Nasta P, Gulminetti R, Galli M, et al. OPERA: use of pegylated interferon plus ribavirin for treating HCV-HIV coinfection in interferon-naive patients. *Antivir Ther.* 2014;19(8):735-45.
196. Basso M, Parisi SG, Mengoli C, Gentilini V, Menegotto N, Monticelli J, et al. Sustained virological response and baseline predictors in HIV-HCV coinfecting patients retreated with pegylated interferon and ribavirin after failing a previous interferon-based therapy: systematic review and meta-analysis. *HIV Clin Trials.* 2013 Jul-Aug;14(4):127-39.
197. Aldamiz-Echevarria T, Gonzalez-Garcia J, Von Wichmann MA, Crespo M, Lopez-Aldeguer J, Quereda C, et al. Association of baseline CD4+ cell count and HIV-RNA on sustained virologic response to interferon-ribavirin in HIV/HCV coinfecting patients. *Ann Hepatol.* 2015 Jul-Aug;14(4):464-9.
198. Kravchenko A, Kuimova U. Effect of HIV infection-related factors on SVR rate in HCV treatment in HIV-infected patients. *J Int AIDS Soc.* 2014;17(4 Suppl 3):19635.
199. Vogel M, Ahlenstiel G, Hintsche B, Fenske S, Trein A, Lutz T, et al. The influence of HAART on the efficacy and safety of pegylated interferon and ribavirin therapy for the treatment of chronic HCV infection in HIV-positive Individuals. *Eur J Med Res.* 2010 Mar 30;15(3):102-11.
200. Berenguer J, von Wichmann MA, Quereda C, Miralles P, Mallolas J, Lopez-Aldeguer J, et al. Effect of accompanying antiretroviral drugs on virological response to pegylated interferon and ribavirin in patients co-infected with HIV and hepatitis C virus. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Dec;66(12):2843-9.
201. Mira JA, Lopez-Cortes LF, Merino D, Arizcorreta-Yarza A, Rivero A, Collado A, et al. Predictors of severe haematological toxicity secondary to pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV-HCV-coinfecting patients. *Antivir Ther.* 2007;12(8):1225-35.
202. Pineda JA, Mira JA, Gil Ide L, Valera-Bestard B, Rivero A, Merino D, et al. Influence of concomitant antiretroviral therapy on the rate of sustained virological response to pegylated interferon plus ribavirin in hepatitis C virus/HIV-coinfecting patients. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Dec;60(6):1347-54.
203. Vispo E, Barreiro P, Pineda JA, Mira JA, Maida I, Martin-Carbonero L, et al. Low response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C treated with abacavir. *Antivir Ther.* 2008;13(3):429-37.

204. Bani-Sadr F, Denoeud L, Morand P, Lunel-Fabiani F, Pol S, Cacoub P, et al. Early virologic failure in HIV-coinfected hepatitis C patients treated with the peginterferon-ribavirin combination: does abacavir play a role? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 May 1;45(1):123-5.
205. Laufer N, Laguno M, Perez I, Cifuentes C, Murillas J, Vidal F, et al. Abacavir does not influence the rate of virological response in HIV-HCV-coinfected patients treated with pegylated interferon and weight-adjusted ribavirin. *Antivir Ther*. 2008;13(7):953-7.
206. Amorosa VK, Slim J, Mounzer K, Bruno C, Hoffman-Terry M, Dorey-Stein Z, et al. The influence of abacavir and other antiretroviral agents on virological response to HCV therapy among antiretroviral-treated HIV-infected patients. *Antivir Ther*. 2010;15(1):91-9.
207. Mira JA, Lopez-Cortes LF, Barreiro P, Tural C, Torres-Tortosa M, de Los Santos Gil I, et al. Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV/hepatitis C virus co-infected patients receiving abacavir plus lamivudine or tenofovir plus either lamivudine or emtricitabine as nucleoside analogue backbone. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Dec;62(6):1365-73.
208. Bani-Sadr F, Goderel I, Morand P, Payan C, Lunel F, Pol S, et al. High hepatitis C virus viral load in HIV/hepatitis C virus-co-infected patients: a different influence of protease inhibitor and non-protease inhibitor-based HAART? *AIDS*. 2007 Jul 31;21(12):1645-8.
209. Opravil M, Sasadeusz J, Cooper DA, Rockstroh JK, Clumeck N, Clotet B, et al. Effect of baseline CD4 cell count on the efficacy and safety of peginterferon Alfa-2a (40KD) plus ribavirin in patients with HIV/hepatitis C virus coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Jan 1;47(1):36-49.
210. Mira JA, Gutierrez-Valencia A, Gil Ide L, Merino D, Rivero A, Rios-Villegas MJ, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon plus ribavirin in HIV and hepatitis C virus-coinfected patients with advanced immunosuppression. *Clin Infect Dis*. 2009 Oct 15;49(8):e84-91.
211. Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, et al. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2010 Jan;138(1):108-15.
212. Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b

plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2010 Jan;138(1):116-22.

213. Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, Veloso S, Larrousse M, Payeras A, et al. Randomized trial comparing pegylated interferon alpha-2b versus pegylated interferon alpha-2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology*. 2009 Jan;49(1):22-31.

214. Berenguer J, Gonzalez-Garcia J, Lopez-Aldeguer J, Von-Wichmann MA, Quereda C, Hernando A, et al. Pegylated interferon {alpha}2a plus ribavirin versus pegylated interferon {alpha}2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Jun;63(6):1256-63.

215. Barcaui HS, Tavares GC, May SB, Brandao-Mello CE, Amendola Pires MM, Barroso PF. Low rates of sustained virologic response with peginterferon plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS One*. 2013;8(7):e67734.

216. Corchado S, Lopez-Cortes LF, Rivero-Juarez A, Torres-Cornejo A, Rivero A, Marquez-Coello M, et al. Liver fibrosis, host genetic and hepatitis C virus related parameters as predictive factors of response to therapy against hepatitis C virus in HIV/HCV coinfecting patients. *PLoS One*. 2014;9(7):e101760.

217. Labarga P, Barreiro P, da Silva A, Guardiola JM, Rubio R, Aguirrebengoa K, et al. Comparison of high ribavirin induction versus standard ribavirin dosing, plus peginterferon-alpha for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PERICO trial. *J Infect Dis*. 2012 Sep 15;206(6):961-8.

218. Mira JA, Garcia-Rey S, Rivero A, de los Santos-Gil I, Lopez-Cortes LF, Giron-Gonzalez JA, et al. Response to pegylated interferon plus ribavirin among HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients with compensated liver cirrhosis. *Clin Infect Dis*. 2012 Dec;55(12):1719-26.

219. Martin-Carbonero L, Tuma P, Vispo E, Medrano J, Labarga P, Gonzalez-Lahoz J, et al. Treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients with compensated liver cirrhosis. *J Viral Hepat*. 2011 Aug;18(8):542-8.

220. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009 Sep 17;461(7262):399-401.

221. Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di Iulio J, Mueller T, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a

- genome-wide association study. *Gastroenterology*. 2010 Apr;138(4):1338-45, 45 e1-7.
222. Bruno G, Fasano M, Saracino A, Volpe A, Bartolomeo N, Ladisa N, et al. Real life experience in treatment of HIV-1/HCV-coinfected patients with pegylated interferon alpha and ribavirin: predictors of SVR. *New Microbiol*. 2015 Jan;38(1):21-7.
223. Pineda JA, Caruz A, Rivero A, Neukam K, Salas I, Camacho A, et al. Prediction of response to pegylated interferon plus ribavirin by IL28B gene variation in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *Clin Infect Dis*. 2010 Oct 1;51(7):788-95.
224. Rallon NI, Naggie S, Benito JM, Medrano J, Restrepo C, Goldstein D, et al. Association of a single nucleotide polymorphism near the interleukin-28B gene with response to hepatitis C therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS*. 2010 May 15;24(8):F23-9.
225. Nasta P, Maida I, Cattelan AM, Pontali E, Angeli E, Giralda M, et al. Effect of aging, glucose level, and HIV viral load on response to treatment with pegylated interferon plus ribavirin in HIV/HCV co-infected women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2015 Feb;24(2):159-64.
226. Karageorgopoulos DE, El-Sherif O, Bhagani S, Khoo SH. Drug interactions between antiretrovirals and new or emerging direct-acting antivirals in HIV/hepatitis C virus coinfection. *Curr Opin Infect Dis*. 2014 Feb;27(1):36-45.
227. Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, Bsharat M, Mahnke L, Rockstroh JK, et al. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013 Jul 16;159(2):86-96.
228. Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, Fainboim H, Cooper C, Slim J, et al. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013 Jul;13(7):597-605.
229. Neukam K, Munteanu DI, Rivero-Juarez A, Lutz T, Fehr J, Mandorfer M, et al. Boceprevir or Telaprevir Based Triple Therapy against Chronic Hepatitis C in HIV Coinfection: Real-Life Safety and Efficacy. *PLoS One*. 2015;10(4):e0125080.
230. Hulskotte EG, Feng HP, Xuan F, van Zutven MG, Treitel MA, Hughes EA, et al. Pharmacokinetic interactions between the hepatitis C virus protease inhibitor boceprevir and ritonavir-boosted HIV-1 protease inhibitors atazanavir, darunavir, and lopinavir. *Clin Infect Dis*. 2013 Mar;56(5):718-26.

231. van Heeswijk RP, Beumont M, Kauffman RS, Garg V. Review of drug interactions with telaprevir and antiretrovirals. *Antivir Ther.* 2013;18(4):553-60.
232. Ministério da Saúde do Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas para Hepatite C e coinfeções, 2015.
233. European Association for the Study of the Liver (EASL). Recommendations on treatment of Hepatitis C, 2015.
234. American association for the study of liver diseases (AASLD. Recommendations for Testing, Managing and Treating Hepatitis C, 2014.
235. Dieterich D, Rockstroh JK, Orkin C, Gutierrez F, Klein MB, Reynes J, et al. Simeprevir (TMC435) with pegylated interferon/ribavirin in patients coinfectd with HCV genotype 1 and HIV-1: a phase 3 study. *Clin Infect Dis.* 2014 Dec 1;59(11):1579-87.
236. Ouwerkerk-Mahadevan S, Sekar V , Simion A, Peeters M, Beumont-Mauviel M. The pharmacokinetic interactions of the HCV protease inhibitor simeprevir (TMC435) with HIV antiretroviral agents in healthy Volunteers. *IDSA Oct 17-21 2012.*
237. German PGK, Pang PS, Stamm LM, Ray AS, Shen G, Buacharn M, Mathias A. Drug-Drug Interactions Between Anti-HCV Regimen Ledipasvir/Sofosbuvir and Antiretrovirals. The annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 2015;Abstract 82.
238. Molina JM, Orkin C, Iser DM, Zamora FX, Nelson M, Stephan C, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2015 Mar 21;385(9973):1098-106.
239. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med.* 2015 Aug 20;373(8):714-25.
240. Bifano M, Hwang C, Oosterhuis B, Hartstra J, Grasela D, Tiessen R, et al. Assessment of pharmacokinetic interactions of the HCV NS5A replication complex inhibitor daclatasvir with antiretroviral agents: ritonavir-boosted atazanavir, efavirenz and tenofovir. *Antivir Ther.* 2013;18(7):931-40.
241. Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med.* 2015 Aug 20;373(8):705-13.

242. Dieterich D, Nelson M, Soriano V, Arasteh K, Guardiola JM, Rockstroh JK, et al. Faldaprevir and pegylated interferon alpha-2a/ribavirin in individuals co-infected with hepatitis C virus genotype-1 and HIV. *AIDS*. 2015 Mar 13;29(5):571-81.
243. Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, Trinh R, Lalezari J, Wang C, et al. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial. *JAMA*. 2015 Mar 24-31;313(12):1223-31.

5. ARTIGO

(Elaborado segundo as normas de publicação da revista *The Journal of Infection in Developing Countries*)

ANTIRETROVIRAL THERAPY DOES NOT INFLUENCE THE RESPONSE TO CHRONIC HEPATITIS C THERAPY IN HIV-COINFECTED

Running title: Antiretroviral and chronic hepatitis C therapy in HIV- coinfectd

Luciana Brosina de Leon¹, Cristiane Valle Tovo^{1,2}, Dimas Alexandre Kliemann^{1,2}, Angelo Alves de Mattos¹, Alberi Adolfo Feltrin², Liliane Souto Pacheco², Paulo Roberto Lerias de Almeida ^{1,2}

1 Post-Graduate Program of Hepatology at Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre

2 Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC), Porto Alegre

Corresponding author:

Luciana Brosina de Leon

Rua Itaboraí, 802/508, CEP 90670-030. Porto Alegre / RS

Telefone: (55 51) 93160565

Email: leon.luciana@yahoo.com.br

Abstract

INTRODUCTION: Many patients coinfectd with the human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis C virus (HCV) are using highly active antiretroviral therapy (HAART) and HCV therapy with Peginterferon (PEG) e Ribavirina (RBV); because the use of DAA(direct-acting Antivirals) is not a reality in some countries. Know the impact of such medications in the sustained virological response (SVR) during HCV treatment is of great importance. This study aims to investigate whether the use of HAART is a predictor of SVR in HIV/HCV coinfectd patients. **METHODOLOGY:** This is a retrospective cohort study of 215 coinfectd HIV/HCV. The patients were treated with PEG e RBV between 2007 and 2013 and analyzed by intention-to-treat. Patients undergoing HCV retreatment and carriers of hepatitis B were excluded. The demographic data (gender, age), the mode of infection, the HCV genotype, HCV-RNA viral load, the degree of liver fibrosis, the HIV *status*, the PEG type were evaluated. One hundred eighty eight (87,4%) were using HAART. **RESULTS:** The SVR was achieved in 55 (29.3%) patients using HAART and in 09 (33.3%) patients in the group that did not use HAART ($p=0.86$). There was no difference in the SVR when assessing the different HAART medications and regimens using two NRTIs or when comparing the use of PI e NNRTIs (27.1% vs 31.5% ; $p=0.61$). **CONCLUSIONS:** The predictive factors for obtaining SVR were the low HCV viral load, non-1 genotype and the use of Peginterferon- $\alpha 2a$.

Keywords: HIV, HCV, Peginterferon, HAART, therapy

Introduction

Around 15 to 30% of patients with the human immunodeficiency virus (HIV) are also infected with the hepatitis C virus (HCV) ^[1,2]. The proportion is higher among intravenous drug users (IDU), reaching 85 to 90% of this population, while among people with high-risk sexual behavior can reach 10 to 14%^[3]. In Brazil, a study to assess the prevalence of hepatitis C in 343 HIV patients observed the occurrence of HIV/HCV coinfection in 38.2%, the IDU being the main exposure category (75.3%)^[4].

Chronic liver disease caused by HCV has become a major cause of morbidity and mortality in HIV-infected patients since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) in 1996^[5-7]. It has been reported that the progression of chronic hepatitis to cirrhosis, liver failure, and the development of hepatocellular carcinoma could be accelerated in coinfecting HIV/HCV patients ^[8-10], since HIV can adversely affect all stages of the natural history of HCV infection ^[11]. On the other hand, other authors have demonstrated that the progression of liver disease in HIV/HCV coinfecting patients takes place primarily when the HIV infection is inadequately managed^[12,13]. Confirming this hypothesis, Tovo *et al.* assessed 385 HIV/HCV coinfecting patients, and observed a similar fibrosis progression rate to that of HCV or HIV mono-infected patients ^[14].

The role of HCV in HIV infection in the HAART era is still controversial. Some authors claim that HCV is related to the progression of HIV disease in that it increases immune activation, with more apoptosis of CD4 lymphocytes ^[15,16]. However, other studies did not observe a worse HIV progression in coinfecting patients ^[17-22].

The treatment of chronic hepatitis C in HIV/HCV coinfecting patients has been evaluated in recent decades, given that the cure of hepatitis C improves survival in these patients ^[23]. It should be noted that the use of HAART is an independent factor for the reduction of HCV-related complications, including progression to cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and death ^[7].

Some studies did not show an influence from HAART use and different treatment regimens in the sustained virological response (SVR) of HIV/HCV coinfecting patients treated with Peginterferon (PEG) and Ribavirin (RBV) ^[24-27]. Others, however, found differences when medications were analyzed individually and in combination ^[18,31]. The present study aims to assess the influence of the use of HAART on the SVR of HIV/HCV coinfecting patients treated with PEG and RBV.

Methodology

This is a retrospective cohort study that evaluated the SVR in HIV/HCV coinfecting patients under therapy with PEG and RBV with regard to the use of HAART.

The patients were all over 18 years of age, treated with PEG and RBV between 2007 and 2013 through the public health system in two specialized clinics in southern Brazil; and were consecutively included in the study.

Patients undergoing HCV retreatment and carriers of hepatitis B (HBsAg positive) were excluded from this study.

The HIV diagnosis was carried out by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and confirmatory test (indirect immunofluorescence, immunoblot or western blot), as recommended by the Brazilian Public Health Protocols [32,33].

For the diagnosis of HCV, anti-HCV was performed through third-generation ELISA, followed by polymerase chain reaction (PCR) to confirm viremia.

The recommendation for hepatitis C treatment followed the standards established by the Brazilian Public Health Programs Control, with a recommended treatment for 48 or 72 weeks, depending on the type of response obtained at week 12 of treatment. Patients with any degree of liver fibrosis could receive the treatment according to the Brazilian Public Health Protocols [34,35].

The demographic data (gender, age), the mode of infection, the HCV genotype, the HCV viral load (HCV-RNA), the degree of liver fibrosis, the HIV *status* (CD4 and HIV-RNA count), the PEG type, and the HAART regimen used were evaluated.

All patients underwent HCV-RNA testing at the beginning of treatment, at week 12, at the end of treatment, and 24 weeks after the end of treatment in order to assess SVR.

Patients were analyzed by intention-to-treat. Patients considered non-responders were those who showed a decrease in HCV-RNA levels of less than 2 logs at week 12, no viral load below the under limit of detection at week 24 (for those who showed a decrease in HCV-RNA levels of more than 2 logs at week 12) or at the end of treatment, and those who abandoned or suspended treatment due to side effects. Relapsers were those with negative HCV-RNA at the end of treatment and positive HCV-RNA at week 24 after the end of treatment. The SVR was defined as undetectable HCV-RNA at 24 weeks after the completion of treatment. The HCV viral load was considered low when less than 600,000 UI/mL [36].

The degree of fibrosis was classified according to the METAVIR scoring system^[37] as absent (F0), portal fibrosis without septa (F1); portal fibrosis with rare septa (F2); numerous septa without cirrhosis (F3), and cirrhosis (F4). Patients with a diagnosis of cirrhosis established through clinical, laboratory, imaging or endoscopy methods and who did not undergo hepatic biopsy were considered as being F4.

The most frequently HAART regimens used in Brazil contain two analog reverse transcriptase inhibitor nucleoside (NRTI) and one protease inhibitor (PI) or two NRTI and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs).

For the statistical analysis, the medications were grouped according to their class, into PI (Atazanavir, Lopinavir/Ritonavir, Indinavir, Fosamprenavir, and Saquinavir) or NNRTIs (Nevirapine and Efavirenz). We analyzed the most frequently used regimens containing two NRTI, namely Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC); Tenofovir (TDF) + 3TC and Stavudine (d4T) + 3TC. Thereby, we intended to evaluate the difference between these most frequently used NRTI regimens. The other NRTI regimens were analyzed jointly due to their lower frequency of use.

The statistical analysis was performed using SPSS 18.0 (*Statistical Package for Social Science*), and categorical variables were expressed as absolute (n) and relative (%) frequencies. The mean and standard deviation were calculated for the numerical variables. The significance of the relationship between the categorical variables was obtained through Chi-square (χ^2) test or Fisher's exact test. For the comparison between the quantitative variables between the two categories we used Student's t-test for independent samples or the analysis of variance (ANOVA). Logistic regression analysis was used to adjust for confounders in assessing SVR-related factors. Variables with statistical significance in the univariate analysis were included in the logistic regression analysis. The significance level adopted was 0.05.

The study was submitted and approved by the local Ethics Committee.

Results

Two hundred fifteen coinfecting HIV/HCV patients were evaluated, 188 of which (87.4%) under HAART. Besides a more prevalent undetectable HIV-RNA in patients on HAART and higher CD4 cell-count in the group off HAART, no other significant differences between the groups were observed. The baseline characteristics of both groups are shown in Table 1.

The SVR was obtained in 55 (29.3%) individuals in the group of patients on HAART, and in 09 (33.3%) individuals in the group off HAART, with no significant statistical difference ($p=0.86$).

No difference was observed in the SVR when comparing the use of PI (26/96; 27.1%) and NNRTI (29/92; 31.5%) ($p=0.61$).

Among the NRTI group, the most used medication was 3TC (185/188; 98.4%), followed by TDF (87/188; 46.3%) and AZT (72/188; 38.3%). When assessing the most frequently used regimens, all containing two NRTIs, there was no significant difference (Figure 1).

Fourteen (6.5%) patients did not complete treatment; of these, 11 abandoned the treatment and three discontinued due to serious adverse events, all of them were taking AZT+3TC. In the abandoned group, 10 (90.9%) were on HAART ($p=0.99$).

As can be seen in Table 2, when evaluating SVR-related factors, an increased SVR in patients with genotypes 2 or 3 was shown in relation to those with genotype 1 (46.9% *versus* 26.1% ; $p= 0.03$). A low HCV viral load was also associated to a higher SVR rate (51.4% *versus* 25.1%; $p=0.01$). Moreover, the group of patients on PEG- α 2a showed a better response than the group on PEG- α 2b (37.3% *versus* 23.0%, respectively ($p=0.001$).

In the multivariate analysis, it was observed that patients with non-1 genotype showed a 2.3 higher chance of SVR. A lower HCV-RNA showed a 3.5 higher chance of achieving SVR when compared to patients with elevated HCV-RNA. Those who used PEG- α 2a had a 2.2 higher chance of SVR in relation to the group using PEG- α 2b (Table 3).

Discussion

As HIV and HCV share the same transmission routes, coinfection is common, with the possibility of a higher rate of progression to cirrhosis and liver dysfunction [9, 23, 38]. Many of these patients are being treated for HIV, thus making it very important to assess the effect of HAART on the SVR of patients undergoing treatment for hepatitis C.

The results of this study showed that the use of HAART did not influence the SVR (29.3% *versus* 33.3%, respectively). Vogel *et al* [24] obtained a SVR of 57% in the group using HAART, and 52% in the group off HAART ($p=0.708$). These elevated SVR

rates can be explained by the smaller proportion of genotype 1 patients (about 50%), while in the present study this genotype was represented by more than 80% of the patients.

A retrospective cohort study evaluated HIV/HCV coinfecting patients who underwent treatment for HCV, showing a SVR of 37% versus 44% on HAART and without HAART respectively, with no significant difference [31].

In the present study, there was no relation between SVR and the different regimens containing two NRTIs. Berenguer *et al* [31], when assessing the use of TDF and 3TC with other medications observed that the NRTI exerted little effect on SVR, except in regimens containing AZT, which presented a lower SVR probably because of the need to reduce the dose of RBV.

On the other hand, Pineda *et al* [34] showed, in a retrospective multicenter study with 310 patients, that the group not taking HAART or receiving a combination between TDF or d4T associated with 3TC and one PI or NNRTI showed higher SVR (44% in both) than those using other HAART regimens (29%).

The effect of medications on SVR, when evaluated individually, has also been a point of discussion, having been related by some studies to an adverse influence in SVR [25, 29]. However, such findings have not been confirmed by other authors [24,26,27,31,39]. In the present study, we also found no significant difference in SVR between patients who used PI or NNRTI, or even when NRTIs were individually evaluated.

It is known that the SVR in coinfecting patients is lower when compared to HCV-monoinfected individuals treated with PEG and RBV [40,42]. However, similar to what occurs with monoinfected individuals, this response varies according to some factors such as genotype, where cure rates vary from 20 to 73% for genotypes 2 and 3, while in individuals with genotypes 1 or 4 the rates vary between 14 and 45% [40,41,43-45]. In the study at hand, this difference among SVRs according to genotypes was also evidenced, with a SVR of 23.1% for genotype 1 and 46.9% for genotypes 2 and 3 ($p=0.03$), very similar to what was found by Ferreira *et al* (25.9% and 48.2% respectively) [46].

The low HCV viral load was also a predictive factor for higher SVR (51.4% versus 25.1%; $p=0.01$), corroborating the results found in other studies [47,48]. On the other hand, we found no association between the CD4 and HIV-RNA count and the SVR rate. This is a controversial finding in the literature, since some authors found no

relation between the CD4 cell-count [49,50] or the HIV-RNA count [31] and the SVR. However, Pineda *et al* [31] observed that the CD4 cell-count above 300 cell/mm³ was an independent factor of better SVR.

The type of PEG used was also a significant factor in the multivariate analysis, with a higher SVR being observed in the group using PEG-α2a when compared to PEG-α2b (37.3% *versus* 23.0% $p=0.001$), which was not demonstrated by other authors [28,45].

Due to its retrospective nature, this study has some limitations, such as the small number patients without using HAART, the lack of control over the treatment indication and monitoring of patient adherence, since monitoring was carried out by different attending physicians. Another limiting factor is the potential for the existence of unmeasured confounding variables, which are characteristic of retrospective studies. However, as this is an uncontrolled study, represents an important source of real-life information – unlike controlled studies, where there is usually a strict selection of participating patients.

In the new era of direct acting antivirals (DAA's), a main issue in HIV/HCV coinfecting patients will be drug-drug interaction, with fewer options of HAART regimens according to the DAA's used to treat HCV infection. So, one possible strategy for co-infected HIV/HCV could be a “test-and-treat” approach, with HCV infection treatment taking place before starting HAART, minimizing interaction between HAART and DAA's. In this hypothetical scenario, to know that absence of HAART will not diminished SRV is of great importance.

In conclusion, the SVR in HIV/HCV patients under therapy with PEG and RBV is low and independent of using HAART. The low HCV-RNA, non-1 genotype and the PEG-α2a are the only predictive factors of SVR.

References

- 1.Soriano V, Vispo E, Labarga P, Medrano J, Barreiro P (2010) Viral hepatitis and HIV co-infection. *Antiviral Res* 85:303-15.
- 2.Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajicic N (2002) Hepatitis C Virus prevalence among patients infected with Human Immunodeficiency Virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 34:831-7.

- 3.Sulkowski MS, Thomas DL (2003). Hepatitis C in the HIV-Infected Person. *Ann Intern Med* 138:197-207.
- 4.Tovo CV, Dos Santos DE, de Mattos AZ, de Almeida PR, de Mattos AA, Santos BR (2006) Ambulatorial prevalence of hepatitis B and C markers in patients with human immunodeficiency virus infection in a general hospital *Arq Gastroenterol* 43:73-6.
- 5.Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, Snyderman DR (2001) Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 32:492-7.
- 6.Salmon-Ceron D, Rosenthal E, Lewden C, Bouteloup V, May T, Burty C, Bonnet F, Costagliola D, Jouglu E, Semaille C, Morlat P, Cacoub P, Chêne G (2009) Emerging role of hepatocellular carcinoma among liver-related causes of deaths in HIV-infected patients: The French national Mortalite 2005 study. *J Hepatol* 50:736-45.
- 7.Konerman MA, Mehta SH, Sutcliffe CG, Vu T, Higgins Y, Torbenson MS, Moore RD, Thomas DL, Sulkowski MS (2014) Fibrosis progression in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting adults: prospective analysis of 435 liver biopsy pairs. *Hepatology* 59:767-75.
- 8.Martin-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M, Berenguer J, Mallolas J, Quereda C, Arizcorreta A, Gonzalez A, Rockstroh J, Asensi V, Miralles P, Laguno M, Moreno L, Girón JA, Vogel M, García-Samaniego J, Nuñez M, Romero M, Moreno S, de la Cruz JJ, Soriano V (2004) Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Clin Infect Dis* 38:128-33.
- 9.Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson MS, Higgins Y, Brinkley SC, de Oca RM, Moore RD, Afdhal NH, Thomas DL (2007) Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. *AIDS* 21:2209-16.
- 10.Rosenthal E, Poiree M, Pradier C, Perronne C, Salmon-Ceron D, Geffray L, Myers RP, Morlat P, Pialoux G, Pol S, Cacoub P (2003) Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study). *AIDS* 17:1803-9.
- 11.Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, Koziel MJ (2001) Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 33:562-9.

- 12.Kramer JR, Giordano TP, Soucek J, Richardson P, Hwang LY, El-Serag HB (2005) The effect of HIV coinfection on the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in U.S. veterans with hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 100:56-63.
- 13.Brau N, Salvatore M, Rios-Bedoya CF, Fernández-Carbia A, Paronetto F, Rodríguez-Orengo JF, Rodríguez-Torres M (2006) Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol* 44:47-55.
- 14.Tovo CV, de Mattos AA, de Souza AR, de Oliveira JRF, Almeida PRL, Galperim B (2007) Impact of human immunodeficiency virus infection in patients infected with the hepatitis C virus. *Liver Int* 27:40-6.
- 15.Klein MB, Lalonde RG, Suissa S (2003) The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV progression before and after highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 33:365-72.
- 16.Potter M, Oduyungbo A, Yang H, Saeed S, Klein MB(2010) Impact of hepatitis C viral replication on CD4+ T-lymphocyte progression in HIV-HCV coinfection before and after antiretroviral therapy. *AIDS* 24:1857-65.
- 17.Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL (2002) Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA* 288:199-206.
- 18.Bonacini M, Louie S, Bzowej N, Wohl AR (2004) Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort study. *AIDS* 18:2039-45.
- 19.Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A, Kirk O, Phillips A, Ledergerber B, Lundgren J (2005) Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 192:992-1002.
- 20.Rancinan C, Neau D, Saves M, Lawson-Ayayi S, Bonnet F, Mercié P, Dupon M, Couzigou P, Dabis F, Chêne G (2002). Is hepatitis C virus co-infection associated with survival in HIV-infected patients treated by combination antiretroviral therapy? *AIDS* 16:1357-62.
- 21.Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, Alzola CF, Furhrer J, McCabe RE, Wood KC, Holmberg SD (2003) Influence of coinfection with hepatitis C virus on morbidity and mortality due to human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 36:363-7.
- 22.Law WP, Duncombe CJ, Mahanontharit A, Boyd MA, Ruxrungtham K, Lange JM, Phanuphak P, Cooper DA, Dore GJ (2004) Impact of viral hepatitis co-infection on

response to antiretroviral therapy and HIV disease progression in the HIV-NAT cohort. *AIDS* 18:1169-77.

23.Limketkai BN, Mehta SH, Sutcliffe CG, Higgins YM, Torbenson MS, Brinkley SC, Moore RD, Thomas DL, Sulkowski MS (2012) Relationship of liver disease stage and antiviral therapy with liver-related events and death in adults coinfectd with HIV/HCV. *JAMA* 308:370-8.

24.Vogel M, Ahlenstiel G, Hintsche B, Fenske S, Trein A, Lutz T, Schürmann D, Stephan C, Khaykin P, Bickel M, Mayr C, Baumgarten A, Buggisch P, Klinker H, John C, Götz J, Staszewski S, Rockstroh JK (2010) The influence of HAART on the efficacy and safety of pegylated interferon and ribavirin therapy for the treatment of chronic HCV infection in HIV-positive Individuals. *Eur J Med Res* 15:102-11.

25.Vispo E, Barreiro P, Pineda JA, Mira JA, Maida I, Martín-Carbonero L, Rodríguez-Nóvoa S, Santos I, López-Cortes LF, Merino D, Rivero A, Soriano V (2008) Low response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C treated with abacavir. *Antivir Ther* 13:429-37.

26.Laufer N, Laguno M, Perez I, Cifuentes C, Murillas J, Vidal F, Bonet L, Veloso S, Gatell JM, Mallolas J (2008) Abacavir does not influence the rate of virological response in HIV-HCV-coinfected patients treated with pegylated interferon and weight-adjusted ribavirin. *Antivir Ther* 13:953-7.

27.Amorosa VK, Slim J, Mounzer K, Bruno C, Hoffman-Terry M, Dorey-Stein Z, Ferrara T, Kostman JR, Lo Re V 3rd (2010) The influence of abacavir and other antiretroviral agents on virological response to HCV therapy among antiretroviral-treated HIV-infected patients. *Antivir Ther* 15:91-9.

28.Berenguer J, von Wichmann MA, Quereda C, Miralles P, Mallolas J, López-Aldeguer J, Alvarez-Pellicer J, De Miguel J, Crespo M, Guardiola JM, Tellez MJ, Galindo MJ, Arponen S, Barquilla E, Bellón JM, González-García J (2011) Effect of accompanying antiretroviral drugs on virological response to pegylated interferon and ribavirin in patients co-infected with HIV and hepatitis C virus. *J Antimicrob Chemother* 66:2843-9.

29.Mira JA, Lopez-Cortes LF, Barreiro P, Tural C, Torres-Tortosa M, de Los Santos Gil I, Martín-Rico P, Ríos-Villegas MJ, Hernández-Burruezo JJ, Merino D, López-Ruz MA, Rivero A, Muñoz L, González-Serrano M, Collado A, Macías J, Viciano P, Soriano V, Pineda JA (2008) Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV/hepatitis C virus co-infected patients receiving abacavir plus lamivudine or

tenofovir plus either lamivudine or emtricitabine as nucleoside analogue backbone. *J Antimicrob Chemother* 62:1365-73.

30. Bani-Sadr F, Denoeud L, Morand P, Lunel-Fabiani F, Pol S, Cacoub P, Perronne C, Carrat F (2007) Early virologic failure in HIV-coinfected hepatitis C patients treated with the peginterferon-ribavirin combination: does abacavir play a role? *J Acquir Immune Defic Syndr* 45:123-5.

31. Pineda JA, Mira JA, Gil Ide L, Valera-Bestard B, Rivero A, Merino D, Girón-González JA, Ríos-Villegas MJ, González-Serrano M, Collado A, García-García JA, Carrillo-Gómez R, López-Cortés LF, Gómez-Mateos J (2007) Influence of concomitant antiretroviral therapy on the rate of sustained virological response to pegylated interferon plus ribavirin in hepatitis C virus/HIV-coinfected patients. *J Antimicrob Chemother* 60:1347-54.

32. Ministério da Saúde do Brasil. Recomendações para terapia antiretroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV. Ministério da Saúde (2007).

33. Ministério da Saúde do Brasil. Fluxograma Mínimo para o Diagnóstico Laboratorial da Infecção pelo HIV em indivíduos com idade acima de 18 meses. Ministério da Saúde (2009).

34. Ministério da Saúde do Brasil. Protocolo e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C. Portaria 34 de 28/09/2007. Ministério da Saúde (2007).

35. Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C. Portaria 13/07/2011. Ministério da Saúde (2011).

36. Corchado S, Lopez-Cortes LF, Rivero-Juarez A, Torres-Cornejo A, Rivero A, Márquez-Coello M, Girón-González JA (2014) Liver fibrosis, host genetic and hepatitis C virus related parameters as predictive factors of response to therapy against hepatitis C virus in HIV/HCV coinfecting patients. *PLoS One* 14;9:e101760.

37. Bedossa P, Poynard T (1996). An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 24:289-93.

38. Kirk GD, Mehta SH, Astemborski J, Galai N, Washington J, Higgins Y, Balagopal A, Thomas DL (2013) HIV, age, and the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 158:658-66.

39. Nunez M, Ocampo A, Aguirrebengoa K, Cervantes M, Pascual A, Echeverria S, Asensi V, Barreiro P, Garcia-Samaniego J, Soriano V (2008) Incidence of anaemia

and impact on sustained virological response in HIV/HCV-coinfected patients treated with pegylated interferon plus ribavirin. *J Viral Hepat* 15:363-9.

40. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, Morand P, Goujard C, Pialoux G, Piroth L, Salmon-Céron D, Degott C, Cacoub P, Perronne C (2004) Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 292:2839-48.

41. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-García J, Lazzarin A, Carosi G, Sasadeusz J, Katlama C, Montaner J, Sette H Jr, Pásse S, De Pamphilis J, Duff F, Schrenk UM, Dieterich DT (2004) Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 351:438-50.

42. Gluud LL, Marchesini E, Lorio A (2009) Peginterferon plus ribavirin for chronic hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus. *Am J Gastroenterol* 104:2335-41.

43. Nunez M, Miralles C, Berdun MA, Losada E, Aguirrebengoa K, Ocampo A, Arazo P, Cervantes M, de Los Santos I, San Joaquín I, Echeverría S, Galindo MJ, Asensi V, Barreiro P, Sola J, Hernandez-Burruezo JJ, Guardiola JM, Romero M, García-Samaniego J, Soriano V (2007) Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res Hum Retroviruses* 23:972-82.

44. Shire NJ, Welge JA, Sherman KE (2007) Response rates to pegylated interferon and ribavirin in HCV/HIV coinfection: a research synthesis. *J Viral Hepat* 14:239-48

45. Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, Veloso S, Larrousse M, Payeras A, Bonet L, Vidal F, Milinkovic A, Bassa A, Villalonga C, Pérez I, Tural C, Martínez-Rebollar M, Calvo M, Blanco JL, Martínez E, Sánchez-Tapias JM, Gatell JM, Mallolas J (2009) Randomized trial comparing pegylated interferon alpha-2b versus pegylated interferon alpha-2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology* 49:22-31.

46. Ferreira PR, da Silva MH, Brandao-Melo CE, Rezende RE, Gonzalez M, Reuter T, Urbacz JD, Gianini RJ, Martinelli A, Mendes-Correa MC (2015). The clinical effectiveness of pegylated interferon and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients in Brazil: a multicentric study. *Braz J Infect Dis* 19:15-22.

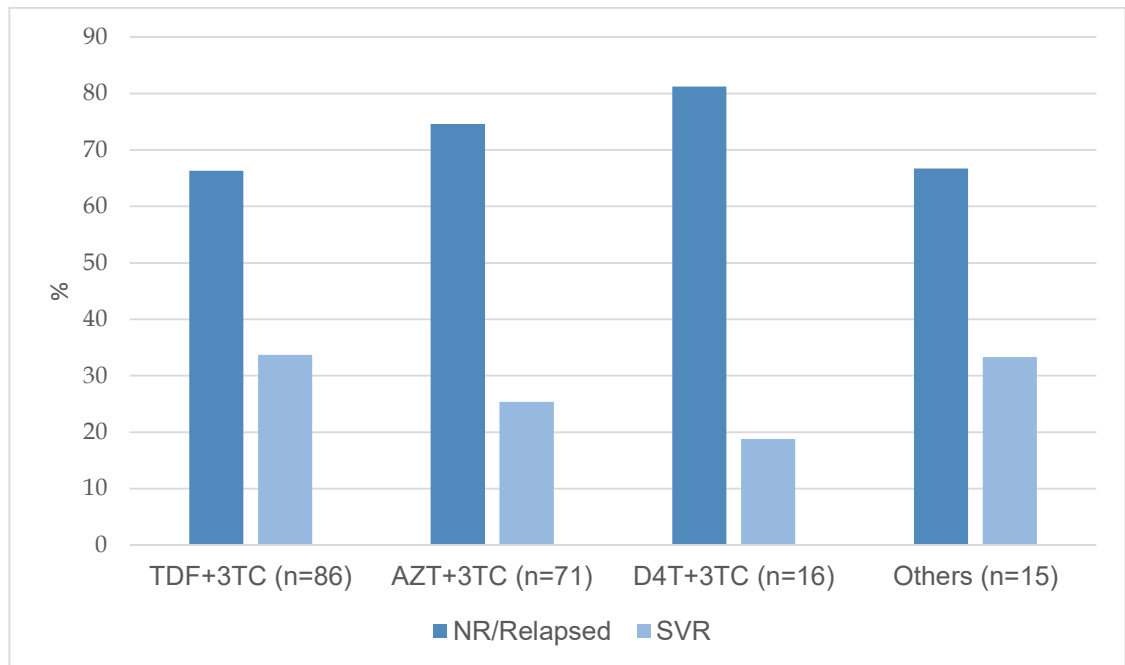
47. Fishbein DA, Lo Y, Netski D, Thomas DL, Klein RS (2006) Predictors of hepatitis C virus RNA levels in a prospective cohort study of drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr* 41:471-6.
48. de Almeida PRL, de Mattos AA, Tovo CV (2010) Sustained virological response according to the type of early virological response in HCV and HCV/HIV. *Ann Hepatol* 9:150-5.
49. Barcaui HS, Tavares GC, May SB, Brandão-Mello CE, Amendola Pires MM, Barroso PF (2013) Low rates of sustained virologic response with peginterferon plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS One* 8:e67734.
50. Perez-Olmeda M, Nunez M, Romero M, Gonzalez J, Castro A, Arribas JR, Pedreira J, Barreiro P, García-Samaniego J, Martín-Carbonero L, Jiménez-Nácher I, Soriano V (2003) Pegylated IFN- α 2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 17:1023-8.

Table 1. Baseline characteristics of patients according to the use of HAART

	With HAART (n= 188)	Without HAART (n= 27)	<i>p</i>
Age; years (mean $\pm$ SD) (n = 215)	44.0 $\pm$ 8.9	42.0 $\pm$ 9.1	0.28
Gender; n (%) (n=215)			
Men	136(72.3)	24 (88.9)	0.11
Women	52 (27.7)	03 (11.1)	
Mode of infection; n (%) (n=107)			
IDU	40 (43.5)	08 (53.3)	0.77
Transfusion	14 (15.2)	02 (13.3)	
Other or Unknown	38 (41.3)	05 (33.3)	
HCV-genotype; n (%) (n=212)			
1	156 (84.3)	24 (88.9)	0.77
2 e 3	29 (15.7)	03 (11.1)	
HCV-RNA; UI/mL (n=214)			
<600.000	32 (17.1)	03 (11.1)	0.58
$\geq$ 600.000	155 (82.9)	24 (88.9)	
Fibrosis; n (%)			
0 - 1	44 (23.4)	09 (33.3)	0.49
2	60 (31.9)	07 (25.9)	
3 - 4	64 (34.0)	10 (37.0)	
Not assessed	20 (10.6)	01 (3.7)	
CD4; cells/mm ³ (n=181)			
<350	38 (23.2)	01 (5.9)	0.04
351-500	52 (31.7)	03 (17.6)	
>500	74 (45.1)	13 (76.5)	
HIV-RNA; copies/mL (n= 177)			
$\leq$ 50	140 (87.5)	02 (11.8)	< 0.01
>50	20 (12.5)	15 (88.2)	
Peginterferon; n (%) (n=215)			
α 2a	91 (48.4)	11 (40.7)	0.59
α 2b	97 (51.6)	16 (59.3)	

IDU: intravenous drug users

Figure 1. Rate of SVR in patients with a three-drug regimen including a PI or a NNRTI according to the NRTI backbone.



$p=0.61$

NR: Non-responders; SVR: Sustained virological response

TDF: Tenofovir; AZT: Zidovudine; 3TC: Lamivudine; d4T: Stavudine

Table 2. SVR according to different variables in univariate analysis

	NR	Relapser	SVR	<i>p</i>
Age, years; (mean $\pm$ SD) (n=215)	44.8 $\pm$ 8.5	42.1 $\pm$ 7.5	42.2 $\pm$ 9.9	0.11
Gender; n (%) (n=215)				
Men	100 (62.5)	14 (8.8)	46 (28.7)	0.52
Women	30 (54.5)	07 (12.7)	18 (32.7)	
Mode of Infection; n (%) (n=107)				
IDU	11 (68.8)	02(12.5)	03 (18.8)	0.63
Transfusion	32 (66.7)	04 (8.3)	12 (25.0)	
Other or Unknown	31 (72.1)	01 (2.3)	11 (25.6)	
HCV- Genotype; n (%) (n=212)				
1	116 (64.4)	17 (9.4)	47(26.1)	0.03
2 e 3	13 (40.6)	04 (12.5)	15(46.9)	
HCV-RNA (UI/mL) (n=214)				
<600.000	16 (45.7)	01 (2.9)	18 (51.4)	0.01
$\geq$ 600.000	114 (63.7)	20 (11.2)	45 (25.1)	
Fibrosis; n (%)				
0-1	26 (49.1)	08 (15.1)	19 (35.8)	0.38
2	42 (62.7)	07 (10.4)	18 (26.9)	
3-4	50 (67.6)	05 (6.8)	19 (25.7)	
Not assessed	12 (57.1)	01 (4.8)	08 (38.1)	
CD4; cells/mm ³ (n=181)				
<350	26(66.7)	01 (2.6)	12 (30.8)	0.15
351-500	36 (65.5)	07 (12.7)	12 (21.8)	
>500	45 (51.7)	10 (11.5)	32 (36.8)	
HIV-RNA; n (%) (n=177)				
$\leq$ 50 copies/mL	84 (59.2)	15 (10.6)	43 (30.3)	0.98
>50 copies/mL	20 (57.1)	04 (11.4)	11 (31.4)	
Peginterferon; n(%) (n=215)				
α 2a	49 (48.0)	15 (14.7)	38 (37.3)	0.001
α 2b	81 (71.7)	06 (5.3)	26 (23.0)	

NR: non-responders; SVR: Sustained Virological Response

IDU: intravenous drug users

Table 3. Multivariate analysis of factors associated with SVR

	OR adjusted	95% IC	<i>p</i>
Genotype			
1	2.3	(1.0 – 5.3)	0.04
2 e 3			
HCV-RNA (UI/mL)			
<600.000	3.5	(1.6 – 7.6)	0.01
≥600.000			
Peginterferon			
α2a	2.2	(1.2 – 4.2)	0.01
α2b			
OR: <i>Odds ratio</i> ; IC: confidence interval			

5. CONCLUSÃO

Neste estudo avaliamos a influência da HAART na RVS em pacientes coinfectados com HIV/HCV através de uma coorte retrospectiva. Foram analisados 215 pacientes, 87,4% dos quais estavam em uso de HAART, e não foi observada diferença na RVS entre os pacientes em uso ou não de HAART.

Quando foi avaliada a RVS entre os pacientes usando IP ou ITRNN foi observada diferença. Os esquemas mais frequentemente utilizados de HAART contendo dois ITRNs foram analisados, também sem influência na RVS.

Os fatores preditivos de RVS foram avaliados sendo que o genótipo 2 e 3, a baixa carga viral do HCV e os pacientes em uso de PEG α 2a apresentaram melhor RVS, inclusive na análise multivariada.

O tratamento da Hepatite C está apresentando grandes mudanças, com o advento de novos medicamentos antivirais de ação direta mais eficazes e com menos efeitos colaterais para estes pacientes. Os pacientes coinfectados HIV/HCV fazem parte de uma população especial devido a interações medicamentosas com o tratamento antirretroviral do HIV. Porém, este cenário ainda não é uma realidade em alguns países em desenvolvimento e muitos pacientes ainda realizam o tratamento com terapia dupla com Peginterferon e Ribavirina, ou em combinação com os novos DAAs sendo relevante a avaliação da influência da HAART, que atualmente é iniciada mais precocemente.