

Tratamento da Hepatite Crónica C em doentes infectados pelo VHC e co- -infectados pelo VHC e VIH

José Miguel Bravo Pinheiro Braga

Tese de Mestrado – Artigo de Investigação Médica

Orientador: Professor Dr. Rui Sarmento e Castro

Mestrado Integrado em Medicina – 6º Ano

Ano lectivo 2009/2010

ICBAS – Largo Prof. Abel Salazar, 2, 4099-003 Porto

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Resumo

Introdução:

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) tem elevada prevalência e é causa de grande morbidade e mortalidade, especialmente quando associada ao vírus da imunodeficiência humana (VIH). A co-infecção influencia negativamente a história natural da doença e terapêutica.

Objectivos:

Identificar as características dos doentes com capacidade de prever a resposta à terapêutica e avaliar a influência dos resultados das semanas 4 e 12 na eficácia do tratamento, identificando assim os doentes que mais beneficiam com o tratamento.

Metodologia:

Foi feita uma revisão dos dados clínicos dos doentes com Hepatite crónica C, tratados no Hospital de Joaquim Urbano, entre 2004 e 2008. Os doentes foram divididos em dois grupos de acordo com a presença ou ausência de co-infecção pelo VIH: Grupo A – Doentes infectados com o VHC e Grupo B – Doentes co-infectados com o VHC e VIH. Foram comparadas várias características para verificar a sua influência no resultado do tratamento e as respostas à 4ª e 12ª semana.

Resultados:

O grupo 1 obteve uma taxa de Resposta Viroológica Sustentada (RVS) (níveis indetectáveis de ácido ribonucleico do VHC [ARN-VHC] sérico 6 meses após o fim da terapêutica) superior ao grupo 2 (67,5% vs. 29%; $p < 0,001$). Níveis mais elevados de alanina aminotransferase (ALT), infecção por VHC do genótipo 3 e uma carga vírica inicial menor que 400.000 UI/mL foram os factores associados a melhor resposta à terapêutica. A avaliação à 4ª e 12ª semana revelaram um valor preditivo positivo de 80,3% e um valor preditivo negativo de 90,0%, respectivamente.

Conclusões:

Poderá ser vantajosa uma maior selecção dos doentes, devido ao alto custo e efeitos laterais da terapêutica actual, bem como a rápida identificação daqueles que não irão atingir uma RVS. A grande discrepância de resultados entre os dois grupos requer uma melhor estratégia de tratamento nos doentes co-infectados.

Palavras-Chave:

VHC; VIH; Co-infecção; Resposta virológica sustentada; carga vírica

Introdução

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) tem elevada prevalência a nível mundial, com uma estimativa de cerca de 170 milhões de pessoas infectadas. A progressão de infecção aguda para doença crónica ocorre na maioria dos doentes (entre 74 a 86%) e esta infecção é a indicação mais frequente para transplante hepático nos Estados Unidos.¹

A transmissão do vírus ocorre maioritariamente por via endovenosa, sobretudo em toxicod dependentes, razão pela qual está intimamente ligada à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).² As transfusões já tiveram uma grande importância na transmissão, mas, actualmente, devido à instituição de medidas de rastreio dos doadores e produtos sanguíneos, o risco de infecção por este meio é negligenciável. Outras vias possíveis são a sexual e materno-fetal e, também estas, poderão ocorrer mais frequentemente em co-infectados pelo VIH com altos níveis de viremia.^{1,2,3} A co-infecção destes dois vírus é frequente, afectando cerca de 5 a 10% de doentes com VHC e 25% dos doentes com VIH.⁴

A co-infecção pelo VIH afecta negativamente o curso natural da infecção por VHC. Os co-infectados têm uma maior taxa de cronicidade após infecção aguda, níveis mais elevados de ácido ribonucleico do VHC (ARN-VHC), progressão da doença hepática mais rápida e maior incidência de cirrose e carcinoma hepatocelular.^{4,5}

O tratamento *standard* da hepatite C consiste na combinação de interferão peguilado α (PEG-IFN α) com ribavirina durante 24 ou 48 semanas, conforme o genótipo do VHC. Esta combinação produz respostas virológicas sustentadas (RVS), isto é, negatificação do ARN-VHC 6 meses após o término da terapêutica, em 54 a 63% dos doentes mono-infectados pelo VHC.^{6,7,8} Os doentes que atingem RVS têm um prognóstico excelente, com respostas duradouras e recidivas muito raras.⁹ Nos doentes co-infectados é usada a mesma combinação de fármacos, tendo especial atenção aos efeitos adversos em doentes que estejam simultaneamente a receber terapêutica anti-retroviral (pela hepatotoxicidade e interacção com a ribavirina).^{2,3} A taxa de RVS nos doentes co-infectados é menor que nos mono-infectados (entre 27 e 40%), reflectindo uma menor eficácia da terapêutica neste grupo.^{10,11,12}

A avaliação dos níveis de ARN-VHC às 4 e às 12 semanas do tratamento é útil para prever a probabilidade de obter uma RVS. A obtenção de uma resposta virológica rápida [RVR] (negatificação do ARN-VHC às 4 semanas) é uma importante indicação do sucesso da terapêutica e prediz uma RVS numa alta percentagem dos casos (cerca de 90%).¹³ Já o insucesso de obter uma

descida de 2 \log_{10} do ARN-VHC às 12 semanas é um indicador, também com elevada probabilidade, que uma RVS não irá ser alcançada.^{3,7}

O objectivo deste trabalho é comparar a taxa de RVS em doentes mono e co-infectados, avaliar o impacto da taxa de resposta virológica às 4 e 12 semanas e ainda avaliar as diferentes características entre os dois grupos que possam predizer os resultados da terapêutica.

Materiais e Métodos

Seleccção de pacientes e dados clínicos

Este trabalho consistiu num estudo retrospectivo, baseado na revisão da informação clínica dos doentes com Hepatite crónica C, tratados no Hospital de Joaquim Urbano (HJU) no período de 2004 a 2008. Foram incluídos no estudo doentes tratados, quer com PEG-IFN α 2a, quer com PEG-IFN α 2b, juntamente com a ribavirina. As indicações para iniciar o tratamento dos doentes foram: idade entre os 18 e os 60 anos, ARN-VHC e anticorpos anti-VHC positivos e Fibrose ≥ 1 na escala de Ishak. As contra-indicações para iniciar a terapêutica incluíram: gravidez, história de doença psiquiátrica ou cardiovascular, doenças da tiróide, consumo actual de drogas ou álcool, <70.000 plaquetas ou anemia.

Os doentes foram divididos em 2 grupos de acordo com a presença ou ausência de co-infecção pelo VIH: Grupo A – Doentes infectados com o VHC e Grupo B – Doentes co-infectados com o VHC e VIH.

Avaliação da eficácia

Foram definidos RVR como a negatificação do ARN-VHC, às 4 semanas; RVP (resposta virológica precoce) como a negatificação de ARN-VHC ou uma descida de 2-log em relação ao valor inicial, às 12 semanas; e RVS como a negatificação de ARN-VHC sérico 6 meses após a paragem da terapêutica. Os doentes que abandonaram o tratamento por qualquer razão foram considerados não respondedores.

A carga vírica foi avaliada à 4^a, 12^a, 24^a e 48^a semanas e seis meses após o fim da terapêutica. Esta avaliação foi efectuada através de um ensaio bDNA cujo limite inferior de detecção é de 615 UI/mL.

Análise Estatística

O resultado do tratamento foi avaliado pela taxa de RVS. Foram, também, comparados vários parâmetros para verificar a sua influência na taxa de RVS: idade, sexo, valores de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e ARN-VHC no início do tratamento e genótipo do VHC.

As associações entre variáveis discretas foram avaliadas pelo teste do Qui-quadrado e teste exacto de Fisher e para as variáveis contínuas foi usado o teste T de Student. Para todos os valores observados foi adoptado 5% como limite de significância estatística ($p < 0,05$). Todos os valores de p foram avaliados bilateralmente.

Resultados

Características da amostra

A amostra consistiu em 114 doentes, dos quais 83 estavam infectados com o VHC e 31 estavam co-infectados com o VHC e VIH. A média de idades dos doentes tratados foi de 39 anos, com um mínimo de 24 e máximo de 64 anos. A grande maioria era do sexo masculino. (Tabela I). Não houve doentes infectados com o genótipo 2 do VHC na amostra.

Características	Total	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Idade	39 ± 7,1	39,5 ± 7,4	37,7 ± 6,0	0,222
Sexo:				0,696
Masculino	91 (79,8%)	67 (80,7%)	24 (77,4%)	
Feminino	23 (20,2%)	16 (19,3%)	7 (22,6%)	
AST	64,5 ± 50,1	54,3 ± 34,7	92,0 ± 71,6	0,009
ALT	107,8 ± 78,3	100,3 ± 65,2	128,0 ± 104,7	0,098
ARN-VHC	943.026 ± 1.294.780	667.878 ± 872.389	1.660.400 ± 1.855.070	0,011
Genótipo VHC:				0,356
1	72 (63,2%)	52 (62,7%)	20 (64,5%)	
3	30 (26,3%)	24 (28,9%)	6 (19,4%)	
4	12 (10,5%)	7 (8,4%)	5 (16,1%)	

Tabela I. Características da amostra (média ± desvio padrão ou percentagem); AST – aspartato aminotransferase; ALT – alanina aminotransferase; VHC – vírus da hepatite C; ARN-VHC – ácido ribonucleico do VHC.

Resposta virológica sustentada

No final do período de *follow-up*, os doentes do grupo A obtiveram uma taxa de RVS significativamente superior à dos doentes do grupo B (67,5% vs. 29%; Odds Ratio 5,07, IC [2,06; 12,49]; $p < 0,001$).

As taxas de RVS variaram de acordo com o genótipo do VHC. Sendo que, para os doentes com genótipo 1 as RVS foram 61,5 vs. 15% ($p < 0,001$), para o genótipo 3 as RVS foram 83,3 vs. 83,3% ($p=1,00$) e para o genótipo 4 as RVS foram 57,1 vs. 20% ($p=0,293$) para os grupos A e B, respectivamente.

Características que predizem o prognóstico

A presença de um genótipo favorável (genótipo 3) do VHC, níveis mais elevados de ALT e valores de viremia do VHC abaixo de 400.000 UI/mL associaram-se a uma taxa de RVS significativamente mais elevada. No entanto ao comparar estas duas variáveis dentro de cada grupo, verifica-se que os níveis de ALT do grupo B não tiveram correlação estatística com a RVS ($p = 0,99$), bem como os valores de ARN-VHC em ambos os grupos. Nesta amostra, a idade, o sexo e os níveis de AST no início do tratamento não tiveram influência no resultado final da terapêutica. (Tabela II)

Parâmetros	RVS	Não RVS	Valor de p
Idade	38,95 ± 7,0	39,00 ± 7,2	0,973
Sexo feminino	18,5%	22,4%	0,599
AST	68,06 ± 58,0	59,83 ± 37,5	0,394
ALT	121,54 ± 88,4	89,69 ± 58,8	0,025
ARN-VHC < 400.000	69,8%	30,2%	0,006
Genótipo favorável	38,5%	10,2%	0,001

Tabela II. Análise da influência na RVS (média ± desvio padrão ou percentagem); AST – aspartato aminotransferase; ALT – alanina aminotransferase; ARN-VHC – ácido ribonucleico do vírus da hepatite C.

Resposta virológica rápida

80,3 % dos doentes que tiveram uma RVR (níveis indetectáveis de ARN-VHC às 4 semanas de tratamento) alcançaram uma RVS (valor preditivo positivo [VPP] de 80,3%), enquanto que dos que não obtiveram uma RVR às 4 semanas só 25% obtiveram uma RVS no final do tratamento ($p < 0,001$) (ver Figura 1). Dentro do grupo A, o VPP foi de 82,8% ($p < 0,001$). Em relação ao grupo B, o VPP foi apenas de 62,5%, mas estatisticamente significativo ($p = 0,022$).

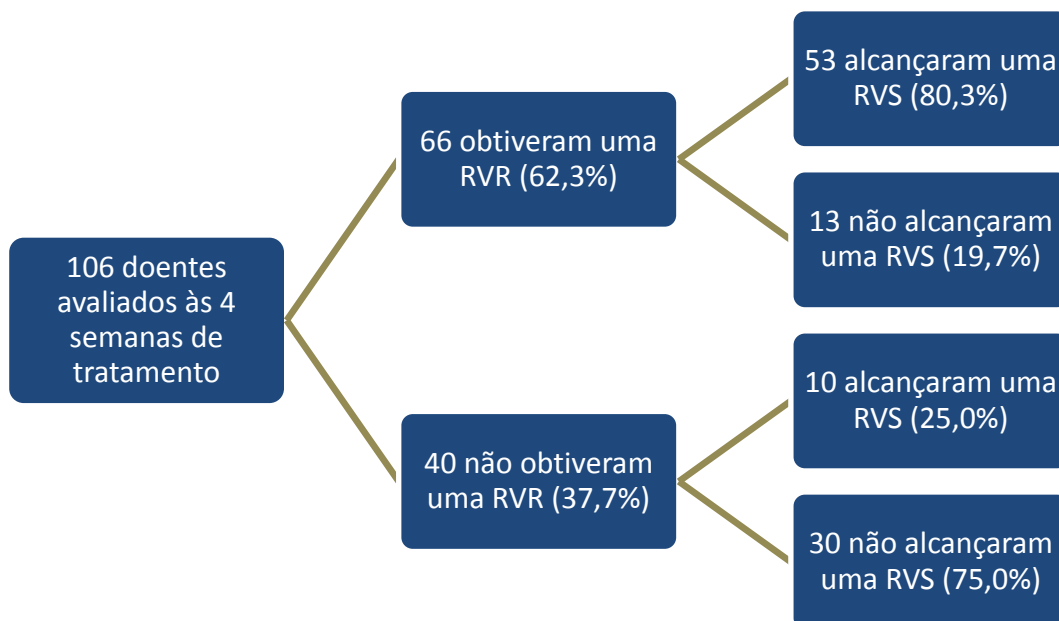


Figura 1. Valor Preditivo da Resposta Viroológica Rápida (RVR); RVS – Resposta Viroológica Sustentada.

Resposta virológica inicial

Na análise da carga vírica às 12 semanas de tratamento, 90,0% dos doentes que não tiveram uma RVP, não alcançaram uma RVS no final do tratamento (valor preditivo negativo [VPN] de 90,0%). Destes doentes, 8 (40%) suspenderam a terapêutica, precisamente por não terem atingido esse objectivo às 12 semanas. Dos que obtiveram uma RVP, 32,1% não atingiram uma RVS ($p < 0,001$) (Figura 2). O VPN nos grupos em estudo foi de 87,5% ($p = 0,001$) para o grupo A e de 91,7% ($p = 0,088$) para os grupos B, apesar de neste último não haver significado estatístico.

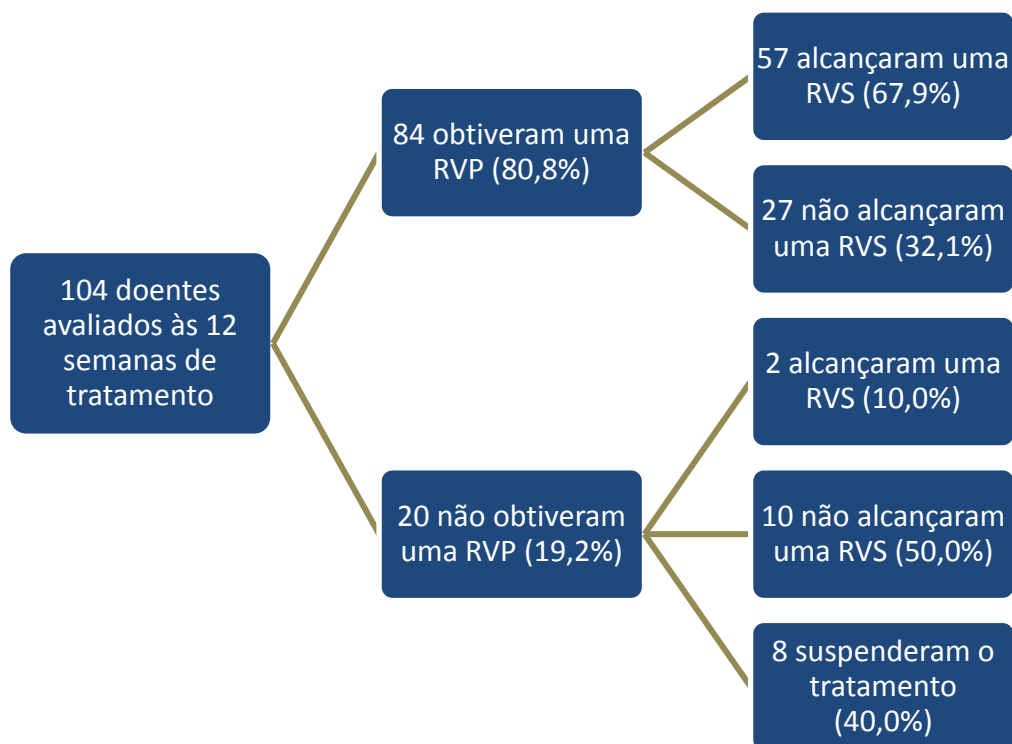


Figura 2. Valor Preditivo da Resposta Viroológica Precoce (RVP); RVS – Resposta Viroológica Sustentada.

Discussão

Neste estudo retrospectivo pretendia-se identificar os parâmetros clínicos e laboratoriais que influenciam os resultados da terapêutica e o valor preditivo das RVR e RVP.

Os doentes infectados pelo VHC tiveram uma taxa de RVS significativamente superior à dos doentes co-infectados pelo VIH. A taxa de RVS no grupo A foi ligeiramente superior às taxas de estudos multinacionais randomizados de fase 3, cujas taxas de RVS variavam entre 54 a 63%.^{6,7,8} Nesta amostra, a percentagem de doentes com genótipos do VHC favoráveis foi menor que nesses estudos (28,9% vs. 32 a 38%, respectivamente), facto que realça o bom resultado terapêutico dos doentes mono-infectados no HJU. Comparando com os estudos publicados, a taxa de RVS do grupo A neste estudo foi mais elevada nos doentes infectados com o genótipo 1 do VHC, que obtiveram uma taxa de 61,5% (taxas descritas nos estudos internacionais 29-52%), ou com o genótipo 3 cuja RVS foi 83,3% (vs. 62-80% na literatura).^{6,7,8}

A taxa de RVS dos doentes co-infectados (29%) está de acordo com os resultados publicados na literatura (27-44%). Também consistente com as publicações internacionais é a disparidade de resultados entre os diferentes genótipos nos doentes co-infectados. Enquanto nos genótipos com prognóstico favorável (2 e 3) as taxas de RVS se aproximam das taxas dos doentes mono-infectados (44-73%), no genótipo 1 estas descem para cerca de 14-38% nos grandes ensaios randomizados.^{10,11,12,14} Neste trabalho, os resultados obtidos para os doentes co-infectados não diferem dos anteriores, à excepção dos doentes infectados com VHC do genótipo 3 que apresentam um resultado semelhante aos do grupo A, possivelmente devido ao seu reduzido número nesta amostra.

Na amostra estudada, o genótipo 3 do VHC foi um factor associado com uma maior taxa de RVS nos dois grupos estudados. Este facto não é inesperado, já que, juntamente com o genótipo 2, são considerados os de melhor prognóstico e há evidência de que, quando associados a uma RVR, o tratamento poderá ter uma duração mais curta (12 semanas) nos doentes mono-infectados.¹⁵ Baixos níveis de viremia (menores que 400.000-800.000 UI/mL) estão também descritos na literatura como um factor associado a melhores resultados terapêuticos.^{12,14} A ausência de um resultado estatisticamente significativo na análise individual de cada grupo é, muito provavelmente, consequência do tamanho relativamente pequeno da amostra. Maiores valores séricos de ALT no início do tratamento associaram-se a maior probabilidade de RVS. A influência dos valores mais elevados de ALT no aumento da taxa de RVS está descrita na literatura.^{16,17} Este achado não é surpreendente, embora alguns estudos tenham sugerido uma relação entre os

valores de ALT e uma maior agressividade da doença hepática, com maior grau de fibrose¹⁸, e esta, por sua vez, estar associada a uma pior resposta à terapêutica.¹⁹

A carga viral do VHC é constantemente verificada ao longo do tratamento. A sua negatificação precoce à quarta semana de tratamento é uma forte indicação do sucesso terapêutico e de obtenção de RVS. O VPP alcançado nesta amostra foi de 82,8% para o grupo A. Este valor é ligeiramente inferior a outros estudos que comprovam a utilidade da aplicação clínica da RVR (86,7-96%).^{20,21} Também nos doentes co-infectados com o VIH, a RVR tem grande utilidade e um VPP alto (83-97%)^{22,23}, embora neste trabalho tenha sido inferior, possivelmente devido ao reduzido número de doentes que alcançou uma RVR no grupo B (8 doentes).

Às 12 semanas de tratamento é avaliado se o doente teve uma RVP, já que, quando esta não é alcançada, há uma grande probabilidade de fracasso da terapêutica (VPN de cerca de 97 a 100%).^{7,10,12} Neste estudo, apesar do VPN ser elevado (90%), este valor poderá não corresponder ao real valor devido à decisão médica de interromper a terapêutica aos doentes que não obtiveram uma RVP, prevendo uma provável falha da terapêutica. Este facto impossibilita saber se o doente iria, ou não, alcançar uma RVS, podendo o VPN ser menor. Assim, a RVP, embora tendo um VPN elevado, é inferior ao publicado na literatura, significando que alguns destes doentes poderão ainda ter uma RVS apesar de não terem uma RVP às 12 semanas.

Embora com uma boa eficácia terapêutica, o tratamento “standard” da hepatite C crónica, com PEG-IFN α e ribavirina, é falível numa percentagem importante de doentes, especialmente os co-infectados com VIH. Devido ao uso global da terapêutica HAART para o VIH, a incidência de muitas infecções oportunistas e da mortalidade deste grupo diminuiu, tendo a doença hepática (particularmente a hepatite C crónica) emergido como um dos grandes problemas da infecção por VIH. Vários factores parecem contribuir para a diminuição da resposta nos co-infectados, entre eles a maior carga vírica de VHC (verificada também neste trabalho) e defeitos, não só quantitativos, mas também qualitativos na resposta imunológica, já que os resultados são semelhantes em coortes com contagens de células CD4+ relativamente elevadas.¹⁰ Nestes doentes também é importante ter em atenção a interacção dos fármacos utilizados para tratar ambas as infecções e a hepatotoxicidade dos anti-retrovirais (não avaliados neste trabalho).

As principais limitações deste estudo foram o número relativamente reduzido (114) de doentes, que diminuiu a capacidade de detectar diferenças entre os 2 grupos, e o facto de ser um estudo retrospectivo, que poderá ter levado a um viés de selecção e à dificuldade de interpretação do VPN da RVP (já mencionado acima).

Assim, conclui-se que, devido ao elevado custo e efeitos laterais desta terapêutica, é importante identificar os doentes que terão mais benefício e os não respondedores o mais cedo possível. Para isso, é vantajoso fazer a selecção dos doentes através das suas características iniciais (como o genótipo do VHC, níveis de viremia e de ALT) e fazer um seguimento da carga vírica dos doentes durante o tratamento, com aplicação correcta dos conceitos de RVR e RVP. Para os doentes com várias características clínicas e laboratoriais desfavoráveis ou que apresentam recidivas da doença, novas estratégias terapêuticas são aguardadas. Estas poderão vir a consistir em novos fármacos, actualmente em estudo, dirigidos a alvos moleculares do VHC, como é o caso dos fármacos Telaprevir,²⁴ Boceprevir²⁵ e Albinterferon α -2b.²⁶ Outra estratégia é a implementação de outros marcadores de resposta à terapêutica para melhorar a selecção dos doentes, como a resistência à insulina²⁷, os níveis de alfa fetoproteína²⁸ e a presença de polimorfismos no cromossoma 19, na região do gene IL28B que codifica o interferão- λ -3 (associado não só a melhor resposta ao tratamento, mas também a maior *clearance* natural à infecção).²⁹

Referências

1. Lauer, G. et al. (2001) Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med*, Vol. 345, No. 1.
2. Wong W, Terrault N. (2005) Update on chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3:507.
3. Areias, J. coord. (2006) *Tratado de Hepatologia*, Permanyer.
4. Thimme R et al. (2005) Hepatitis B or hepatitis C and human immunodeficiency virus infection. *J Hepatol* 42:S37.
5. Graham, C et al. (2006) Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001;33:562–569.
6. Manns, M et al. (2001) Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 358: 958-965.
7. Fried, M et al. (2002) Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 347: 975-982.
8. Hadziyannis, S et al. (2004) Peginterferon-alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 140: 346-355.
9. Reichard, O et al. (1999) Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to alpha-interferon. *J Hepatol* 30:783-7.
10. Chung R, et al. (2004) Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med*. 351(5):451-9.
11. Perronne C, et al. (2004) Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV co-infected patients: a randomized controlled trial. ANRS HCO2 RIBAVIC Study Team. *JAMA* 292:2839-48.
12. Torriani F, et al. (2004) Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 351(5):438-50.
13. Martinot-Peignoux M et al. (2009) Virological response at 4 weeks to predict outcome of hepatitis C treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Antivir Ther.* 14(4):501-11.
14. Laguno M, et al. (2004) Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS* 18:27-36.
15. Mangia, A et al. (2005) Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin for 12 vs. 24 Weeks in HCV Genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 352: 2609-2617.
16. Zeuzem, S e tal. (2000) Peginterferon Alfa-2a in Patients with Chronic Hepatitis C. *N Engl J Med* 343: 1666-1672.
17. Berg, T et al. (2003) Prediction of Treatment Outcome in Patients With Chronic Hepatitis C: Significance of Baseline Parameters and Viral Dynamics During Therapy. *Hepatology* Vol. 37:3.
18. Pradat, P et al. (2002) Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: A European collaborative study. *Hepatology* 36(4):973-977.

19. Poynard, T et al. (1998) Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 352(9138):1426-32.
20. Yu, J et al. (2007) Predictive value of rapid virological response and early virological response on sustained virological response in HCV patients treated with pegylated interferon α -2a and ribavirin. *Journal of gastroenterology and hepatology* 22(6); 0815-9319.
21. Martinot-Peignoux, M et al. (2009) Virological response at 4 weeks to predict outcome of hepatitis C treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Antivir Ther.* 14(4):501-11.
22. Crespo, M et al. (2007) Peginterferon alpha-2b plus ribavirin vs interferon alpha-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients. *J Viral Hepat* 14:228–38.
23. Payan, C et al. (2007) Rapid and early virological response to chronic hepatitis C treatment with IFN α 2b or PEG-IFN or α 2b plus ribavirin in HIV/HCV co-infected patients. *Gut* 56:1111–6.
24. Everson, G et al. (2008) Prove 1: results from a phase 2 study of telaprevir with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve subjects with hepatitis C. *Gastroenterology* 134:A-758.
25. Schiff, E et al. (2008) Role of interferon response during re-treatment of null responders with boceprevir combination therapy: results of phase II trial. *Gastroenterology* 134:A-755.
26. Neumann, A et al. (2008) Viral kinetics and pharmacodynamics of albinterferon alfa-2b in interferon treatment-naïve patients with genotype 1, chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 134:A-788.
27. Nasta, P et al. (2008) Insulin resistance impairs rapid virologic response in HIV/hepatitis C virus coinfecting patients on peginterferon-alfa-2a. *AIDS* 22(7);857-861.
28. Bongiovanni, M et al. (2008) Serum [alpha]-Fetoprotein Levels Predict Early Virologic Response in HIV-Positive Subjects Treated for Chronic Hepatitis C. *JAIDS* 48(3);361-363.
29. Dongliang, G et al. (2009) Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 461(3);399-401.

Agradecimentos

Agradeço a valiosa colaboração do tutor, o Professor Doutor Rui Sarmiento e Castro, na orientação e realização deste trabalho.