LEONARDO WEISSMANN

**Detecção plasmática do DNA viral em indivíduos com
infecção crônica pelo vírus da hepatite B coinfectados
pelo vírus da imunodeficiência humana e em uso de
antirretrovirais: frequência e fatores associados**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e
Parasitárias
Orientador: Prof. Dr. Aluísio Augusto
Cotrim Segurado

**São Paulo
2018**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Weissmann, Leonardo

Detecção plasmática do DNA viral em indivíduos com infecção crônica pelo vírus da hepatite B coinfectados pelo vírus da imunodeficiência humana e em uso de antirretrovirais : frequência e fatores associados / Leonardo Weissmann. -- São Paulo, 2018.

Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.
Orientador: Aluísio Augusto Cotrim Segurado.

Descritores: 1.Infecções por HIV 2.Hepatite B
3.Coinfecção 4.Antirretrovirais 5.Viremia 6.DNA
viral

USP/FM/DBD-411/2018

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Aos meus pais, Berenice e Yaakov Kalman, e meu irmão, Leandro, por todo amor e compreensão, sempre acreditando e investindo em mim.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Aluísio Augusto Cotrim Segurado, por me receber de braços abertos e pelos valiosos ensinamentos, atenção, paciência e compreensão no momento de dificuldade.

Ao Prof. Dr. Edson Abdala, ao Prof. Dr. Decio Diamant e ao Prof. Dr. Paulo Roberto Abrão Ferreira, membros da comissão examinadora do meu exame de qualificação, por aceitarem o convite para participação e pelas relevantes contribuições ao desenvolvimento do presente estudo.

À Dra. Mônica Salum Valverde Borsoi Viana e, mais uma vez, ao Prof. Dr. Paulo Roberto Abrão Ferreira, pela realização das elastografias hepáticas transitórias, de forma gratuita.

Ao Prof. Dr. João Renato R. Pinho, que abriu as portas do Laboratório de Gastroenterologia e Hepatologia Tropical, no Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, e à Dra. Michele Soares Gomes Gouvêa, pelos exames ali realizados e orientações.

Às funcionárias da secretaria da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HCFMUSP, em especial à Sra. Delsa Nagata, à Sra. Ester Santos de Aquino e à Sra. Luiza Maria Vieira de Assis, por todo o auxílio.

À Enfermeira Camila de Melo Picone, do Setor de Apoio à Pesquisa da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HCFMUSP, pela amizade e pelo apoio incondicional em todas as etapas deste trabalho.

À Sra. Creuza Pacheco, telefonista do SEAP HIV/Aids – FMUSP, pela imensurável ajuda no contato com os pacientes, sempre com um jeito especial, explicando sobre a importância da pesquisa.

À equipe de Enfermagem do SEAP HIV/Aids – FMUSP, pela assistência na coleta de material para exames laboratoriais.

À equipe do Setor de Registro Médico do SEAP HIV/Aids – FMUSP, pelo auxílio na análise de prontuários.

Ao Alex Jones Flores Cassenote, pela importante contribuição na análise estatística desta dissertação.

À Sra. Roseli Antonia Santo, secretária do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias da FMUSP, pelo carinho e boa vontade para nos ajudar sempre.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste estudo.

Aos pacientes, pela disponibilidade em participar e contribuir com a ciência.

“Há verdadeiramente duas coisas diferentes: saber e crer que se sabe. A ciência consiste em saber; em crer que se sabe reside a ignorância”.

(Hipócrates)

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de siglas e abreviaturas

Lista de símbolos

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO.....	2
1.1. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite B em pacientes coinfectados pelo vírus da imunodeficiência humana.....	2
1.2. História natural da infecção crônica pelo VHB.....	5
1.2.1. Efeitos do HIV sobre a infecção crônica pelo VHB.....	8
1.3. Efeitos do VHB na infecção pelo HIV	11
1.4. Tratamento	12
1.5. Justificativa do estudo	17
2. OBJETIVOS.....	19
3. MÉTODOS.....	21
3.1. Desenho do estudo.....	21
3.2. Procedimentos do estudo	21
3.2.1. Seleção de sujeitos.....	21
3.2.2. Coleta dos dados.....	22
3.2.3. Exames laboratoriais	24
3.2.4. Detecção e quantificação do DNA do VHB no plasma	25
3.2.5. Genotipagem do VHB e pesquisa de mutações conferidoras de resistência aos antivirais.....	26
3.2.6. Elastografia hepática transitória	29
3.2.7. Análise dos dados	30
3.3. Aspectos éticos.....	31
4. RESULTADOS	33
5. DISCUSSÃO.....	53
6. CONCLUSÕES.....	62
7. ANEXOS.....	64
8. REFERÊNCIAS.....	78

Lista de figuras

Figura 1 – Estudos de prevalência de hepatite B crônica em pessoas vivendo com HIV/Aids no Brasil entre 1999 e 2016	4
Figura 2 – Fases da história natural da infecção crônica pelo VHB	7
Figura 3 – História natural da infecção pelo VHB.....	8
Figura 4 – Agentes antivirais e sua ação anti-VHB e anti-HIV	13
Figura 5 – Porcentagem de indivíduos coinfetados HIV/VHB em uso de tenofovir com DNA do VHB não detectável ao longo do tempo, segundo a detecção de AgHBe.....	15
Figura 6 – Procedimentos de coleta, armazenamento e envio de material para exames laboratoriais	25
Figura 7 – Mutações associadas à resistência do VHB aos análogos de nucleos(t)ídeos usados no tratamento da hepatite B e pesquisadas neste estudo.....	28
Figura 8 – Investigação dos casos de pessoas vivendo com HIV coinfetadas pelo VHB – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015	34
Figura 9 – Idade dos pacientes vivendo com HIV coinfetados pelo VHB, segundo inclusão ou não no estudo – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015.....	34
Figura 10 – Quantificação do DNA viral nos 16 pacientes virêmicos pelo VHB (em UI/mL) – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015 ...	42

Figura 11 – Comparação do tempo de uso de lamivudina (em anos) dos 56 indivíduos incluídos no estudo, segundo a presença de viremia pelo VHB ou não – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 201546

Figura 12 – Comparação do tempo de uso de tenofovir (em anos) em 54 indivíduos em uso desse antirretroviral no momento de inclusão no estudo, segundo a presença de viremia pelo VHB ou não – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 201546

Lista de tabelas

Tabela 1 – Características sociodemográficas e antropométricas dos 56 pacientes vivendo com HIV coinfectados pelo VHB – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015	35
Tabela 2 – Características de exposição ao HIV e VHB dos 56 pacientes vivendo com HIV coinfectados pelo VHB – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015.....	37
Tabela 3 – Distribuição dos 56 pacientes vivendo com HIV coinfectados pelo VHB, segundo categoria de exposição hierarquizada – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015	38
Tabela 4 – Características do consumo de álcool dos 56 pacientes vivendo com HIV coinfectados pelo VHB – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015	39
Tabela 5 – Doenças definidoras de aids de 23 pacientes vivendo com HIV coinfectados pelo VHB – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015	40
Tabela 6 – Esquemas medicamentosos componentes da terapia antirretroviral (TARV) dos 56 pacientes vivendo com HIV coinfectados pelo VHB no momento da admissão no estudo – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015.....	41
Tabela 7 – Autorrelato de adesão à medicação antirretroviral dos 56 pacientes com HIV coinfectados pelo VHB – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015	41

Tabela 8 – Resultados de exames laboratoriais dos 56 pacientes vivendo com HIV coinfectados pelo VHB – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015	43
Tabela 9 – Rigidez hepática e parâmetro de atenuação controlada de 41 pacientes vivendo com HIV em uso de antirretrovirais coinfectados pelo VHB – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015	44
Tabela 10 – Comparação de variáveis numéricas, segundo a presença ou não de viremia pelo VHB – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015	45
Tabela 11 – Comparação de variáveis categóricas, segundo a presença ou não de viremia pelo VHB – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015.....	48
Tabela 12 – Carga viral, subgenótipo do VHB, mutações observadas, perfil de resistência do VHB e tempo de uso de lamivudina em pacientes virêmicos em concentrações plasmáticas do DNA viral superiores a 900 UI/mL – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015	51

Lista de siglas e abreviaturas

ADV	Adefovir
AgHBe	Antígeno "e" do vírus da hepatite B
AgHBs	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
Aids	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ALT	Alanina aminotransferase
Anti-HBc	Anticorpo contra o core do vírus da hepatite B
Anti-HBe	Anticorpo contra o antígeno "e" do vírus da hepatite B
Anti-HBs	Anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B
Anti-VHC	Anticorpo contra o vírus da hepatite C
AST	Aspartato aminotransferase
AUDIT	<i>Alcohol Use Disorders Identification Test</i>
CAP	Parâmetro de atenuação controlada
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CDC	Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos
DLC	Divisão de Laboratório Central
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
Et al.	E outros
ETV	Entecavir
Gama-GT	Gama glutamiltransferase
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HSH	Homens que fazem sexo com homens
HTLV	Vírus linfotrópico humano de células T
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IIQ	Intervalo interquartil

IMC	Índice de massa corporal
InRad	Instituto de Radiologia
IST	Infecção sexualmente transmissível
LAM	Lamivudina
MACS	<i>Multicenter AIDS Cohort Study</i>
MASRI	<i>Medication Adherence Self-Report Inventory</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PCR	Reação em cadeia pela polimerase
QL	Quimioluminescência
RNA	Ácido ribonucleico
RNI	Relação normalizada internacional
SEAP HIV/Aids	Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes HIV/Aids
SMART	<i>Strategic Management of Antiretroviral Therapy</i>
TAF	Tenofovir alafenamida
TARV	Terapia antirretroviral
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDF	Fumarato de tenofovir desoproxila
UDI	Uso de drogas injetáveis
VDRL	<i>Venereal Disease Research Laboratory</i>
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C
YMDD	Tirosina-metionina-aspartato-aspartato

Lista de símbolos

%	por cento
<	menor que
>	maior que
≤	menor ou igual a
≥	maior ou igual a
°C	graus Celsius
células/mm ³	células por milímetro cúbico
cm	centímetro
dB/m	decibéis por metro
g/dL	grama por decilitro
Hz	hertz
kg/m ²	quilograma por metro quadrado
kPa	quilopascal
mg/dL	miligrama por decilitro
ng/mL	nanograma por mililitro
s	segundo
UI/mL	unidades internacionais por mililitro

Resumo

Weissmann L. *Deteção plasmática do DNA viral em indivíduos com infecção crônica pelo vírus da hepatite B coinfectados pelo vírus da imunodeficiência humana e em uso de antirretrovirais: frequência e fatores associados* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

INTRODUÇÃO: A terapia antirretroviral (TARV) determinou diminuição da incidência de aids e da mortalidade em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Outras comorbidades assumiram, consequentemente, maior relevância no cuidado integral a esses indivíduos. Destaca-se, nesse contexto, a infecção crônica pelo vírus da hepatite B (VHB), dada a influência negativa que a infecção pelo HIV tem sobre a história natural da infecção pelo VHB nos coinfectados. Sabendo-se que medicamentos antirretrovirais podem também inibir a replicação do VHB, justifica-se analisar o impacto da TARV no manejo da hepatite B nessa população. **OBJETIVOS:** Verificar a frequência de detecção do ácido desoxirribonucleico (DNA) do VHB entre indivíduos coinfectados pelo HIV em uso de antirretrovirais e fatores associados. **MÉTODOS:** Em estudo transversal de uma série de casos, acompanhada no Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes HIV/Aids da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, avaliaram-se pacientes com coinfecção HIV/VHB, idade acima de 18 anos e em uso de TARV por mais de seis meses, que passaram em consulta no ano de 2015. Não houve critério de exclusão. Coletaram-se dados sociodemográficos, de exposição ao HIV e VHB, clínico-laboratoriais e de avaliação da fibrose hepática por meio de entrevistas, revisão de prontuários e exames complementares. A viremia pelo VHB foi aferida por reação em cadeia pela polimerase quantitativa em tempo real. Nos casos em que se detectou DNA do VHB em concentração superior a 900 UI/mL, realizou-se sequenciamento para genotipagem viral e identificação de mutações conferidoras de resistência aos antivirais. **RESULTADOS:** Em 2015, 2 946 pessoas vivendo com HIV foram atendidas no serviço, sendo 83

elegíveis para o estudo, das quais 56 puderam ser avaliadas. Viremia pelo VHB foi identificada em 16 (28,6%) delas (IC 95%: 18,0-41,3%), sendo que todas faziam uso de lamivudina e tenofovir no momento da inclusão no estudo. Mostraram-se diretamente associadas à viremia pelo VHB: escolaridade mais baixa ($p = 0,015$), valores mais elevados da relação normalizada internacional (RNI) ($p = 0,045$), antecedente de doença definidora de aids [OR: 3,43 (IC 95%: 1,10-11,50); $p = 0,040$] e detecção sérica de AgHBe [OR: 6,60 (IC 95%: 1,84-23,6); $p = 0,003$]. Em contraste, a última contagem de linfócitos T CD4+ acima de 500 células/mm³ nos 365 dias prévios à inclusão no estudo [OR: 0,18 (IC 95%: 0,04-0,71); $p = 0,016$] e a detecção sérica de anti-HBe [OR: 0,21 (IC 95%: 0,04-0,99); $p = 0,043$] mostraram-se inversamente associados à ocorrência de viremia pelo VHB. Nos quatro pacientes que apresentaram carga plasmática do VHB superior a 900 UI/mL, verificou-se predominantemente infecção pelo genótipo A1 (75%). Nesses indivíduos foram identificadas mutações capazes de conferir resistência total à lamivudina e parcial ao entecavir. **CONCLUSÕES:** Mesmo em uso de TARV, porcentagem significativa dos pacientes coinfectados pelo HIV permanece com viremia do VHB. A caracterização dos fatores associados a esse desfecho pode orientar os profissionais no manejo mais apropriado desses indivíduos.

Descritores: infecções por HIV; hepatite B; coinfecção; antirretrovirais; viremia; DNA viral.

Abstract

Weissmann L. *Detection of plasma viral DNA in individuals with chronic hepatitis B virus infection coinfecting with human immunodeficiency virus and under antiretroviral therapy: frequency and associated factors* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

INTRODUCTION: Antiretroviral therapy (ART) has decreased the incidence of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and mortality rate of people infected with human immunodeficiency virus (HIV). Other comorbidities have, therefore, gained more relevance in the comprehensive care provided to these individuals. In this context, we highlight chronic infection with hepatitis B virus (HBV) because HIV coinfection is known to have a negative influence on the natural history of HBV infection. Given that antiretroviral drugs may also inhibit HBV replication, it is important to analyze the impact of ART on the management of hepatitis B in this population. **OBJECTIVES:** To verify the frequency of HBV-DNA among HIV-coinfecting individuals under ART and its associated factors. **METHODS:** In this cross-sectional study, we evaluated a series of HIV/HBV-coinfecting cases, followed up at the HIV outpatient clinic affiliated to Hospital das Clínicas University of São Paulo Medical School. Patients aged over 18, who were under ART for more than 6 months and had a medical consultation at the clinic in 2015 were included in the study. There was no exclusion criterion. We collected socio-demographic data, information about exposure to HIV and HBV and findings of clinical assessment, laboratory tests and evaluation of liver fibrosis by means of interviews and chart reviews. HBV-DNA was measured by quantitative real-time polymerase chain reaction. In cases who had HBV-DNA detected in concentrations above 900 IU/mL, additional HBV genome sequencing for viral genotyping and identification of drug resistance-conferring mutations was conducted. **RESULTS:** In 2015, 2946 people living with HIV attended medical consultations at the clinic. Out of 83 who were eligible for the study, 56 could be evaluated. HBV-DNA was detected in 16 (28.6%) (95% CI: 18.0-41.3%), all of whom were receiving lamivudine and tenofovir treatment. In bivariate analysis, HBV-DNA was associated with lower

education ($p = 0.015$), higher international normalized ratios (INR) ($p = 0.045$), history of an AIDS-defining illness [OR: 3.43 (95% CI: 1.10-11.50); $p = 0.040$] and HBeAg detection in serum [OR: 6.60 (95% CI: 1.84-23.6); $p = 0.003$]. In contrast, the last CD4+ T-lymphocyte count above 500 cells/mm³ in the 365 days prior to inclusion in the study [OR: 0.18 (95% CI: 0.04-0.71); $p = 0.016$] and detection of anti-HBe in serum [OR: 0.21 (95% CI: 0.04-0.99); $p = 0.043$] were negatively associated with the occurrence of HBV viremia. In the 4 patients with HBV-DNA concentrations above 900 IU/mL, HBV subgenotype A1 was predominant (75%). In these individuals we detected drug resistance-conferring mutations associated with total resistance to lamivudine and partial resistance to entecavir. **CONCLUSIONS:** Though under ART, a significant proportion of HIV/HBV-coinfected individuals present HBV viremia. The characterization of factors that are associated with this finding may guide professionals to provide the most appropriate management to these individuals.

Descriptors: HIV Infections; hepatitis B; coinfection; anti-retroviral agents; viremia; DNA, viral.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite B em pacientes coinfectados pelo vírus da imunodeficiência humana

A infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) é a infecção viral crônica mais comum no mundo, constituindo-se um importante problema de saúde pública¹. No mundo todo, estima-se que 257 milhões de pessoas vivam com a infecção. No entanto, as taxas de prevalência variam de acordo com a região geográfica. Causadas na maior parte dos casos por complicações, como cirrose e carcinoma hepatocelular, a hepatite B resultou em 887 mil mortes no ano de 2015. A vacinação é uma forma eficaz de prevenção contra a infecção pelo VHB; entretanto, a maioria dos portadores crônicos dessa infecção nasceu antes desse imunobiológico ter-se tornado disponível².

Como o VHB e o vírus da imunodeficiência humana (HIV) compartilham os mesmos mecanismos de transmissão, sendo adquiridos especialmente por relação sexual desprotegida e pelo uso de drogas injetáveis, essas duas infecções virais são, frequentemente, vistas em associação^{3,4}.

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 36,7 milhões de pessoas no mundo viviam com HIV em 2015. Dessas, estima-se que aproximadamente 2,7 milhões também estejam infectadas pelo VHB. Com isso, a prevalência global estimada de infecção crônica pelo VHB em pessoas infectadas pelo HIV é de 7,4%. Sabe-se, também, que cerca de 71% dos coinfectados HIV/VHB vivem em países da África Subsaariana².

Em áreas de baixa endemicidade da infecção pelo VHB, como a América do Norte e a Europa, o uso de drogas injetáveis, a existência de múltiplos parceiros sexuais e a transmissão entre homens que fazem sexo com homens (HSH) são reconhecidos como os meios mais comuns de transmissão

de ambos os vírus, entre os indivíduos coinfectados. Já em áreas de alta endemicidade da hepatite B, como a Ásia e a África, a maioria das infecções pelo VHB é adquirida durante os primeiros cinco anos de vida e, portanto, as infecções pelo HIV, que ocorrem mais frequentemente em adultos jovens, incidem em indivíduos previamente infectados pelo VHB^{3,5-7}.

Em uma revisão sistemática de artigos publicados entre 1999 e 2016 sobre a prevalência de infecção pelo VHB em pessoas vivendo com HIV em países da América Latina e Caribe, Tengan et al. (2017) relataram uma prevalência combinada de 7,0%, variando de 2% a 15% nos 28 estudos selecionados, realizados em sete países (N=18457). Nos estudos publicados entre 2007 e 2016, a taxa observada foi de 6,0%, sendo maior em participantes do sexo masculino e entre indivíduos com idade acima de 40 anos. Os estudos brasileiros avaliados por esses autores são sintetizados na figura 1⁸⁻²⁶.

No Brasil, de acordo com Boletim Epidemiológico publicado pelo Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, observou-se coinfecção com o HIV em 5,2% dos casos notificados de hepatite B no período de 2007 a 2017. Tal frequência, contudo, variou entre as regiões administrativas do país, como segue: no Sudeste, 7,9%; no Nordeste, 4,3%; no Sul, 4,1%; no Centro-Oeste, 3,9%; e no Norte, 2,0%. Vale destacar que a proporção de “ignorados” para essa informação nas notificações no período foi de 18,1%²⁷.

Local	Período	Número de pacientes avaliados	População estudada	Prevalência (%)	Autor
Goiânia	2009-2010	505	Pacientes HIV+ em seguimento no Hospital Estadual Dr. Anuar Auad	4,9	Oliveira et al., 2016
Goiânia	2011	495	Pacientes HIV+ em seguimento em serviços públicos	3,8	Brandão et al., 2015
Curitiba	2008-2009	297	Pacientes HIV+ em seguimento no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná	2,6	Vieira et al., 2014
Florianópolis	2012-2013	300	Pacientes HIV+ em seguimento no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago	2,3	Martins et al., 2014
Campo Grande	2009-2011	848	Pacientes HIV+ em seguimento no Hospital Dia Professora Esterina Corsini e no Centro de Doenças Infetoparasitárias	2,5	Freitas et al., 2014
Teresina	2006-2008	768	Pacientes HIV+ em seguimento em unidade de referência em IST/Aids	6,0	Oliveira et al., 2014
Rio Grande	2006-2008	130	Gestantes HIV+ em seguimento no Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr.	2,3	Tornatore et al., 2012
Região do Alto Solimões	2009	598	Voluntários recrutados entre frequentadores de <i>hot spots</i> para IST de três cidades	5,9	Benzaken et al., 2012
Recife	2004	429	Pacientes HIV+ em seguimento no Hospital Universitário Oswaldo Cruz	10,3	Sampaio et al. 2009
Vitória	1993-2004	851	Pacientes HIV+ atendidos em unidade de referência em IST/Aids	3,8	Zago et al., 2007
Bacia Amazônica	1998-2003	704	Pacientes HIV+ atendidos em unidade de referência em IST/Aids	6,4	Braga et al., 2006
Porto Alegre	NA	343	Pacientes HIV+ atendidos no Hospital Nossa Senhora da Conceição	4,6	Tovo et al., 2006
Rio de Janeiro	1996-2004	458	Mulheres HIV+ seguidas em hospital de referência	1,9	Grinsztejn et al, 2006
Cuiabá	2004	1000	Pacientes HIV+ acompanhados no Laboratório Central do Departamento de Saúde Pública de Mato Grosso	3,7	De Almeida Pereira et al., 2006
Belém	1999-2004	406	Pacientes adultos HIV+ atendidos na rede pública de saúde da cidade de Belém	7,9	Monteiro et al., 2004
Ribeirão Preto	1992-1995	401	Pacientes HIV+ acompanhados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto	8,5	Souza et al., 2004
Campinas	1992-1995	232	Pacientes HIV+ da cidade de Campinas	5,3	Pavan et al., 2003
São Paulo	1996	1693	Pacientes HIV+ acompanhados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo	5,7	Mendes-Correa et al., 2000

HIV, vírus da imunodeficiência adquirida; IST, infecções sexualmente transmissíveis

FONTE: Adaptado de Tengan et al. (2017).

Figura 1 – Estudos de prevalência de infecção crônica pelo VHB em pessoas vivendo com HIV/Aids no Brasil entre 1999 e 2016

1.2. História natural da infecção crônica pelo VHB

Sabe-se que a probabilidade de desenvolvimento de infecção crônica pelo VHB é maior em indivíduos infectados na fase neonatal (90%) ou durante a infância (20-30%), período da vida em que há imaturidade do sistema imunológico, quando comparados com indivíduos imunocompetentes infectados na idade adulta ($< 10\%$)²⁸.

A história natural da infecção crônica pelo VHB é um processo dinâmico e que pode ser didaticamente dividida em cinco fases, não necessariamente sequenciais²⁹⁻³¹.

A fase 1, atualmente conhecida como infecção crônica AgHBe reagente (anteriormente denominada fase de imunotolerância), caracteriza-se por importante replicação viral, com detecção de AgHBe e altas concentrações de ácido desoxirribonucleico do vírus da hepatite B (DNA do VHB), porém com a enzima alanina aminotransferase (ALT) em concentrações normais, acompanhada de ligeira ou nenhuma necroinflamação hepática. Essa etapa é mais frequente e prolongada em indivíduos infectados no período perinatal ou nos primeiros anos de vida. Devido à detecção de viremia acentuada, esses pacientes são altamente contagiosos. Nessa fase, a taxa de eliminação espontânea do AgHBe é muito baixa.

Na fase 2, antes denominada fase de imunoatividade, verifica-se hepatite B crônica com AgHBe reagente, podendo ocorrer muitos anos após a fase 1. É mais frequentemente e/ou mais rapidamente alcançada em indivíduos infectados durante a idade adulta, com reconhecimento do vírus pelo sistema imunológico. Observam-se nesses casos a detecção sérica do AgHBe, altas concentrações de DNA do VHB, concentrações aumentadas de ALT, necroinflamação hepática moderada ou grave, e progressão mais rápida de fibrose, comparativamente à fase anterior. A taxa da eliminação espontânea do AgHBe é mais elevada, com soroconversão para anti-HBe.

A fase 3, antes conhecida como fase de portador inativo, atualmente é definida como de infecção crônica pelo VHB com AgHBe não reagente. Nesse momento, evidenciam-se concentrações séricas baixas ou indetectáveis de DNA do VHB (inferior a 2000 UI/mL) e ALT normal. Entretanto, alguns pacientes podem ter concentrações de DNA do VHB entre 2 000 e 20 000 UI/mL, acompanhadas por concentrações da ALT persistentemente normais. Como resultado do controle imunológico da infecção, o risco de cirrose ou carcinoma hepatocelular é muito baixo na maioria desses indivíduos. A eliminação do AgHBs e a soroconversão para anticorpos anti-HBs pode ocorrer espontaneamente em 1-3% dos casos por ano. Porém, também há possibilidade de progressão para hepatite B crônica, geralmente AgHBe não reagente.

A fase 4 ou de hepatite B crônica AgHBe não reagente representa uma resposta imune tardia na história natural da infecção crônica pelo VHB. Caracteriza-se por reativação periódica com padrão de concentrações plasmáticas flutuantes de DNA do VHB, assim como de concentrações de ALT persistentemente ou intermitentemente elevadas, necroinflamação e fibrose hepática. Esses pacientes são portadores do VHB com um predomínio de vírions com substituições dos nucleotídeos nas regiões pré-core e/ou promotoras core basais; por isso, são incapazes de expressar ou expressam baixas concentrações de AgHBe. Essa fase está relacionada com baixas taxas de remissão espontânea da doença.

Na fase 5, também conhecida como infecção oculta pelo VHB, observa-se AgHBs não reagente e DNA do VHB sérico não detectável, enquanto os anticorpos anti-HBc, acompanhados ou não de anti-HBs, são detectáveis. Nessa etapa, após a eliminação do AgHBs, pode persistir um baixo nível de replicação do VHB com o DNA do VHB detectável no fígado, com relevância clínica pouco clara. A imunossupressão pode levar à reativação do VHB nesses pacientes.

A figura 2 resume as fases descritas.

	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4	Fase 5
	Infecção crônica AgHBe reagente	Hepatite crônica AgHBe reagente	Infecção crônica AgHBe não reagente	Hepatite crônica AgHBe não reagente	Infecção oculta
AgHBs	Alto	Alto/intermediário	Baixo	Intermediário	Negativo
AgHBe	Reagente	Reagente	Não reagente	Não reagente	Não reagente
DNA do VHB sérico	$> 10^7$ UI/mL	$10^4 - 10^7$ UI/mL	$< 2\,000$ UI/mL*	$> 2\,000$ UI/mL	< 10 UI/mL [‡]
ALT sérico	Normal	Elevada	Normal	Elevada [†]	Normal
Doença hepática	Nenhuma/mínima	Moderada/grave	Nenhuma	Moderada/grave	Nenhuma [§]
Terminologia antiga	Imunotolerante	Imunorreativo AgHBe reagente	Portador inativo	Hepatite crônica AgHBe não reagente	AgHBs não reagente/anti-HBc reagente

FONTE: *European Association for the Study of the Liver* (2017)

*Concentrações de DNA do VHB podem estar entre 2 000 e 20 000 UI/mL em alguns pacientes sem sinais de hepatite crônica.

[†]Persistente ou intermitentemente.

[‡]cccDNA pode ser detectado frequentemente no fígado. [§]Risco residual de hepatocarcinoma somente se houver cirrose antes da perda de AgHBs.

Figura 2 – Fases da história natural da infecção crônica pelo VHB

A evolução natural da infecção pelo VHB está demonstrada na figura 3.

A infecção crônica pelo VHB pode progredir para cirrose em 8-38% dos casos, ao passo que o carcinoma hepatocelular pode se desenvolver em 5-10%. A incidência de descompensação hepática e/ou sangramento de varizes esofágicas em cinco anos nos pacientes com cirrose é de 15%; nesses casos, a taxa de letalidade varia de 70-85%^{28,33}.

FONTE: Adaptado de McMahon BJ (2010) ³².

Figura 3 – História natural da infecção pelo VHB

1.2.1. Efeitos do HIV sobre a infecção crônica pelo VHB

A coinfeção com o HIV influencia o curso da infecção pelo VHB ao prejudicar a resposta imune inata e adaptativa do hospedeiro infectado. Dessa maneira, altera-se a história natural da doença³⁴. A apresentação clínica e a história natural da infecção pelo HBV são mediadas por interações complexas vírus-hospedeiro. O VHB não é um vírus citopático, mas tem a capacidade de induzir uma resposta de linfócitos T CD8+ citotóxicos, que podem ser prejudiciais ou protetores do fígado. Quando a infecção pelo VHB se torna

crônica, o linfócito T CD8+ citotóxico tem um papel central na patogênese da necrose inflamatória e da fibrose hepática. Alternativamente, a indução de uma resposta ampla e vigorosa de células T contra epítomos específicos do VHB pode levar a uma resolução da infecção. Devido à sua associação com a desregulação imunológica, a coinfeção pelo HIV modula a expressão clínica de cada estágio da doença relacionada ao VHB³⁵.

Na infecção aguda pelo VHB, o comprometimento da imunidade celular causado pelo HIV está associado com concentrações plasmáticas mais elevadas do DNA do VHB e redução na eliminação do AgHBs. Consequentemente, verificam-se maiores taxas de cronificação na coinfeção HIV/VHB. Alguns estudos sugerem que as concentrações de alanina aminotransferase (ALT) estejam mais baixas em pacientes coinfectados HIV/VHB, quando comparadas em indivíduos monoinfectados pelo VHB. Ao lado disso, a reconstituição imune induzida pelos antirretrovirais está associada com a possibilidade de ocorrência de *flares* de ALT, que geralmente acontecem nos primeiros três meses após início da terapia e podem ser erroneamente interpretados como toxicidade à terapia³⁵.

A soroconversão de AgHBe para anti-HBe ocorre com menos frequência em indivíduos coinfectados HIV/VHB³⁶.

Com a expressão continuada de citocinas inflamatórias e o recrutamento de células linfomononucleares ativadas para o fígado, observam-se graus mais elevados de fibrose, além de maior risco de evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular³⁴. Destaca-se também que uma progressão mais rápida para cirrose hepática é relatada em coinfectados do que em monoinfectados e, além disso, o carcinoma hepatocelular pode se desenvolver em idade mais precoce e é mais agressivo nessa população³⁷.

A infecção oculta pelo VHB, ou seja, a detecção de anticorpos contra o antígeno *core* do vírus (anti-HBc) e do DNA viral, sem o antígeno de superfície

(AgHBs), é observada com maior frequência em indivíduos coinfectados HIV/VHB, porém suas implicações clínicas ainda são incertas³⁸.

A reativação da infecção pelo VHB, com detecção do DNA viral foi também descrita em indivíduos que apresentavam marcadores sorológicos compatíveis com infecção resolvida, espontaneamente ou como consequência de imunossupressão³⁴. Frequentemente, tal condição pode desencadear o reaparecimento de doença aguda grave, podendo levar à morte, ou uma forma subclínica com resolução espontânea, ou ainda resultar em infecção persistente³⁹.

Há evidências que a infecção pelo VHB resulta em aumento da mortalidade de indivíduos infectados pelo HIV, mesmo após a introdução da TARV, como demonstrado por uma análise do EuroSIDA Study⁴⁰, que mostra 3,6 vezes o risco de morte relacionadas à doença hepática entre pacientes AgHBs reagentes em comparação com indivíduos monoinfectados. No *Multicenter AIDS Cohort Study* (MACS)⁴¹, um estudo prospectivo multicêntrico norte-americano (Baltimore, Chicago, Pittsburgh e Los Angeles) com 5 293 homens que faziam sexo com homens, observou-se que a taxa de mortalidade relacionada ao fígado foi de 1,1/1000 pessoas-ano, sendo maior em homens coinfectados HIV/VHB (14,2/1000 pessoas-ano) do que nos monoinfectados pelo HIV-1 (1,7/1000 pessoas-ano, $p < 0,001$) ou pelo VHB (0,8/1000 pessoas-ano, $p < 0,001$). Ainda nos indivíduos coinfectados HIV/VHB, verificou-se que a maior taxa de mortalidade associou-se a menor nadir de células CD4+ periféricas e foi duas vezes maior após 1996, quando a terapia antirretroviral combinada foi introduzida. Estudo multicêntrico conduzido na França por Rosenthal et al.⁴², com o objetivo de descrever a proporção de doenças relacionadas ao fígado como causa de morte em pacientes infectados pelo HIV, demonstrou que a infecção pelo VHB esteve presente nas mortes relacionadas ao fígado de 26,7% dos casos, ressaltando que o papel do vírus não deve ser subestimado, mesmo com a grande maioria dos pacientes em uso de lamivudina e tenofovir, medicamentos com ação anti-VHB e anti-HIV.

1.3. Efeitos do VHB na infecção pelo HIV

Segundo estudos, há controvérsias sobre a ação do vírus da hepatite B (VHB) sobre a história natural da infecção pelo HIV.

Idoko et al.⁴³ descreveram em 1564 indivíduos nigerianos infectados pelo HIV, sendo 262 coinfectados pelo VHB, que aqueles nos quais se observava detecção sérica de AgHBe e maior replicação desse vírus, apresentavam menor contagem de linfócitos T CD4+ no início da terapia antirretroviral e uma resposta mais lenta a essa intervenção.

Em outro estudo observacional, desenvolvido por Chun et al.⁴⁴ nos Estados Unidos, com 2352 soroconversores para infecção pelo HIV em um período de até três anos, incluindo 474 (20%) com hepatite B resolvida (anti-HBc e anti-HBs reagentes), 82 (3%) com anti-HBc isolado e 64 (3%) com infecção crônica pelo VHB, demonstrou-se que o risco de progressão da doença pelo HIV ou mortalidade foi 1,8 vezes maior entre aqueles coinfectados pelo VHB em comparação com os monoinfectados pelo HIV. O estudo estabeleceu como critério as doenças definidoras de aids utilizadas na classificação de 1993 dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC), excluindo-se uma contagem isolada de células CD4+ abaixo de 200 células/ μ L.

No estudo SMART (*Strategic Management of Antiretroviral Therapy*)⁴⁵, ensaio clínico randomizado que comparou pacientes cuja terapia antirretroviral foi introduzida independentemente de seu estado imunológico, com o objetivo de supressão viral máxima, com indivíduos que tiveram a terapia antirretroviral (TARV) interrompida ou postergada até o momento em que a contagem de linfócitos T CD4+ fosse inferior a 250 células/ mm^3 , avaliou-se também o comportamento da coinfeção pelo VHB. Nos pacientes coinfectados pelo VHB, verificou-se rebote do DNA do HBV maior do que um logaritmo decimal das concentrações basais entre o primeiro e o quarto mês da interrupção da

TARV em 31-33% ($p = 0,003$), enquanto no grupo em uso contínuo de antirretrovirais foi de 3-4% ($p = 0,017$). Esse rebote foi associado à redução do número de células CD4+ e ao aumento na concentração do RNA do HIV, podendo tal achado estar associado à imunodeficiência acelerada.

O efeito da coinfeção HIV/VHB em acelerar a história natural da infecção pelo HIV não parece definitivamente estabelecido. Assim, por exemplo, no estudo publicado por Sheng WH et al.⁴⁶, demonstrou-se que a restauração imunológica consequente à terapia antirretroviral não foi afetada pela coinfeção pelo VHB, mesmo sendo a amostra estudada composta em maior parte por pacientes em estágios avançados da infecção pelo HIV. Nesses indivíduos, verificou-se indistintamente aumento no número de linfócitos T CD4+ e risco semelhante para desenvolver novas doenças definidoras de aids entre os coinfectados HIV/VHB e os pacientes monoinfectados pelo HIV.

De modo análogo, Nikolopoulo et al.⁴⁷ ao avaliarem 1 729 indivíduos com diagnóstico para HIV na Grécia entre 1984 e 2003, em um estudo de coorte retrospectivo, não observaram aumento significativo do risco de progressão para a aids em pacientes coinfectados pelo VHB.

1.4. Tratamento

O objetivo do tratamento dos indivíduos coinfectados pelo HIV/VHB é semelhante ao dos monoinfectados, ou seja, assegurar a supressão virológica, que levará à normalização da concentração da alanina aminotransferase (ALT), melhora histológica e prevenção de complicações, como cirrose, doença hepática terminal, carcinoma hepatocelular e morte, melhorando, consequentemente, a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, o tratamento tem como metas a prevenção da transmissão vertical do VHB, da reativação da infecção por esse vírus e, além de prevenir, tratar manifestações extra-hepáticas relacionadas (por exemplo, vasculites, púrpuras,

poliarterite nodosa, artralgias, neuropatia periférica, glomerulonefrites). O objetivo ideal é a eliminação do AgHBs, o que todavia é raramente alcançável com os fármacos anti-VHB atualmente disponíveis. Um objetivo mais realista é a indução de remissão virológica contínua^{29,30}.

Entre os antivirais usados para tratar a hepatite B, a atividade observada desses contra o HIV é variável, como se observa na figura 4^{48,49}.

A emtricitabina e o tenofovir alafenamida (TAF) são análogos de núcleos(t)ídeos que ainda não estão disponíveis no Brasil para tratamento da infecção pelo VHB.

Embora o entecavir tenha atividade contra o HIV-1 considerada anteriormente insignificante, verificou-se que o medicamento pode reduzir um logaritmo decimal na concentração do RNA do HIV-1 e selecionar a mutação M184V no gene da transcriptase reversa do HIV, que confere resistência à lamivudina⁵⁰. A telbivudina não demonstrou ter atividade anti-HIV *in vitro*, mas em um relato de caso observou-se redução da carga viral do HIV⁵¹. Entretanto, tanto o entecavir quanto a telbivudina devem ser prescritos somente associados a um esquema antirretroviral potente, quando se objetiva a indetecção da carga viral do HIV em pacientes coinfectados HIV/VHB.

Medicamento	Atividade anti-VHB	Atividade anti-HIV	Seleção de resistência ao HIV
Lamivudina	Sim	Sim	Sim
Adefovir	Sim	Não	Não
Entecavir	Sim	Parcial	Sim
Emtricitabina	Sim	Sim	Sim
Telbivudina	Sim	Parcial	Sim
Fumarato de tenofovir desoproxila (TDF)	Sim	Sim	Sim
Tenofovir alafenamida (TAF)	Sim	Sim	Sim

Figura 4 – Agentes antivirais e sua ação anti-VHB e anti-HIV

Outra opção para o tratamento da hepatite B é o interferon. Trata-se de um medicamento indicado como de primeira linha para pacientes monoinfectados. Entretanto, nos coinfectados pelo HIV seu uso associa-se a uma resposta virológica inferior e a maior toxicidade⁵².

As diretrizes brasileiras⁵³, americanas^{30,54} e europeias^{29,55} recomendam o início da TARV para todos os pacientes com infecção pelo HIV, independentemente do número de linfócitos T CD4+. No caso de indivíduos coinfectados pelo VHB, recomendam-se esquemas estruturados contendo TDF ou TDF associado à lamivudina ou combinações de dose fixa de emtricitabina/TDF ou TAF. O protocolo brasileiro recomenda que pacientes portadores de coinfeção HIV/VHB devem ter sua TARV estruturada com tenofovir.

Em revisão sistemática e metanálise⁵⁶, na qual foram analisados 23 estudos, em sua maioria retrospectivos, sobre a supressão do VHB pelo uso de tenofovir em pacientes coinfectados HIV/VHB, mostrou-se que a frequência de pacientes nos quais se alcança supressão viral do VHB aumenta com o tempo de tratamento contínuo. Para pacientes AgHBe reagentes e não reagentes, a proporção totalmente suprimida foi de 51,8%, 82,0%, 86,6% e 76,3%, 82,1%, 75,0% em um, dois e três anos, respectivamente, conforme se observa na figura 5. A proporção global de supressão total da carga viral de VHB em coinfectados foi de 57,4% no primeiro ano, 79,0% no segundo ano e 85,6% no terceiro ano. Como referência, deve-se destacar que a indetecção do DNA do VHB no primeiro ano foi superior nos monoinfectados (76%) em uso desse antiviral. Mutações conferidoras de resistência ao tenofovir, tais como, a combinação de rtL180M com rtM204V/I e rtA194T, ou ainda de N236T com A181V, foram raramente vistas e de significado incerto nesse estudo. Além disso, a exposição prévia à lamivudina ou emtricitabina não se mostrou associada à subsequente menor eficácia do tratamento.

FONTE: Price et al. (2013)

Figura 5 – Porcentagem de indivíduos coinfectados HIV/VHB em uso de tenofovir com DNA do VHB não detectável ao longo do tempo, segundo a detecção de AgHBe

O tenofovir é considerado o antiviral ideal para pacientes coinfectados HIV/VHB. No entanto, alguns pacientes exibem supressão viral incompleta, com viremia persistente ou transitória, porém a causa dessa resposta insuficiente não é bem esclarecida. Boyd et al.⁵⁷ acompanharam prospectivamente 111 pacientes coinfectados HIV/VHB, em uso de terapia antirretroviral contendo tenofovir e observaram resposta virológica (concentração de DNA do VHB abaixo de 60 UI/mL) em 96 (86%) pacientes, sendo que 86 permaneceram indetectáveis durante todo o acompanhamento, enquanto os outros 10 apresentaram viremia transitória detectável (carga viral acima de 60 UI/mL, de forma intermitente, após alcançar concentrações abaixo do limite de detecção viral). Esse padrão de resposta foi observado, apesar de exibirem boa adesão ao tratamento, confirmada por meio da detecção das concentrações plasmáticas de tenofovir. DNA do VHB em baixas concentrações (61 - 2000 UI/mL) foi detectado em 11 (10%) pacientes, também na presença do antiviral no plasma. Porém, cargas virais de VHB acima de 2

000 UI/mL foram verificadas em 4 (4%) indivíduos e mostraram-se associadas à não adesão ao tratamento. O impacto clínico desse controle subótimo da infecção pelo VHB, contudo, não foi estabelecido.

Mendes-Correa et al.⁵⁸ realizaram estudo transversal em um ambulatório de referência em IST/aids em São Bernardo do Campo com 847 indivíduos soropositivos para o HIV, sendo que 28 desses eram coinfectados pelo VHB, com duração de exposição à lamivudina e tenofovir variando de 4 a 216 meses. Mutações no gene da polimerase, particularmente associadas à resistência à lamivudina, foram identificadas (rtL180M + rtM204V/I) em 10 (50%) dos 20 indivíduos com viremia detectada. Além disso, quatro pacientes apresentaram a presença de tripla mutação rtV173L + rtL180M + rtM204V. Entre esses quatro, três apresentaram também as mutações sE164D + sI195M na região do envelope. Mutações no DNA do VHB foram observadas em dois pacientes com tripla mutação rtV173L + rtL180M + rtM204V: um na região de promotores do core (A1762T, G1764A) e outro, na região do pré-core (G1896A, G1899A); nesse último, ainda se detectaram mutações na região do envelope. Nenhuma mutação conferidora de resistência ao tenofovir foi detectada.

Amostra mais numerosa, que envolveu 223 pacientes coinfectados HIV/VHB e concentrações de DNA do VHB acima de 1000 UI/mL, foi avaliada em estudo multicêntrico realizado na França, entre janeiro e dezembro de 2007⁵⁹. No momento de inclusão no estudo, 47,5% dos pacientes não estavam em uso de qualquer medicamento com ação anti-VHB, ao passo que 17,9% nunca haviam sido tratados. Dentre aqueles pacientes que estavam em uso de terapia antirretroviral com ação anti-VHB, 47% utilizavam tenofovir. Mutações relacionadas com resistência à lamivudina foram observadas em 26% dos pacientes, ao passo que 2,7% apresentaram mutações conferidoras de resistência ao adefovir (rtA181T/V). A presença de mutações conferidoras de resistência à lamivudina estava associada a maior tempo de tratamento com esse antiviral, a idade mais elevada, a maior número de linfócitos T CD4+ periféricos e a menor carga viral de HIV.

1.5. Justificativa do estudo

Considerando-se a importância da coinfeção com VHB entre pessoas vivendo com HIV em todo o mundo, a frequência significativa de coinfeção HIV/VHB no Brasil e a escassez de dados sobre a influência da terapia antirretroviral sobre a viremia de VHB em nosso país, concebeu-se a realização do presente estudo.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

- Estimar a frequência de detecção do DNA viral no plasma de pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B (VHB) coinfectados pelo HIV e em uso de antirretrovirais.
- Verificar a associação entre detecção do DNA do VHB e características sociodemográficas, de exposição aos antirretrovirais e clínico-laboratoriais, relacionadas à infecção pelo HIV e pelo VHB.
- Pesquisar a presença de mutações genéticas do VHB conferidoras de resistência medicamentosa em pacientes virêmicos para essa infecção.

3. MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal e analítico de uma série de casos.

3.2. Procedimentos do estudo

3.2.1. Seleção de sujeitos

O estudo foi realizado no Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes HIV/Aids da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (SEAP HIV/Aids – HCFMUSP), que consiste em um ambulatório, onde é realizado o atendimento integral e interdisciplinar aos pacientes adultos vivendo com o HIV.

Foram avaliados os prontuários dos usuários atendidos no período de 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2015, sendo considerados elegíveis para o estudo aqueles com idade acima de 18 anos e que contemplavam os três seguintes critérios, no momento da inclusão:

- a. Diagnóstico de infecção pelo HIV, segundo critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde do Brasil⁶⁰;
- b. Infecção crônica pelo VHB: presença persistente do AgHBs no soro por um período de seis meses ou mais⁶¹;
- c. Terapia antirretroviral prescrita há mais de seis meses.

Não houve critério de exclusão.

3.2.2. Coleta dos dados

Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram convidados a participar do estudo. As informações referentes às variáveis de interesse foram coletadas em entrevistas individuais, análise de prontuário, avaliação de exames laboratoriais, realizados pela Divisão de Laboratório Central (DLC) e Instituto de Radiologia (InRad) do HCFMUSP, e de elastografia hepática transitória, realizada em serviços especializados na cidade de São Paulo, sem custos. Os dados foram registrados em ficha padronizada, especificamente elaborada para o presente estudo (Anexo A).

Os desfechos de interesse do estudo incluíram:

- a. Presença de viremia pelo VHB no plasma, aferida por detecção do ácido desoxirribonucleico (DNA) viral por meio de reação em cadeia pela polimerase quantitativa em tempo real;
- b. Genotipagem do VHB (se viremia detectada);
- c. Presença de mutações conferidoras de resistência medicamentosa, identificadas por sequenciamento do genoma do VHB (se viremia detectada).

A presença de viremia pelo VHB foi avaliada em relação às seguintes variáveis:

- I. Características sociodemográficas e antropométricas:
 - a. Sexo;
 - b. Idade;
 - c. Cor da pele autorreferida;
 - d. Escolaridade;
 - e. Índice de massa corporal (em kg/m^2).
- II. Características de exposição ao HIV e VHB:
 - a. Tempo de diagnóstico das infecções;

- b. Possibilidade de transmissão vertical (estado sorológico conhecido desde o nascimento);
- c. Comportamento sexual:
 - Orientação sexual;
 - Existência de parceria sexual fixa;
 - Número de parceiros(as) sexuais na vida e no último ano;
- d. Antecedente de transfusão sanguínea ou uso de hemoderivados;
- e. Uso de drogas ilícitas injetáveis e inaladas;
- f. Antecedente de privação de liberdade (passagem pelo sistema penitenciário);
- g. Ter tatuagem;
- h. Antecedente de acidente com material biológico;
- i. Antecedente de infecção sexualmente transmissível (IST).

III. Características clínicas:

- a. Consumo de álcool, aferido pelo questionário AUDIT modificado⁶²;
- b. Doenças definidoras de aids⁶³;
- c. Uso de terapia antirretroviral (TARV): medicamentos utilizados, período e autorrelato de adesão (aferido por meio do questionário MASRI modificado⁶⁴);
- d. Uso de outros medicamentos com ação anti-VHB.

IV. Dados laboratoriais:

- a. Pesquisa de antígeno “e” (AgHBe) e anticorpo anti-e (Anti-HBe) da hepatite B no soro – reagente ou não reagente;
- b. Nadir de linfócitos T CD4⁺/mm³ em sangue periférico e última avaliação quantitativa nos 365 dias prévios à inclusão no estudo;
- c. Última quantificação do ácido ribonucleico (RNA) do HIV, em cópias/mL, nos 180 dias prévios à inclusão no estudo;

- d. Número de plaquetas por mm^3 ;
- e. Tempo de protrombina (em segundos) e relação normalizada internacional (RNI);
- f. Concentração sérica de transaminases (ALT e AST), em UI/L;
- g. Concentração sérica de bilirrubina total, em mg/dL;
- h. Concentração sérica de gama glutamiltransferase, em UI/L;
- i. Concentração sérica de proteínas totais, albumina e gamaglobulinas, em g/dL;
- j. Concentração sérica de alfa-fetoproteína, em ng/mL;
- k. Pesquisa de anticorpos antivírus da hepatite C no soro (anti-VHC) – reagente ou não reagente;
- l. Detecção do RNA do vírus da hepatite C no plasma, por reação em cadeia pela polimerase em tempo real (nos pacientes com anti-VHC reagente) – detectável ou não detectável;
- m. Reações sorológicas para sífilis no soro (teste não-treponêmico: VDRL; teste treponêmico: quimioluminescência) – reagentes ou não reagentes;
- n. Pesquisa de anticorpos totais para o vírus linfotrópico humano de células T (HTLV) 1 e 2 no soro (ELISA) – reagente ou não reagente.

V. Elastografia hepática transitória (FibroScan[®]):

- a. Rigidez hepática, em kPa;
- b. Grau de esteatose hepática, por meio do parâmetro de atenuação controlada (CAP), medido em dB/m.

3.2.3. Exames laboratoriais

As amostras de sangue para exames laboratoriais foram coletadas no SEAP HIV/Aids – HCFMUSP, devidamente identificadas e acondicionadas em

embalagens apropriadas para o transporte. Os procedimentos laboratoriais foram realizados pela DLC e InRad do HCFMUSP.

A figura 6 resume o procedimento utilizado para a avaliação laboratorial.

Parametrização de coleta	Tubos	Acondicionamento e transporte	Laboratório
Carga viral de VHB	2 tubos com EDTA	Até 30 horas em temperatura ambiente	DLC – Biologia Molecular
Alfa-fetoproteína	1 tubo seco com gel	Até 2 horas em temperatura ambiente	InRad – Marcadores Tumoriais
Hemograma	1 tubo com EDTA	Enviado o mais rápido possível	DLC – Hematologia
Transaminases (ALT e AST), bilirrubina total	1 tubo seco com gel	Até 30 horas em temperatura ambiente	DLC - Bioquímica
Eletroforese de proteínas	2 tubos secos com gel		DLC - Imunologia
Anti-VHC	1 tubo seco com gel		
Anti-HTLV e sorologia para sífilis	1 tubo seco com gel		
Sorologia para VHB	1 tubo seco com gel		
Tempo de protrombina/RNI	1 tubo seco com citrato	Até 4 horas em temperatura ambiente	DLC - Coagulação

Figura 6 – Procedimentos de coleta, armazenamento e envio de material para exames laboratoriais

3.2.4. Detecção e quantificação do DNA do VHB no plasma

Uma amostra de sangue de cada paciente selecionado foi encaminhada à Seção de Biologia Molecular da Divisão de Laboratório Central do HCFMUSP para a detecção e quantificação do ácido desoxirribonucleico do vírus da hepatite B (DNA do VHB) no plasma.

O procedimento foi realizado com o ensaio *Abbott Real Time HBV*, seguindo-se as instruções do fabricante⁶⁵. Esse teste utiliza a reação em cadeia pela polimerase, combinada com a detecção fluorescente de tempo real, gerando produto amplificado do genoma viral. Pela seleção de uma região

altamente conservada no gene de superfície, o teste é capaz de detectar os genótipos A-H do VHB e não é alterado por mutantes YMDD, mutantes de fuga AgHBs, ou mutantes resistentes a fármacos. Os resultados são informados em unidades internacionais por mililitro (UI/mL).

Segundo informações do fabricante, a sensibilidade analítica de detecção do teste, com o procedimento de preparação de amostra de 0,5 mL, é de 6,40 UI/mL (IC 95%: 3,97-13,03 UI/mL). Para efeito prático, contudo, considera-se como limite inferior de quantificação a concentração de 10 UI/mL, enquanto o limite superior é de 1 bilhão UI/mL.

3.2.5. Genotipagem do VHB e pesquisa de mutações conferidoras de resistência aos antivirais

Os pacientes que apresentaram a quantificação de DNA do VHB em concentrações acima de 900 UI/mL, com elevada probabilidade de amplificação da região de interesse para sequenciamento, foram reconvocados para nova coleta de sangue. Um tubo com EDTA, contendo o material, foi enviado ao Laboratório de Gastroenterologia e Hepatologia Tropical, no Instituto de Medicina Tropical de São Paulo.

O material foi submetido à amplificação por PCR em tempo real, usando o sistema *Platinum Taq DNA polimerase* (*Life Technologies*) e os seguintes iniciadores (*primers*): PS3132F (5' CCT CCY GCH TCY ACC AAT CG 3'; nt 3132–3151) e 2920RM (5'ACG TCC CKC GHA GRA TCC AG 3'; nt 1417–1398) para a primeira etapa; e PS3201F (5' CAY CCH CAG GCM ATG CAG TGG 3'; nt 3201–3221) e P1285R (5' CWA GGA GTT CCG CAG TAT GG 3'; nt 1285–1266) para o segundo ciclo. Nas duas etapas de amplificação, foram realizados 35 ciclos de variação de temperatura: 94°C por 30 segundos, 48°C (primeira etapa) ou 54°C (segunda etapa) por 30 segundos, e 72°C por 1 minuto e 40 segundos. Os produtos de amplificação (*amplicons*) gerados no segundo ciclo foram purificados usando a enzima ExoSAP (*GE Healthcare*) e

então submetidos ao sequenciamento, conforme o *kit* ABI *BigDye*[®] *Terminator* (*Applied Biosystems*).

Para o sequenciamento, foram utilizados três pares de *primers*: 1 – PS3201F e HBV477R (5' GGA CAV ACG GGC AAC ATA CCT T 3'; nt 477–456); 2 – L372 (5' - TCG YTG GAT GTR TCT GCG GCG TTT TAT - 3'; nt 370–396) e RADE2M (5' - TGR CAN ACY TTC CAR TCA ATN GG - 3'; nt 989–970); 3 – P781F (5' GAR TCC CTT TWT RCC KCT RTT ACC 3'; nt 781–804) e P1285R. A eletroforese e leitura das fluorescências nas moléculas de DNA foram realizadas em um sequenciador automatizado ABI 3500 (*Applied Biosystems*). Esses *primers* amplificam toda a região RT do gene da DNA polimerase viral, parte do gene pré-S1 e integralmente os genes pré-S2 e S. Tais sequências contêm informação genética para a caracterização dos diferentes genótipos e subgenótipos do VHB com excelente confiabilidade.

A qualidade das sequências obtidas foi avaliada, utilizando-se o programa *Phred-Phrap*. A sequência consenso de cada amostra foi obtida pelo alinhamento das seis sequências geradas de cada paciente, usando o programa CAP3 (*Electropherogram quality analysis*).

Para a classificação dos genótipos e subgenótipos das amostras analisadas, as sequências foram alinhadas e editadas usando o software *BioEdit* e o programa integrado *Clustal_W*. Os genótipos e subgenótipos do VHB foram determinados por análise filogenética, com base em sequências disponíveis no banco de dados *GenBank*.

A análise de mutações no gene da polimerase do VHB limitou-se aos aminoácidos dos domínios A a E, incluindo aqueles localizados entre os domínios B–C e C–D, onde há mutações associadas à resistência a análogos núcleos(t)ídeos. Cada aminoácido na região RT da polimerase foi numerado seguindo o sistema independente do genótipo previamente padronizado^{66,67}. A figura 7 apresenta de forma resumida as mutações na polimerase (região RT)

relacionadas com resistência a lamivudina, adefovir, tenofovir e entecavir, que foram pesquisadas.

Região da RT (Domínio)	Posição do aminoácido na região RT	Medicamentos			
		Lamivudina	Adefovir	Entecavir	Tenofovir
A	80	L80V/I	L80V/I		
	84		V84M		
	85		S85A		
B	169			I169T	
	173	V173L			
	177				P177G
	180	L180M/C	L180M		
	181	A181T/V/S	A181T/V/S		A181T/V/S
Entre B-C	184			T184G/A/I/S/C/L/F/M	
	194	A194T			A194T
C	200	A200V			
	202			S202G/I/C/A	
	204	M204V/I/S		M204V/I/S	
	207	V/F/L/M207I			
Entre C-D	214	V214A	V214A		
	215	Q215S/Q215S	Q215S		
	217	L217P	L217R		
	218		E218G		
	219			S219A	
D	229	L229F			
	233		I233V		
	236		N236T		N236T
	237		P237H		
	238		N238T/D/R		
E	240		T240Y		
	245			Y245H	
	248		N248H		
	249				P249A
	250			M250V/I/L/C	

FONTE: Gomes-Gouvêa (2014)

NOTA: As mutações estão destacadas com diferentes cores, de acordo com o seu papel na resistência aos análogos nucleos(t)ídeos: **Azul**: mutações de resistência; **Vermelho**: mutações que conferem resistência parcial; **Verde**: mutações compensatórias, que restauram a capacidade replicativa quando associadas às mutações na posição 204; **Roxo**: mutações que conferem resistência ao entecavir apenas quando associadas às mutações rtM204I/V ± rtL280M; **Preto**: mutações potencialmente associadas com resistência.

Figura 7 – Mutações associadas à resistência do VHB aos análogos de nucleos(t)ídeos usados no tratamento da hepatite B e pesquisadas neste estudo

3.2.6. Elastografia hepática transitória

Com a finalidade de avaliar o grau de fibrose hepática, os pacientes incluídos no estudo foram encaminhados a duas clínicas na cidade de São Paulo para a realização de elastografia hepática transitória, usando FibroScan[®], com a orientação de um jejum mínimo de duas horas para o exame.

Para a realização do exame, um transdutor de ultrassom de um único elemento operando a 5 MHz é construído sobre o eixo de um pistão que atua como um vibrador. Ao pressionar um botão, vibrações transientes de baixa frequência (50 Hz) são transmitidas e as ondas de cisalhamento elásticas geradas propagam-se através dos tecidos subjacentes. A elastografia transitória mede a rigidez do fígado em um volume que se aproxima a um cilindro de 1 cm de largura por 4 cm de comprimento, entre 25 e 65 mm abaixo da superfície da pele. Esse volume é pelo menos 100 vezes maior do que uma amostra de biópsia e é, portanto, muito mais representativo do parênquima do fígado⁶⁸.

Sabe-se que a velocidade de propagação da onda de ultrassom está diretamente relacionada à rigidez, ou seja, quanto mais endurecido o tecido, mais rápida é a propagação das vibrações. Logo, quanto maior o resultado em quilopascals (kPa), maior o grau de fibrose do parênquima hepático. Os valores medidos podem variar de 2,5 a 75,0 kPa⁶⁹.

Durante a avaliação, o operador localiza uma área de fígado livre de grandes estruturas vasculares ou outras que não representem parênquima e inicia-se a aquisição dos valores, até obter 10 medidas válidas. As aquisições inválidas são automaticamente descartadas pelo programa, ocorrendo o mesmo se a pressão do transdutor na pele for demasiadamente ou pouco intensa. As medidas são aferidas aproximadamente no mesmo local em que se recomenda fazer a biópsia hepática, isto é, no espaço intercostal, tendo como ponto de referência, a intersecção entre a linha axilar média e uma linha

transversal e paralela aos rebordos costais, no nível do apêndice xifoide. O paciente deve permanecer em decúbito dorsal, com o braço direito em abdução máxima.

Em pacientes com hepatite B, independentemente da coinfeção com o HIV, os pontos de corte para predizer a presença de fibrose significativa e de cirrose foram de 7,2 e 11,0 kPa, respectivamente⁷⁰.

Além do estágio de fibrose, o exame permite avaliar esteatose hepática, por meio do parâmetro de atenuação controlada (CAP), expresso em decibéis por metro (dB/m), podendo este variar de 100 a 400 dB/m. Define-se um valor de corte de 300 dB/m para a detecção de esteatose moderada a avançada, com alta sensibilidade, enquanto indivíduos saudáveis apresentam CAP geralmente abaixo de 215 dB/m⁷¹.

Deve-se destacar, contudo, que o exame de elastografia transitória possui limitações de acurácia em pacientes com atividade inflamatória intensa (por exemplo, em hepatites virais agudas), nos obesos e em pacientes com espaço intercostal estreito. Além disso, não deve ser realizado em pacientes com ascite, em grávidas, sobre cicatrizes ou feridas na pele ou em pacientes com dispositivos implantáveis (marcapassos, desfibriladores etc.). Essas informações foram assumidas durante o presente estudo.

3.2.7. Análise dos dados

Os dados coletados de interesse do estudo foram inseridos em uma planilha no programa *Microsoft Excel* 2010 e analisados com auxílio do programa estatístico *IBM® SPSS Statistics®*, versão 23.

Inicialmente, foi realizada a análise descritiva das características sociodemográficas, antropométricas e de exposição aos vírus, além de dados clínicos, laboratoriais e de elastografia hepática transitória dos pacientes. Os

resultados foram apresentados em tabela de frequências para as variáveis categóricas e, no que tange às variáveis numéricas, foram feitas estimativas das medidas de tendência central e de dispersão.

Em relação às variáveis numéricas, após verificação de não normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk, empregou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney para a comparação dos grupos (virêmicos *versus* não virêmicos pelo VHB).

Para estudar a relação entre as variáveis categóricas, foi empregado o teste exato de Fischer ou o teste qui-quadrado de tendência linear, quando possível, com estimativa de *odds ratio* (OR) e o seu respectivo intervalo com 95% de confiança (IC 95%).

Em toda a análise, foi considerado nível de significância estatística de 5% ($p < 0,05$).

3.3. Aspectos éticos

A coleta dos dados foi iniciada após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da FMUSP e Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP - CAPPesq (Anexos B e C).

A participação dos sujeitos de pesquisa foi voluntária e a sua inclusão no estudo deu-se após assinarem um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em três vias (Anexo D), antes de qualquer procedimento, sendo que uma foi entregue ao paciente, outra arquivada no prontuário e a terceira guardada com os pesquisadores. Ao longo de toda a realização do estudo, foram garantidos o sigilo e a confidencialidade das informações coletadas, assim como o anonimato dos participantes.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

Entre 1º de janeiro e 31 de dezembro de 2015, foram atendidos 2 946 pacientes no Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes HIV/Aids da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (SEAP HIV/Aids – HCFMUSP). Após a análise de resultados laboratoriais pelo sistema HCMed, verificou-se que 83 desses pacientes apresentavam AgHBs por mais de seis meses, caracterizando uma frequência de 2,8% de pessoas vivendo com HIV cronicamente coinfectadas pelo VHB (IC 95%: 2,3-3,4%).

Todos os pacientes estavam em uso de terapia antirretroviral há mais de seis meses e foram considerados elegíveis para a pesquisa. Entretanto, 28 não puderam ser avaliados, por motivo de óbito, recusa, perda de contato, abandono do tratamento, transferência de serviço ou sororeversão do AgHBs, conforme ilustra a figura 8.

Para essa exclusão, considerou-se como tendo abandonado o tratamento os pacientes que não haviam retirado medicamentos antirretrovirais a partir de três meses após a data prevista e que não retornaram às consultas agendadas em um período de seis meses, conforme critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde⁷².

Figura 8 – Investigação dos casos de pessoas vivendo com HIV coinfectadas pelo VHB – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015

Os 56 pacientes avaliados no presente estudo não diferiram significativamente dos não avaliados pelos motivos anteriormente descritos. O percentual de pacientes do sexo masculino incluídos na análise dos dados foi de 96,4% (IC 95%: 89,0-99,3%) *versus* 92,6% entre os não incluídos (IC 95%: 78,3-98,4%). Em relação à idade, a mediana dos avaliados foi de 53 anos (IC 95%: 51-55 anos) *versus* 50 anos (IC 95%: 46-54 anos) entre os não avaliados (Figura 9).

Figura 9 – Idade dos pacientes vivendo com HIV coinfectados pelo VHB, segundo inclusão ou não no estudo – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015

Entre os 56 pacientes avaliados no estudo, a maioria foi do sexo masculino (96%), com idade acima de 50 anos (66%), da cor branca (59%), com pelo menos oito anos de estudo (61%) e peso normal (64%), conforme se observa na tabela 1. A idade mediana da amostra estudada foi de 52 anos (36-71 anos), o tempo mediano de estudo foi de 11 anos (0-15 anos) e o índice mediano de massa corporal foi de 23,84 kg/m² (16,23-32,65 kg/m²).

O tempo mediano de diagnóstico de infecção pelo HIV foi de 18,1 anos (2,0-28,3 anos) e o tempo mediano de diagnóstico de infecção pelo VHB foi de 15,0 anos (1,0-29,0 anos). A maioria (77%) dos pacientes apresentava tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV acima de 15 anos, enquanto a maioria (55%) apresentava tempo de diagnóstico de infecção pelo VHB abaixo de 15 anos.

Tabela 1 – Características sociodemográficas e antropométricas dos 56 pacientes vivendo com HIV coinfectados pelo VHB – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015

Variáveis	N	%
Sexo		
Masculino	54	96
Feminino	2	4
Idade (anos)		
< 50	19	34
50-60	26	46
> 60	11	20
Cor da pele		
Branca	33	59
Parda	20	36
Preta	2	3
Amarela	1	2
E escolaridade		
Sem instrução ou ensino fundamental incompleto	12	21
Ensino fundamental completo ou ensino médio incompleto	10	18
Ensino médio completo e ensino superior incompleto	22	40
Ensino superior completo	12	21
IMC (kg/m²)		
Abaixo do peso (< 18,5)	2	4
Peso normal (18,5-24,9)	36	64
Sobrepeso (25,0-29,9)	16	28
Obeso (> 29,9)	2	4

IMC, índice de massa corporal

Nenhum paciente referiu sororreatividade para HIV e VHB conhecida desde o nascimento.

Setenta e oito por cento dos pacientes do sexo masculino informaram que faziam sexo com homens. Por sua vez, as duas pacientes do sexo feminino referiram ser heterossexuais, relataram antecedente de parceiro sexual usuário de droga injetável e não souberam relatar sobre antecedente de parceiro bissexual.

Três (5%) participantes do estudo relataram antecedente de privação de liberdade, com tempos de permanência de 15 dias, 12 meses e 44 meses, respectivamente.

Quarenta e um (73%) indivíduos relataram antecedente de uma ou mais infecções sexualmente transmissíveis (IST), na frequência que segue: 31 informaram diagnóstico de sífilis (55%), 21 de gonorreia (38%), 10 de condiloma acuminado (18%) e dois de herpes genital (4%). Destaca-se que 17 pacientes (30%) referiram mais de uma IST.

As características de exposição ao HIV e VHB são descritas na tabela 2.

Tabela 2 – Características de exposição ao HIV e VHB dos 56 pacientes vivendo com HIV coinfectados pelo VHB – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015

Variáveis	N	%
Tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV		
< 15 anos	13	23
15-20 anos	21	38
20-25 anos	16	29
> 25 anos	6	11
Tempo de diagnóstico de infecção pelo VHB		
< 15 anos	31	55
15-20 anos	15	27
20-25 anos	8	14
> 25 anos	2	4
Orientação sexual dos pacientes do sexo masculino (N=54)*		
Homossexual	30	56
Heterossexual	12	22
Bissexual	12	22
Teve parceiro(a) sexual fixo(a) durante a vida		
Não	5	9
Sim	51	91
Tem parceiro(a) sexual fixo(a) no momento de admissão no estudo		
Não	30	54
Sim	26	46
Número de parceiros(as) sexuais durante a vida		
< 10	12	21
10-100	35	63
> 100	8	14
Não sabe	1	2
Número de parceiros(as) sexuais no último ano		
0	12	21
1	29	52
2-20	12	21
> 20	3	5
Transusão de sangue ou hemoderivados antes do diagnóstico de infecção pelo HIV		
Não	51	91
Sim	5	9
Uso de drogas ilícitas injetáveis		
Não	52	93
Sim	4	7
Uso de drogas ilícitas inaladas		
Não	40	71
Sim	16	29

continua

Tabela 2 – Características de exposição ao HIV e VHB dos 56 pacientes vivendo com HIV coinfectados pelo VHB – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015 (conclusão)

Variáveis	N	%
Tatuagem feita antes do diagnóstico de infecção pelo HIV		
Não	48	86
Sim	8	14
Antecedente de privação de liberdade		
Não	53	95
Sim	3	5
Antecedente de acidente com material biológico		
Não	50	89
Sim	4	7
Não sabe	2	4
Antecedente de infecção sexualmente transmissível		
Não	15	27
Sim	41	73

Considerando-se as categorias hierarquizadas de exposição ao HIV, verificou-se que 90% dos casos puderam ser caracterizados como decorrentes de exposição sexual (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição dos 56 pacientes vivendo com HIV coinfectados pelo VHB, segundo categoria de exposição hierarquizada – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015

Categorias de exposição	N	%
Sexual		
Homossexual	39	70
Heterossexual	11	20
Sanguínea		
UDI	3	5
Transfusão sanguínea	3	5

UDI, uso de drogas injetáveis

Quarenta e três (80%) participantes referiram que nunca tomavam bebidas alcoólicas ou a usavam uma vez por mês ou menos. Nas ocasiões em que bebiam, a maioria referiu o consumo de até quatro doses (46%). Setenta e sete por cento relataram que nunca tomavam seis ou mais doses em uma ocasião (Tabela 4). Dentre os 33 (59%) indivíduos que informaram ter seu

consumo de álcool durante a vida, 27 referiram que no momento de inclusão no estudo apresentavam maior consumo em relação ao seu histórico, enquanto seis relataram que haviam reduzido tal consumo.

Tabela 4 – Características do consumo de álcool dos 56 pacientes vivendo com HIV coinfectados pelo VHB – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015

Variáveis	N	%
Frequência com que toma bebidas alcoólicas		
Nunca	25	45
Uma vez por mês ou menos	19	34
2 a 4 vezes por mês	5	9
2 a 3 vezes por semana	4	7
4 ou mais vezes por semana	3	5
Número de doses nas ocasiões em que bebe		
Nunca bebe	25	45
1 a 2 doses	15	27
3 ou 4 doses	11	20
5 ou 6 doses	5	9
7 ou mais doses	-	-
Frequência em que toma seis ou mais doses numa ocasião		
Nunca	43	77
Uma vez por mês ou menos	8	14
2 a 4 vezes por mês	4	7
2 a 3 vezes por semana	1	2
4 ou mais vezes por semana	-	-
Consumo da mesma quantidade durante a vida		
Não	33	59
Sim	23	41

Vinte e três (41%) pacientes tinham histórico de doenças definidoras de aids, na frequência apresentada na tabela 5, sendo que 10 (18%) participantes apresentaram duas doenças ou mais.

Tabela 5 – Doenças definidoras de aids de 23 pacientes vivendo com HIV coinfectados pelo VHB – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015

Doença definidora	N	%
Tuberculose extrapulmonar	11	30
Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	5	14
Doença por Citomegalovírus (retinite ou outros órgãos, exceto fígado, baço ou linfonodos)	4	11
Sarcoma de Kaposi	4	11
Criptosporidiose intestinal crônica (duração > 1 mês)	3	8
Neurotoxoplasmose	3	8
Candidíase esofágica ou de traqueia, brônquios ou pulmões	2	6
Carcinoma cervical invasivo	1	3
Criptococose extrapulmonar	1	3
Infecção disseminada por micobactérias não <i>M. tuberculosis</i>	1	3
Linfoma não-Hodgkin de células B ou primário do sistema nervoso central	1	3

Os 56 pacientes avaliados faziam uso de lamivudina no momento da inclusão no estudo. Em relação ao tenofovir, verificou-se que dois pacientes não estavam em uso desse medicamento antirretroviral, devido a histórico de nefrotoxicidade.

Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos constavam da terapia antirretroviral (TARV) de 31 (55%) pacientes no momento de inclusão no estudo. Inibidores da protease eram componentes da TARV de 24 (43%) pacientes. Um (2%) paciente fazia uso de inibidor de fusão, enquanto outros cinco (9%) usavam inibidores da integrase.

Os esquemas medicamentosos componentes da TARV utilizados no momento da admissão ao estudo estão representados na tabela 6.

Tabela 6 – Esquemas medicamentosos componentes da terapia antirretroviral (TARV) dos 56 pacientes vivendo com HIV coinfectados pelo VHB no momento da admissão no estudo – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015

Terapia antirretroviral	N	%
Tenofovir + Lamivudina + Efavirenz	25	45
Tenofovir + Lamivudina + Atazanavir/ritonavir	9	16
Tenofovir + Lamivudina + Lopinavir/ritonavir	7	13
Tenofovir + Lamivudina + Nevirapina	3	5
Tenofovir + Lamivudina + Darunavir/ritonavir + Dolutegravir	2	4
Tenofovir + Lamivudina + Darunavir/ritonavir	1	2
Tenofovir + Lamivudina + Darunavir/ritonavir + Dolutegravir + Etravirina	1	2
Tenofovir + Lamivudina + Darunavir/ritonavir + Raltegravir + Enfuvirtida	1	2
Tenofovir + Lamivudina + Ritonavir	1	2
Tenofovir + Lamivudina + Zidovudina	1	2
Tenofovir + Lamivudina + Zidovudina + Efavirenz	1	2
Tenofovir + Lamivudina + Zidovudina + Nevirapina	1	2
Tenofovir + Lamivudina + Zidovudina + Atazanavir/ritonavir	1	2
Abacavir + Lamivudina + Dolutegravir	1	2
Zidovudina + Lamivudina + Lopinavir/ritonavir	1	2

As respostas quanto ao autorrelato de adesão à medicação antirretroviral são apresentadas na tabela 7.

Tabela 7 – Autorrelato de adesão à medicação antirretroviral dos 56 pacientes com HIV coinfectados pelo VHB – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015

Variáveis	N	%
Usou acima de 85% dos medicamentos prescritos nos últimos 30 dias		
Não	5	9
Sim	51	91
Usou acima de 85% dos medicamentos prescritos nos últimos 30 dias em até duas horas do horário proposto		
Não	5	9
Sim	51	91

Em relação a outros medicamentos com ação anti-VHB, verificou-se que três (5%) pacientes haviam feito uso de interferon peguilado para o tratamento de hepatite C crônica, sendo que dois o haviam utilizado por 12 meses e um

por seis meses, mantendo-se com resposta virológica sustentada para o VHC. Adicionalmente, verificou-se que dois (4%) pacientes estavam em uso de entecavir, associado à TARV com tenofovir e lamivudina.

Observou-se detecção do DNA do VHB em 16 pacientes entre os 56 estudados, ou seja, 28,6% (IC 95%: 18,0-41,3%), sendo que 12 destes apresentavam carga viral igual ou inferior a 900 UI/mL (Figura 10).

Figura 10 – Quantificação do DNA viral nos 16 pacientes virêmicos pelo VHB (em UI/mL) – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015

Vinte e um pacientes (38%) apresentavam AgHBe reagente, ao passo que 18 (32%) tinham anti-HBe reagente. Em 17 (30%) dos indivíduos, não se detectou AgHBe nem anti-HBe.

O nadir de linfócitos T CD4+ foi de 158,5 células/mm³ (2-415 células/mm³), enquanto o número de linfócitos T CD4+ nos 365 dias prévios à inclusão no estudo foi de 626,5 células/mm³ (121-1 560 células/mm³). A última carga viral do HIV nos 180 dias prévios encontrava-se indetectável (< 40 cópias/mL) em 51 (91%) indivíduos.

Quanto aos exames laboratoriais hematológicos e bioquímicos, os resultados estão expressos na tabela 8.

Tabela 8 – Exames laboratoriais e bioquímicos dos 56 pacientes vivendo com HIV coinfectados pelo VHB – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015

Exame	Mediana	IIQ	Mínimo	Máximo
Plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	188,5	163,0-229,3	42	350
Tempo de protrombina (s)	12,2	11,9-12,8	11,3	15,6
RNI	1,03	0,98-1,09	0,93	1,31
AST (UI/L)	26,0	19,0-42,3	11	229
ALT (UI/L)	24,0	20,0-35,5	14	107
Bilirrubina total (mg/dL)	0,5	0,3-0,8	0,2	3,9
Gama-GT (UI/L)	37,0	22,0-81,8	12	162
Proteínas totais (g/dL)	7,5	7,2-7,8	6,5	8,9
Albumina (g/dL)	4,0	3,9-4,2	3,5	4,8
Gamaglobulina (g/dL)	1,3	1,1-1,6	0,8	2,5
Alfa-fetoproteína (ng/mL)	2,5	2,1-3,4	1,1	8,4

IIQ, intervalo interquartil; RNI, relação normalizada internacional; AST, aspartato aminotransferase; ALT, alanina aminotransferase; Gama-GT, gama glutamiltransferase

Dez (18%) pacientes apresentavam também sorologia reagente anti-VHC, sendo que destes, três (5%) apresentavam-se virêmicos pelo vírus da hepatite C (VHC).

Foi verificada sorologia para sífilis por quimioluminescência reagente em 36 (64%) pacientes, enquanto o VDRL se mostrou reagente em 20 (36%) desses, em diluição igual ou superior a 1/8 em 13 (23%).

Dois pacientes (4%) apresentaram anticorpos contra o vírus linfotrópico humano de células T (HTLV), pelo método imunoenzimático.

Pôde-se realizar elastografia hepática transitória em 41 (73%) pacientes incluídos no estudo, uma vez que 15 indivíduos faltaram às datas de convocação ou se recusaram a fazer o exame. Dentre os que o fizeram, observou-se que a maioria (61%) dos pacientes não apresentava fibrose hepática significativa, exibindo rigidez inferior a 7,2 kPa. Adicionalmente, a maioria (54%) dos pacientes avaliados não apresentava esteatose moderada ou avançada, indicada pelo parâmetro de atenuação controlada (CAP) entre

215 e 300 dB/m. Os dados verificados na elastografia hepática transitória podem ser observados na tabela 9.

Tabela 9 – Rigidez hepática e parâmetro de atenuação controlada de 41 pacientes vivendo com HIV em uso de antirretrovirais coinfetados pelo VHB – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015

Variáveis	N	%
Rigidez hepática (kPa)		
< 7,2	25	61
7,2 - 11,0	10	24
> 11,0	6	15
CAP (dB/m)		
< 215	15	36
215 – 300	22	54
> 300	4	10

CAP, parâmetro de atenuação controlada

Com a finalidade de avaliar a associação entre a detecção plasmática do DNA do VHB e as variáveis numéricas de interesse do estudo, procedeu-se a análise bivariada. Foram verificadas as medianas e intervalos interquartis de cada uma, comparando-as segundo a presença ou não de viremia (Tabela 10). Nessa análise, foram verificados valores significativamente mais elevados de RNI ($p = 0,045$) no grupo de virêmicos,

Em contraste, o grupo de pacientes virêmicos não apresentou diferença significativa em relação ao grupo de pacientes não virêmicos quanto à idade, IMC, tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV e pelo VHB, número de plaquetas, tempo de protrombina, concentrações de ALT, AST, bilirrubina total, gama-GT, proteínas totais, albumina, gamaglobulinas e alfa-fetoproteína.

Tabela 10 – Comparação de variáveis numéricas, segundo a presença ou não de viremia pelo VHB – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015

Variáveis	Viremia pelo VHB				p
	Não (N=40)		Sim (N=16)		
	Mediana	IIQ	Mediana	IIQ	
Características sociodemográficas e antropométricas					
Idade (anos)	52,0	48,0-57,0	55,0	49,0-59,0	0,643
IMC (kg/m ²)	23,8	22,0-25,6	24,8	20,7-27,0	0,663
Tempo de diagnóstico (anos)					
Infecção pelo HIV	17,9	15,7-20,9	19,8	15,0-22,0	0,828
Infecção pelo VHB	15,0	10,5-18,0	12,5	3,5-16,5	0,167
Tempo de uso de medicamentos antirretrovirais (anos)					
Lamivudina	16,0	13,0-18,0	18,0	16,0-20,0	0,130
Tenofovir	10,2	7,5-11,4	10,3	5,9-11,2	0,779
Dados laboratoriais					
Plaquetas (x 10 ³ /mm ³)	193,5	163,0-232,5	181,0	163,0-232,5	0,663
ALT (UI/L)	25,0	19,0-39,0	31,0	20,0-51,0	0,268
AST (UI/L)	24,0	19,0-36,0	27,0	22,0-33,0	0,280
Bilirrubina total (mg/dL)	0,4	0,29-0,70	0,6	0,41-1,02	0,102
Gama-GT (UI/L)	34,0	22,0-79,0	44,0	23,0-81,0	0,580
Tempo de protrombina (s)	12,1	11,6-12,8	12,6	12,1-13,1	0,114
RNI	1,00	0,97-1,07	1,06	1,03-1,10	0,045
Proteínas totais (g/dL)	7,5	7,2-7,8	7,6	7,3-8,3	0,501
Albumina (g/dL)	4,1	3,9-4,3	4,0	3,8-4,1	0,065
Gamaglobulina (g/dL)	1,3	1,1-1,6	1,6	1,3-1,8	0,147
Alfa-fetoproteína (ng/mL)	2,5	2,1-3,3	2,6	2,2-3,7	0,771

VHB, vírus da hepatite B; IIQ, intervalo interquartil; IMC, índice de massa corporal; HIV, vírus da imunodeficiência humana; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; Gama-GT, gama glutamiltransferase; RNI, razão normalizada internacional

Particularmente, no que tange ao uso de antirretrovirais com ação anti-VHB, verificou-se que o tempo de uso de lamivudina e tenofovir não se mostrou associado à detecção plasmática do DNA viral (Figuras 11 e 12).

Figura 11 – Comparação do tempo de uso de lamivudina (em anos) dos 56 indivíduos incluídos no estudo, segundo a presença de viremia pelo VHB ou não – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015

Figura 12 – Comparação do tempo de uso de tenofovir (em anos) em 54 indivíduos em uso desse antirretroviral no momento de inclusão no estudo, segundo a presença de viremia pelo VHB ou não – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015

A tabela 11 apresenta a comparação de variáveis categóricas de interesse entre indivíduos virêmicos e não virêmicos pelo VHB. Mostraram-se diretamente associadas à detecção de viremia pelo VHB: menor escolaridade, com 0% de prevalência na categoria do ensino superior completo *versus* 50% na categoria sem instrução e fundamental incompleto ($p = 0,015$), antecedente de doença definidora de aids [OR: 3,43 (IC 95%: 1,10-11,50); $p = 0,040$], detecção de AgHBe reagente [OR: 6,60 (IC 95%: 1,84-23,6); $p = 0,003$]. Por outro lado, observou-se que a última contagem de linfócitos T CD4+ acima de 500 células/mm³ nos 365 dias prévios à inclusão no estudo [OR: 0,18 (IC 95%: 0,04-0,71); $p = 0,016$] e a detecção de anti-HBe reagente [OR: 0,21 (IC 95%: 0,04-0,99); $p = 0,043$] se mostraram inversamente associadas à detecção plasmática do DNA do VHB.

Já em relação ao sexo, cor da pele, categoria hierarquizada de exposição ao HIV, consumo de bebidas alcoólicas, nadir de células CD4+, carga viral do HIV, detecção de anticorpos contra o VHC, RNA do VHC, teste treponêmico (quimioluminescência) e não treponêmico (VDRL) para sífilis, detecção de anticorpos contra o HTLV, rigidez hepática e CAP não se constatou diferença significativa entre o grupo de pacientes virêmicos e não virêmicos pelo VHB.

Tabela 11 – Comparação de variáveis categóricas, segundo a presença ou não de viremia pelo VHB – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015

Variáveis	Virêmicos pelo VHB				OR	IC 95%		P	Total
	Não (N=40)		Sim (N=16)			Inferior	Superior		
	N	%	N	%					
Sexo								0,506	
Masculino	38	70	16	30	1	-	-		54
Feminino	2	100	-	-	0				2
Cor da pele								0,123	
Brancos	26	79	7	21	1	-	-		33
Não brancos	14	61	9	39	2,30	0,73	7,70		23
Escolaridade								0,015*	
Sem instrução e fundamental incompleto	6	50	6	50	1	-	-		12
Fundamental completo e médio incompleto	7	70	3	30	0,42	0,07	2,49		10
Médio completo e superior incompleto	15	68	7	32	0,46	0,10	2,10		22
Superior completo	12	100	-	-	0				12
Categoria hierarquizada de exposição ao HIV								0,111	
Heterossexual	10	91	1	9	1	-		-	11
Homossexual	26	67	13	33	5,00	0,89	11,90		39
UDI	1	33	2	67	20,00	0,12	68,00		3
Transfusão sanguínea	3	100	-	-	0				3
Consumo de bebidas alcoólicas								0,269	
Nunca	20	80	5	20	1	-	-		25
≤ 1 vez/mês	12	63	7	37	2,33	0,60	9,02		19
≥ 2 a 4 quatro vezes/mês ou mais	8	67	4	33	2,00	0,40	9,40		12
Doenças definidoras de aids								0,040	
Não	27	82	6	18	1	-	-		33
Sim	13	57	10	43	3,43	1,10	11,50		23
continua									

continua

Tabela 11 – Comparação de variáveis categóricas, segundo a presença ou não de viremia pelo VHB – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015 (continuação)

Variáveis	Virêmicos pelo VHB				OR	IC 95%		P	Total
	Não (N=40)		Sim (N=16)			Inferior	Superior		
	N	%	N	%					
Última contagem de células CD4+ (número/mm ³)								0,016*	
≤ 500	5	42	7	58	1	-	-		12
> 500	35	80	9	20	0,18	0,04	0,71		44
Nadir de células CD4+ (número/mm ³)								0,660*	
< 100	14	64	8	36	-	-	-		22
100-500	19	76	6	24	0,55	0,15	1,55		25
> 500	7	78	2	22	0,50	0,08	3,00		9
Carga viral do HIV								0,135	
Não detectável	38	75	13	25	1	-	-		51
Detectável	2	40	3	60	4,38	0,65	29,20		5
AgHBe								0,003	
Não reagente	30	86	5	14	1	-	-		35
Reagente	10	48	11	52	6,60	1,84	23,60		21
Anti-HBe								0,043	
Não reagente	24	63	14	37	1	-	-		38
Reagente	16	89	2	11	0,21	0,04	0,99		18
Anti-VHC								0,301	
Não reagente	34	74	12	26	1	-	-		46
Reagente	6	60	4	40	1,89	0,45	7,89		10
RNA do VHC§								0,666	
Não detectável	4	57	3	43	1	-	-		7
Detectável	2	67	1	33	0,66	0,03	11,28		3
VDRL								0,291	
Não reagente	24	67	12	33	1	-	-		36
Reagente	16	80	4	20	0,50	0,14	1,83		20
Sífilis - QL								0,581	
Não reagente	13	76	4	24	1	-	-		17
Reagente	27	69	12	31	0,69	0,19	2,57		39
Anti-HTLV								0,500	
Não reagente	38	70	16	30	1	-	-		54
Reagente	2	100	-	-	0				2

continua

Tabela 11 – Comparação de variáveis categóricas, segundo a presença ou não de viremia pelo VHB – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015 (conclusão)

Variáveis	Virêmicos pelo VHB				OR	IC 95%		P	Total
	Não (N=40)		Sim (N=16)			Inferior	Superior		
	N	%	N	%					
Rigidez hepática (kPa)#								0,223	
< 7,2	19	76	6	24	1	-	-		25
7,2 – 11,0	8	80	2	20	0,79	0,13	4,70		10
> 11,0	3	50	3	50	3,16	0,50	20,00		6
CAP (dB/m)#								0,398	
< 215	12	80	3	20	1	-	-		15
215-300	15	68	7	32	1,80	0,39	8,80		22
> 300	3	75	1	25	1,33	0,09	17,80		4

VHB, vírus da hepatite B; OR, *odds ratio*; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; HIV, vírus da imunodeficiência humana; UDI, uso de drogas injetáveis; AgHBe, antígeno “e” do VHB; Anti-HBe, anticorpo contra o antígeno “e” do VHB; Anti-VHC, anticorpo contra o vírus da hepatite C; RNA do VHC, ácido ribonucleico do vírus da hepatite C; VDRL, *Venereal Disease Research Laboratory*; QL, quimioluminescência; HTLV, anticorpo contra o vírus linfotrópico humano de células T; CAP, parâmetro de atenuação controlada

§ Realizado somente nos 10 pacientes com anti-VHC reagente.

Dados disponíveis para 41 pacientes.

* Qui-quadrado de tendência linear.

Os quatro pacientes que apresentaram viremia pelo VHB em concentrações superiores a 900 UI/mL foram avaliados quanto ao genótipo viral e à presença de mutações conferidoras de resistência aos antivirais anti-VHB. O subgenótipo A1 foi observado em três (75%) amostras e o subgenótipo D2 em outra. Mutações conferidoras de resistência foram identificadas nas quatro amostras analisadas, que apresentaram perfil de resistência total à lamivudina e parcial ao entecavir (Tabela 12).

Tabela 12 – Carga viral, subgenótipo do VHB, mutações observadas, perfil de resistência do VHB e tempo de uso de lamivudina em pacientes virêmicos em concentrações plasmáticas do DNA viral superiores a 900 UI/mL – SEAP HIV/Aids – HCFMUSP (São Paulo) – 2015

Paciente	Carga viral do VHB (em UI/mL)	Subgenótipo	Mutações observadas na região RT (domínios funcionais e regiões interdomínios B-C e C-D)	Perfil de resistência			
				LAM	ADV	ETV	TDF
1	929	A1	rtL180M + rtM204V + rtL229F	R	S	I	S
2	2877	D2	rtV173L + rtL180M + rtM204V	R	S	I	S
3	49425077	A1	rtL180M + rtA200V + rtM204I	R	S	I	S
4	2518	A1	rtL180M + rtM204V + rtL229V + rtV253I	R	S	I	S

VHB, vírus da hepatite B; LAM, lamivudina; ADV, adefovir; ETV, entecavir; TDF, fumarato de tenofovir desoproxila; S, sensível; I, sensibilidade intermediária; R, resistente

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Neste estudo, conduzido em um ambulatório universitário de referência no atendimento integral de pessoas vivendo com HIV na cidade de São Paulo, observou-se uma frequência de 2,8% de indivíduos coinfectados pelo VHB (IC 95%: 2,3-3,4%). Destes, em 28,6% (IC 95%: 18,0-41,3%) houve detecção plasmática do DNA viral, apesar do uso de medicamentos com ação anti-VHB.

Para melhor entendimento dos achados anteriormente enumerados, é importante, inicialmente, salientar as características da amostra estudada.

A população analisada no presente estudo foi predominantemente composta por indivíduos do sexo masculino e homossexuais, características estas, semelhantes às descritas em pesquisas realizadas previamente no SEAP HIV/Aids – HCFMUSP^{73,74}. Além disso, a maioria dos pacientes tinha idade acima dos 50 anos (66%), enquanto, em grupo atendido na década de 1990, identificou-se que 59% dos indivíduos tinham entre 31 e 50 anos, e naqueles atendidos na década de 2000, o estudo descreveu idade média de 44,8 anos, com desvio padrão de 7,2 anos. Este último dado demonstra o envelhecimento da população atendida no serviço. No que tange à forma de possível aquisição do HIV, verificou-se na presente amostra que apenas 5% dos indivíduos relataram uso de drogas injetáveis, o que sugere ser este meio pouco significativo de aquisição viral, perante outras formas.

Em relação à escolaridade, constatou-se que 61% dos indivíduos estudados relataram pelo menos 11 anos de estudo, o que coincide com achados de trabalho anteriormente realizado no mesmo serviço, sugerindo ser uma característica dos usuários dessa instituição um nível mais elevado de instrução⁷⁵.

A frequência de indivíduos coinfectados está abaixo da verificada em outros estudos realizados também no SEAP HIV/Aids – HCFMUSP, com pacientes atendidos nos anos de 1996 e 2006-2007, quando se observou presença de AgHBs em 5,7% e 4,9%, respectivamente^{73,74}. Essa redução poderia ser devida ao rastreamento rotineiro de biomarcadores de infecção pelo VHB, conduzido no serviço, além da vacinação dos suscetíveis, conforme recomendações nacionais⁵³.

Cabe destacar que a taxa de indivíduos virêmicos pelo VHB (28,6%) observada neste estudo foi elevada. Tal desfecho foi identificado na presença de longo tempo de tratamento com medicamentos antirretrovirais com ação anti-VHB (mediana de 10,3 anos de uso de tenofovir e 18,0 anos de lamivudina). Tenofovir e lamivudina estavam prescritos em todos os casos como parte da terapia antirretroviral; em um dos casos, entecavir também estava prescrito. Em dois indivíduos incluídos na amostra, o tenofovir não fazia parte do esquema terapêutico, por nefrotoxicidade prévia, mas não se detectou viremia pelo VHB nestes. A supressão da replicação do VHB foi previamente avaliada por estudos longitudinais realizados em diversos países, que revelaram respostas virológicas mais favoráveis, se comparadas à ora observada no SEAP HIV/Aids – HCFMUSP. Assim, por exemplo, em estudo multicêntrico realizado na Holanda por de Vries-Sluijs et al.⁷⁶, que analisou 102 pacientes, sendo 92% do sexo masculino, idade média de 42 anos, com desvio padrão de 8,9 anos, e tempo mediano de seguimento de 55 meses, observou-se que, em pacientes AgHBe reagentes, a probabilidade cumulativa de atingir resposta virológica em um, dois, três, quatro e cinco anos de tratamento foi de 31%, 70%, 83%, 88% e 92%, respectivamente, enquanto naqueles com AgHBe não reagentes, foi de 47%, 85%, 85% e 100%, respectivamente, nos primeiros quatro anos. Analogamente, em outro estudo, desenvolvido por Price et al.⁵⁶, já citado na introdução deste trabalho, houve a supressão total da carga viral de VHB em mais de 85% dos pacientes no terceiro ano em uso de tenofovir. Matthews et al.⁷⁷, por sua vez, avaliaram 169 indivíduos coinfectados HIV/VHB na Austrália, Estados Unidos e Tailândia, em uso de tratamento anti-VHB ou terapia antirretroviral combinada, acompanhados semestralmente por um

tempo mediano de 2,8 anos. Os esquemas mais usados foram TDF/emtricitabina (57%), lamivudina ou emtricitabina (19%) ou monoterapia com TDF (13%), entre aqueles que estavam em tratamento. Os autores detectaram DNA do VHB no plasma em 20,8% dos indivíduos, o que foi associado à presença de AgHBe, terapia antirretroviral por um período inferior a dois anos, contagem de células CD4+ periféricas inferior a 200 células/mm³, RNA do HIV detectável, autorrelato de adesão ao tratamento inferior a 95% e o uso isolado de medicamento anti-VHB (lamivudina/emtricitabina, TDF ou outro).

Após contextualização da amostra estudada, serão discutidos os fatores associados à detecção do DNA do VHB no plasma de indivíduos coinfectados HIV/VHB, buscando-se melhor entender a maior frequência de viremia pelo VHB encontrada.

A menor escolaridade foi um fator diretamente associado à viremia pelo VHB neste estudo. Pode-se especular que tal associação seja dependente de possível falha de adesão ao tratamento instituído, dado que tal relação foi objeto de investigação por outros autores. Carvalho et al.⁷⁸, por exemplo, avaliaram 150 adultos em uso de antirretrovirais em Brasília. Quando compararam o grupo de indivíduos que cursaram até o ensino médio completo com aqueles que concluíram o ensino superior, verificaram diferença significativa entre os dois grupos, com maior adesão entre aqueles com maior nível de escolaridade (OR = 7,0; $p = 0,037$). De modo mais amplo, Tavares et al.⁷⁹ ressaltaram haver também baixa adesão ao tratamento farmacológico de doenças crônicas no Brasil, mais frequentemente naqueles indivíduos com menor escolaridade, mostrando que esse é um fator que deve ser considerado no processo de cuidado.

Cabe ainda destacar que, no presente estudo, a adesão ao tratamento foi avaliada com base no autorrelato dos participantes. Verificou-se, assim, que 95% dos indivíduos avaliados relataram ter usado mais de 85% dos medicamentos prescritos nos 30 dias prévios à sua admissão na pesquisa e em até duas horas do horário proposto, com mediana de 100%. Em função

disso, foi inviável incluir a adesão na investigação de fatores associados com a viremia pelo VHB e, com isso, não foi possível explorar uma eventual interação entre baixa escolaridade e falha de adesão ao tratamento.

A própria forma de aferição da adesão à terapia, empregada nesta investigação, merece discussão, tendo em vista a possível limitação dessa técnica, apontada por Gutierrez et al.⁸⁰, em estudo transversal igualmente conduzido no SEAP HIV/Aids – HCFMUSP, entre 2007 e 2009, com uma amostra aleatória de 329 adultos em uso de terapia antirretroviral por pelo menos seis meses. Nessa avaliação, apesar de ter sido identificada boa adesão a partir do autorrelato dos pacientes, ao se avaliarem os registros de dispensação dos medicamentos na farmácia, verificou-se que apenas 39,3%, 54,1% e 69,3% dos indivíduos haviam retirado, respectivamente, $\geq 95\%$, $\geq 90\%$ e $\geq 80\%$ dos comprimidos prescritos nos 12 meses anteriores.

No que se refere à infecção pelo VHB, as diretrizes para tratamento da infecção pelo VHB recomendam que seja buscada a adesão ideal, sugerindo-se que a baixa adesão estaria associada a um risco aumentado de falência virológica. Lieveld et al.⁸¹, em uma revisão sistemática de 13 publicações sobre adesão ao tratamento das hepatites virais, identificaram, para o vírus B, adesão média que variou de 81 a 99%, com 66 a 92% dos pacientes apresentando-se 100% aderentes ao tratamento. Ressaltaram os autores, contudo, a inexistência de consenso sobre a taxa de adesão a ser considerada ideal. Destacaram, também, o fato de que as maiores taxas foram descritas em estudos que usaram o autorrelato dos indivíduos, ao passo que as mais baixas foram vistas em estudo baseado no controle do número de comprimidos. Com isso, concluíram que a aferição baseada na descrição pelos próprios pacientes tende a superestimar a adesão ao tratamento, o que pode ter ocorrido entre os indivíduos avaliados no SEAP HIV/Aids – FMUSP.

Embora a presença de viremia pelo HIV não tenha se mostrado significativamente associada à viremia pelo VHB nos pacientes avaliados no presente estudo, deve-se destacar que 60% dos pacientes com RNA do HIV

detectável na última aferição de carga viral nos 180 dias prévios à inclusão no estudo, também apresentavam DNA do VHB plasmático detectável. O paciente que apresentou maior carga viral do VHB nesta casuística (49425077 UI/mL) relatou ter interrompido a terapia nos 30 dias que antecederam sua inclusão no estudo, devido a um procedimento cirúrgico após acidente automobilístico. Esse indivíduo apresentava carga viral plasmática do HIV detectável (3297 cópias/mL) em amostra colhida na mesma data. Além desse, dois outros pacientes apresentavam-se simultaneamente virêmicos pelo HIV e VHB. Destes, um apresentou concentração de DNA do VHB de 929 UI/mL, e outro, concentração abaixo do limite inferior de quantificação (< 10 UI/mL). O limitado número de indivíduos com viremia pelo HIV na amostra estudada pode ter reduzido o poder estatístico para demonstração de eventual associação desse fator com o desfecho do estudo.

Em um estudo de coorte observacional desenvolvido por Landrum et al.⁸² com 2037 indivíduos coinfectados HIV/VHB, nos Estados Unidos, demonstrou-se que nos pacientes com diagnóstico de infecção pelo VHB após o diagnóstico de infecção pelo HIV, a terapia antirretroviral combinada foi associada à redução do risco de cronificação da infecção pelo VHB (OR 0,18; IC 95%: 0,04-0,79), com risco reduzido nos subgrupos com menor imunodepressão, ou seja, naqueles com contagem de células CD4+ superior a 350 células/ μ L. No presente estudo, de modo análogo, observou-se que o antecedente de doença definidora de aids resultou em um risco acrescido de detecção do DNA do VHB (OR = 3,43; $p = 0,040$). De modo inverso, a contagem de linfócitos T CD4+ superior a 500 células/ mm^3 nos 365 dias prévios à inclusão foi protetora do desfecho (OR = 0,18; $p = 0,016$). O estado imunológico da população estudada revelou não haver imunodepressão grave na maioria dos indivíduos, dado que 61% apresentava nadir de CD4+ igual ou superior a 100 células/ mm^3 . Tal situação é condizente com o perfil de doenças definidoras de aids mais observadas, que incluíram a tuberculose extrapulmonar (30%), que pode ocorrer com qualquer contagem de células T CD4+⁴⁹, e a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (14%), que surge mais frequentemente em indivíduos com menos que 200 células/ mm^3 . Esses

achados demonstram que a viremia pelo VHB está associada ao estado imunológico de indivíduos coinfectados.

Outro fator diretamente associado com a detecção do DNA do VHB no plasma neste estudo foi a detecção do antígeno “e” do vírus (AgHBe). De forma oposta, a identificação de anticorpos contra esse antígeno (anti-HBe) mostrou-se como fator de proteção para a detecção do DNA viral. A associação de ambas as variáveis com o desfecho principal da pesquisa era esperada, tendo em vista o fato de o AgHBe ser um biomarcador reconhecido de replicação do VHB, ao passo que a soroconversão para anti-HBe corresponde à supressão da replicação⁶¹. A mesma associação entre viremia pelo VHB e detecção plasmática de AgHBe havia sido previamente descrita em pacientes coinfectados HIV/VHB, também no SEAP HIV/Aids – HCFMUSP, por Mendes-Correa et al.⁸³. Porém, naquele estudo, verificou-se também associação com concentrações elevadas de alanina aminotransferase (ALT), achado que não se observou no presente estudo. Chamou a atenção o fato que 30% dos indivíduos ora estudados não apresentaram AgHBe nem anti-HBe reagentes. Outro estudo conduzido no mesmo serviço por Toscano⁸⁴, avaliou 130 indivíduos coinfectados HIV/VHB, acompanhados por um período médio de 10 anos e em uso de terapia antirretroviral. Nessa amostra, entre 61 indivíduos AgHBe reagentes, observou-se eliminação do antígeno em 57% dos casos, seguida ou não de soroconversão para anti-HBe. Ressaltou a autora que, 28,5% dos indivíduos que inicialmente apresentaram clareamento desse marcador antigênico, evoluíram com reaparecimento do AgHBe.

Verificou-se, ainda, neste estudo a associação direta de valores mais elevados da relação normalizada internacional (RNI) com a detecção do DNA do VHB. Tal achado sugere a possibilidade de relação do desfecho com doença hepática mais avançada, embora não se tenha observado associação de viremia pelo VHB com alterações significantes de outros biomarcadores, como aminotransferases, bilirrubina total, gamaglobulinas e albumina. Tampouco, constatou-se relação com a rigidez hepática. Apesar de não se dispor dos dados de base dos indivíduos estudados, tendo em vista o desenho

transversal do presente estudo, sabe-se que a terapia com análogos de núcleos(t)ídeos pode reverter a fibrose, além de melhorar a função hepática em um número substancial de pacientes^{85,86}.

Naqueles pacientes onde foi tecnicamente possível a realização do sequenciamento viral, a depender de maior concentração do DNA do VHB, detectou-se predomínio de indivíduos com subgenótipo viral A1, seguido do subgenótipo D2, o que está de acordo com outros estudos brasileiros sobre a distribuição de genótipos e subgenótipos^{58,87,88,89}. Tal fato sugere a influência da afrodescendência, por conta do período de escravidão, além da influência da colonização europeia. Soriano et al.⁹⁰ demonstraram, com os dados do estudo EuroSIDA, que a maior parte de pacientes com infecção pelo genótipo A naquele continente eram homens que faziam sexo com homens, enquanto o uso de drogas injetáveis foi associado ao genótipo D. Em outro estudo, conduzido por Boyd et al.⁵⁷ descrito anteriormente, identificou-se genótipo A em 63% dos indivíduos com viremia transitória e em 77% daqueles com viremia persistente pelo VHB.

Mutações na região RT do genoma do VHB foram observadas nos quatro indivíduos avaliados por sequenciamento. Apesar de haver diferentes combinações de mutações, observou-se em todas perfil de resistência total à lamivudina e parcial ao entecavir. A combinação mais frequentemente encontrada foi rtL180M + rtM204V, o que coincide com estudo brasileiro realizado previamente⁵⁸. Cabe destacar que mutações conferidoras de resistência ao tenofovir não foram detectadas.

Algumas limitações podem ser apontadas no presente estudo. Por se tratar de pesquisa realizada em um único serviço, no qual a prevalência de coinfectados HIV/VHB é relativamente baixa, o número de indivíduos elegíveis foi limitado. Ao lado disso, houve perdas, em função de óbito, recusa, perda de contato, abandono do tratamento, transferência de serviço ou sororeversão do AgHBs. Embora aparentemente o estudo não apresente viés de seleção, visto não haver diferença significativa entre o grupo de incluídos e não incluídos, no

que diz respeito ao sexo e idade, a amostra reduzida pode ter comprometido o poder estatístico do estudo em identificar eventuais fatores associados à detecção do DNA do VHB. Pelo mesmo motivo, também não foi possível realizar análise estatística multivariada. Adicionalmente, é necessário considerar o número elevado de pacientes que faltaram ou se recusaram a fazer a elastografia hepática transitória, pois teriam que se deslocar a outro local, que não o de consultas habituais, prejudicando a avaliação dessa variável. Da mesma maneira, pelo número restrito de indivíduos, a possibilidade de sequenciamento e, conseqüentemente, a avaliação de mutações conferidoras de resistência a fármacos foi limitada. Outro aspecto a ser considerado é o modo como foi aferida a adesão ao tratamento, baseado no autorrelato dos pacientes, por motivos já explicitados nesta dissertação. A realização de dosagem sérica do tenofovir, como marcador direto do nível terapêutico do medicamento não pôde ser realizado. Por fim, cabe mencionar a limitação intrínseca do estudo, em função de se tratar de um desenho de corte transversal. Nessa condição, não foi possível estabelecer nexos causais entre os fatores de risco/proteção identificados e a viremia do VHB.

Os achados encontrados neste trabalho permitem evidenciar a importância do manejo adequado dos pacientes coinfectados HIV/VHB em longo tempo de uso de medicamentos antirretrovirais. Destaca-se a necessidade de controle rigoroso, visto que, mesmo frente à indetecção do RNA do HIV, é possível encontrar viremia pelo VHB nesses indivíduos. Futuras análises, preferencialmente em estudos multicêntricos e com número maior de participantes, podem contribuir para melhor elucidação da resposta virológica do VHB e dos fatores a ela associados.

6. CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

- A frequência de detecção plasmática do DNA viral em pacientes com infecção crônica pelo VHB coinfectados pelo HIV, em uso de tenofovir e lamivudina, foi de 28,6% (IC 95%: 18,0-41,3%).
- Mostraram-se associados à viremia pelo VHB: menor escolaridade, antecedente de doença definidora de aids, valor mais elevado da relação normalizada internacional (RNI) e detecção plasmática de AgHBe. Verificou-se que a contagem de linfócitos CD4+ acima de 500 células/mm³ nos 365 dias prévios à inclusão no estudo e a detecção plasmática de anti-HBe foram inversamente associadas à viremia pelo VHB.
- Observou-se resistência total à lamivudina e parcial ao entecavir entre os indivíduos com viremia pelo VHB em concentrações superiores a 900 UI/mL.

7. ANEXOS

7. ANEXOS

Anexo A – Ficha de coleta de dados

Data de inclusão no estudo: ____/____/____ Identificação: |____|____|____|

Número de registro do paciente:
Iniciais do nome do paciente:
Telefones:

A. Características sociodemográficas

Data de nascimento	____/____/____	
Sexo	Masculino	1
	Feminino	2
Qual a sua cor?	Branca	1
	Preta	2
	Amarela	3
	Parda	4
	Indígena	5
Anos de escolaridade (Qual a última série que você foi aprovado(a)?)		

B. Características de exposição ao HIV e VHB

Data de diagnóstico do HIV	____/____/____	
Data de diagnóstico da HVB	____/____/____	
Você tem sorologia reagente para hepatite B desde o nascimento?	Não	0
	Sim	1
	Não sei	8
	Não respondeu	9
Você é HIV positivo desde o nascimento?	Não	0
	Sim	1
	Não sei	8
	Não respondeu	9
Você tem relações com homens, com mulheres ou com os dois?	Heterossexual	1
	Homossexual	2
	Bissexual	3

	Não respondeu	9
Você já teve parceiro sexual fixo?	Não	0
	Sim	1
	Não respondeu	9
Você tem parceiro sexual fixo?	Não	0
	Sim	1
	Não respondeu	9
Quantos parceiros(as) sexuais você teve durante a vida?		
Quantos parceiros(as) sexuais você teve no último ano?		
Você já recebeu transfusão de sangue ou outro produto do sangue, antes do diagnóstico de infecção pelo HIV?	Não	0
	Sim	1
	Não sei	8
	Não respondeu	9
Você já usou ou usa drogas injetáveis?	Não	0
	Sim	1
	Não sei	8
	Não respondeu	9
Você já usou ou usa drogas inaladas?	Não	0
	Sim	1
	Não sei	8
	Não respondeu	9
Se paciente do sexo feminino: Você tem ou já teve algum parceiro(a) sexual usuário de droga injetável ou inalada?	Não	0
	Sim	1
	Não sei	8
	Não respondeu	9
Se paciente do sexo feminino: Você tem ou já teve algum parceiro(a) sexual bissexual?	Não	0
	Sim	1
	Não sei	8
	Não respondeu	9
Você tem tatuagem, feita antes do diagnóstico de HIV?	Não	0
	Sim	1
	Não respondeu	9
Você já foi preso (a)?	Não	0
	Sim	1
	Não respondeu	9
Se sim, por quanto tempo (em meses)?		
Você já teve contato acidental com sangue de outra pessoa?	Não	0
	Sim	1
	Não sei	8
	Não respondeu	9
Você já teve alguma infecção sexualmente transmissível?	Não	0
	Sim	1

	Não sei	8
	Não respondeu	9
Se sim, qual?	Sífilis	1
	Condiloma acuminado (HPV)	2
	Herpes genital	3
	Gonorreia	4
	Outra	8
	Não sei	9

C. Características clínicas

Peso (em quilogramas)	
Altura (em metros)	

Consumo de álcool (AUDIT modificado):

Com que frequência você toma bebidas alcoólicas?	Nunca	0
	Uma vez por mês ou menos	1
	Duas a quatro vezes por mês	2
	Duas a três vezes por semana	3
	Quatro ou mais vezes por semana	4
	Não respondeu	9
Nas ocasiões em que bebe, quantas doses você costuma tomar? <i>*Uma dose = 150 mL de vinho, 350 mL de cerveja, 1 coquetel, 1 dose de destilado (uísque, vodca, pinga): 40 mL</i>	Nunca bebe	0
	1 a 2 doses	1
	3 ou 4 doses	2
	5 ou 6 doses	3
	7 a 9 doses	4
	10 ou mais doses	5
	Não respondeu	9
Com que frequência você toma “seis ou mais doses” em uma ocasião?	Nunca	0
	Uma vez por mês ou menos	1
	Duas a quatro vezes por mês	2
	Duas a três vezes por semana	3
	Quatro ou mais vezes por semana	4
	Não respondeu	9
Durante a vida, você sempre bebeu essa mesma quantidade?	Não	0
	Sim	1
	Não respondeu	9

Terapia antirretroviral:

Medicamento	NÃO	SIM	Data de início	Data de troca
Lamivudina	0	1	____/____	____/____
Tenofovir	0	1	____/____	____/____

Esquema terapêutico atual

Autorrelato de adesão à medicação antirretroviral (MASRI modificado):

Qual a quantidade de medicamentos anti-HIV que você tomou durante os últimos 30 dias?	
Quantas doses dos remédios você tomou em até 2 horas do horário correto durante os últimos 30 dias, ou seja, quantas doses você tomou em um período de 2 horas ou menos (antes e depois) do horário correto?	

Outras drogas com ação anti-VHB:

Medicamento	NÃO	SIM
Adefovir	0	1
Entecavir	0	1
Interferon convencional	0	1
Interferon peguilado	0	1
Telbivudina	0	1

Doenças definidoras de aids:

	NÃO	SIM
Candidíase esofágica ou de traqueia, brônquios ou pulmões	0	1
Carcinoma cervical invasivo	0	1
Criptococose extrapulmonar	0	1
Criptosporidiose intestinal crônica (duração > 1 mês)	0	1
Doença por Citomegalovírus (retinite ou outros órgãos, exceto fígado, baço ou linfonodos)	0	1
Encefalopatia pelo HIV	0	1
Histoplasmose extrapulmonar	0	1
Herpes simples com úlceras mucocutâneas (duração > 1 mês) ou visceral em qualquer localização	0	1
Infecção disseminada por micobactérias não <i>M. tuberculosis</i>	0	1
Isosporíase intestinal crônica (duração > 1 mês)	0	1
Leishmaniose atípica disseminada	0	1
Leucoencefalopatia multifocal progressiva	0	1
Linfoma não-Hodgkin de células B ou primário do sistema nervoso central	0	1
Micoses disseminadas (histoplasmose, coccidiomicose)	0	1
Nefropatia ou cardiomiopatia sintomática associada ao HIV	0	1
Neurotoxoplasmose	0	1
Pneumonia bacteriana recorrente (dois ou mais episódios em um ano)	0	1
Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	0	1
Reativação de doença de Chagas (meningoencefalite e/ou miocardite)	0	1
Sarcoma de Kaposi	0	1
Septicemia recorrente por <i>Salmonella</i> não <i>typhi</i>	0	1
Síndrome consumptiva associada ao HIV (perda involuntária de mais de 10% do peso habitual) associada à diarreia crônica (dois ou mais episódios por dia com duração ≥ 1 mês) ou fadiga crônica e febre ≥ 1 mês	0	1
Tuberculose extrapulmonar	0	1

D. Dados laboratoriais

Carga viral do VHB no momento da inclusão	Não detectada	0	____/____/____
	Detectada	1	
Se carga viral detectada, qual o valor?	UI/mL: _____ Log: _____		
Genótipo do VHB (se carga viral detectada)	A		1
	B		2
	C		3
	D		4
	E		5
	F		6
	G		7
	H		8
	I		9
	J		10
Mutação conferidora de resistência medicamentosa	Ausente		0
	Presente		1
Se presente, qual(ais)			

mutação(ões)?		
Último CD4+		____/____/____
CD4+ nadir		____/____/____
Carga viral para HIV	Cópias/mL: _____ Log: _____	____/____/____
Plaquetas		____/____/____
ALT		____/____/____
AST		____/____/____
Bilirrubina total		____/____/____
GGT		____/____/____
INR		____/____/____
Proteínas totais		____/____/____
Albumina		____/____/____
Gamaglobulina		____/____/____
Alfafetoproteína		____/____/____

	Não reagente	Reagente	Ignorado	Data do exame
HBeAg	0	1	9	____/____/____
Anti-HBe	0	1	9	____/____/____
Anti-VHC	0	1	9	____/____/____
HVC-RNA	0	1	9	____/____/____
Sífilis – teste não treponêmico	0	1	9	____/____/____
Sífilis – teste treponêmico	0	1	9	____/____/____
HTLV – ELISA	0	1	9	____/____/____

E. Elastografia hepática transitória

Data do exame: ____/____/____

Elasticidade (kPa)	
CAP (dB/m)	

Anexo B – Aprovação da Comissão de Ética e Pesquisa do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da FMUSP

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
DEPARTAMENTO DE MOLÉSTIAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

São Paulo, 11 de fevereiro 2016.

Parecer apresentado a Comissão de Ética e Pesquisa do Depto de Moléstias Infecciosas e Parasitárias em 17.02.16

Ref.: Projeto de Pesquisa: "Exposição à terapia antirretroviral e carga plasmática residual do vírus da hepatite B em pacientes HBsAg reagentes coinfectados pelo vírus da imunodeficiência humana em um ambulatório universitário na cidade de São Paulo."

Pesquisador Responsável: Aluisio Augusto Cotrim Segurado

Pesquisador Executante: Leonardo Weissmann

Finalidade Acadêmica: Mestrado

Trata-se de um estudo descritivo de série de casos onde os pacientes coinfectados por HIV e HBV terão uma amostra de sangue coletada. Será realizado o teste de genotipagem de HBV e os resultados relacionados com historia de tratamento.

TCLE: adequado

Parecer Final

Aprovado.

A Comissão aprovou o presente projeto "ad-referendum" com base no parecer do relator.

Profº Drº Valdir Sabbaga Amato
Coordenador da Comissão de Ética e Pesquisa
do Depto de Moléstias Infecciosas e Parasitárias
da FMUSP

Prof. Dr. Valdir Sabbaga Amato

Infectologia - Clínica Médica

CRM: 69843

Anexo C – Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP – CAPPesq

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Exposição à terapia antirretroviral e carga plasmática residual do vírus da hepatite B em pacientes HBsAg reagentes coinfectados pelo vírus da imunodeficiência humana em um ambulatório universitário na cidade de São Paulo

Pesquisador: ALUISIO AUGUSTO COTRIM SEGURADO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 53624516.2.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.480.733

Apresentação do Projeto:

Diante da importância da coinfeção VHB/HIV em todo o mundo e a falta de dados sobre o impacto da terapia antirretroviral sobre a viremia de VHB no Brasil, os AA propõem um estudo transversal, descritivo e analítico, avaliando-se pacientes atendidos no Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes HIV/Aids da Divisão de Moléstias Infecciosas e

Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Como o tenofovir e a lamivudina são antirretrovirais com atividade contra o HIV e contra o vírus da hepatite B (VHB), diminuindo o risco de progressão para cirrose e carcinoma hepatocelular, o esquema antirretroviral deve incluir esses dois medicamentos, compondo um esquema supressivo para ambos. Avaliar-se-ão todos os pacientes atendidos no Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes HIV/Aids da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período de 1 de janeiro a 31 de dezembro de 2015. Dentre os pacientes que preencherem os critérios de inclusão, será oferecida a participação no estudo. Os que aceitarem deverão assinar um termo de consentimento livre e esclarecido. A partir daí, os dados referentes às variáveis de interesse do estudo serão coletados a partir de entrevistas, análise de prontuário e avaliação de exames laboratoriais.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Protocolo: 1.480.733

Critério de Inclusão:

- Diagnóstico de Infecção pelo HIV, segundo critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde do Brasil;
- Infecção crônica pelo VHB: presença persistente do HBsAg no soro de um indivíduo por um período de seis meses ou mais;
- Terapia antirretroviral prescrita há mais de seis meses.

Com os dados coletados, será montado um banco, utilizando-se o programa Microsoft Excel. A partir disso, serão avaliadas as variáveis. Na etapa de estatística descritiva, serão apresentadas variáveis categóricas pela distribuição de frequência e as variáveis quantitativas.

A prevalência de coinfeção HIV/VHB e de viremia residual do VHB na população estudada serão expressas em frequência (%), com cálculo de intervalo de confiança de 95%.

A verificação de fatores associados à viremia residual será conduzida por testes paramétricos e não paramétricos, de acordo com a distribuição da variável. Para as variáveis categóricas, serão empregados os testes do qui-quadrado ou o teste de Fisher; para as variáveis numéricas, os testes de t-Student ou o teste de Mann-Whitney ou o teste de Wilcoxon. Em toda a análise, será considerado nível de significância estatística de 5% ($p < 0,05$). Posteriormente, será conduzida a análise multivariada para identificação das variáveis, independentemente associadas aos desfechos de interesse, caso os resultados assim o permitam.

Desfecho Primário: Avaliar o impacto da terapia antirretroviral sobre a viremia de VHB no Brasil em pacientes coinfectados com HIV.

Haverá uso de fontes secundárias de dados: prontuários, dados demográficos etc.

Nº de casos a serem avaliados neste centro: 150

Não haverá retenção de amostras de sangue para armazenamento em banco.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Determinar a prevalência de pacientes coinfectados pelo HIV e VHB, assim como a sua exposição à medicação antirretroviral.
- Descrever as características sociodemográficas, de exposição e clínico-laboratoriais relacionados à infecção pelo HIV e ao VHB.
- Avaliar a frequência de pacientes com viremia residual pelo VHB em uso de antirretrovirais.
- Pesquisar a presença de mutações genéticas do VHB conferidoras de resistência medicamentosa em pacientes virêmicos.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 1.480.733

- Avaliar a associação entre viremia residual pelo VHB e as variáveis de interesse do estudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O estudo tem um risco mínimo, relativo à coleta de sangue.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Tema importante.

Operacionalmente acessível, dado que irá avaliar dados arquivados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequado

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_651684.pdf	29/02/2016 13:45:15		Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	29/02/2016 13:44:47	ALUISIO AUGUSTO COTRIM SEGURADO	Acelto

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 325 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 1.480.733

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto de Pesquisa.pdf	22/02/2016 14:08:28	ALUISIO AUGUSTO COTRIM SEGURADO	Acelto
Outros	Parecer_CEP.pdf	22/02/2016 14:05:56	ALUISIO AUGUSTO COTRIM	Acelto
Outros	Declaracao_de_sigilo_e_confidencialida de.pdf	22/02/2016 14:04:40	ALUISIO AUGUSTO COTRIM	Acelto
Outros	Cadastro_do_Protocolo_de_Pesquisa.p df	22/02/2016 14:02:41	ALUISIO AUGUSTO COTRIM	Acelto
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	19/02/2016 12:49:12	ALUISIO AUGUSTO COTRIM	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 06 de Abril de 2016

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Anexo D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título da pesquisa: “Exposição à terapia antirretroviral e carga plasmática residual do vírus da hepatite B em pacientes AgHBs reagentes coinfectados pelo vírus da imunodeficiência humana em um ambulatório universitário”.

Pesquisador responsável: Prof. Dr. Aluísio Augusto Cotrim Segurado – CREMESP n.º 39.767

Pesquisador executante: Dr. Leonardo Weissmann – CREMESP n.º 101.100

Departamento: Moléstias Infecciosas e Parasitárias

Convidamos você para participar como voluntário(a) desta pesquisa, que incluirá pessoas que, como você, possuem infecção pelo HIV e hepatite B crônica. Como os dois vírus têm os mesmos mecanismos de infecção, são, frequentemente, vistos em associação. O vírus da imunodeficiência humana (HIV) tem efeito negativo sobre a evolução da hepatite B crônica, aumentando o risco de desenvolver cirrose e câncer de fígado. O tratamento nesses casos é o uso correto dos antirretrovirais, levando-se em conta que há medicamentos que agem contra os dois vírus. O objetivo deste estudo é avaliar a frequência de pessoas que persistem com o vírus da hepatite B, mesmo usando as medicações e identificar quais falhas estão acontecendo a essa situação.

Os dados para a pesquisa serão coletados em uma entrevista com você e pela análise de seu prontuário, além da avaliação dos resultados dos exames laboratoriais que seu(sua) médico(a) solicita habitualmente no seu acompanhamento. Também pediremos sua autorização para colher sangue uma única vez com a finalidade de verificar se o vírus da hepatite B está detectado com as medicações que você toma. Além disso, convidaremos você para a realização do exame de elastografia hepática, um método não invasivo que avalia se existe fibrose (cicatrização no fígado) e qual o seu grau.

O estudo tem um risco mínimo, relativo à coleta de sangue, pois poderá formar um hematoma (mancha roxa) no local da picada.

Caso seus exames mostrem algum problema, seu(sua) médico(a) responsável será informado(a) para devidas providências em seu benefício. Além disso, os conhecimentos obtidos com esse estudo poderão ser úteis futuramente para o acompanhamento de pessoas como você.

Você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas com o Dr. Aluísio Segurado ou o Dr. Leonardo Weissmann, que podem ser encontrados na Divisão de Moléstias Infecciosas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP – Instituto Central – 4.º andar. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661- 6442 ramais 16, 17, 18, ou (11) 2661-7585; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as de outros participantes do estudo, não sendo divulgada a identificação de nenhuma pessoa. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada no seu prontuário, uma ficará arquivada com os pesquisadores e outra será fornecida a você.

Não há despesas pessoais para você em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas realizadas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Os dados e o material coletado serão utilizados somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado(a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Exposição à terapia antirretroviral e carga plasmática residual do vírus da hepatite B em pacientes HBsAg reagentes coinfectados pelo vírus da imunodeficiência humana em um ambulatório universitário na cidade de São Paulo”.

Eu discuti com o Dr. Leonardo Weissmann sobre a minha decisão em participar neste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data: ____/____/____

Assinatura do sujeito da pesquisa ou
representante legal

Data: ____/____/____

Assinatura da testemunha, para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos,
semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual

Data: ____/____/____

Sujeito da pesquisa:		
Documento de identidade:		
Sexo: () Masculino () Feminino	Data de nascimento:	
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:

Responsável legal(quando for o caso):		
Natureza (grau de parentesco, tutor, curador, etc):		
Documento de identidade:		
Data de nascimento:		
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:

8. REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS

1. Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2014;384(9959):2053-63.
2. World Health Organization. Global hepatitis report 2017. Geneva; 2017.
3. Sun HY, Sheng WH, Tsai MS, Lee KY, Chang SY, Hung CC. Hepatitis B virus coinfection in human immunodeficiency virus-infected patients: a review. *World J Gastroenterol*. 2014;20(40):14598-614.
4. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, Zilmer K, Vella S, Kirk O, Lundgren JD, EuroSIDA Group. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*. 2005;19(6):593-601.
5. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol*. 2006;44(Suppl 1):S6-S9.
6. Spradling PR, Richardson JT, Buchacz K, Moorman AC, Brooks JT, HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Prevalence of chronic hepatitis B virus infection among patients in the HIV Outpatient Study, 1996-2007. *J Viral Hepat*. 2010;17(12):879-86.
7. Puoti M, Manno D, Nasta P, Carosi G. Hepatitis B virus and HIV coinfection in low-income countries: unmet needs. *Clin Infect Dis*. 2008;46(3):367-9.
8. Tengan FM, Abdala E, Nascimento M, Bernardo WM, Barone AA. Prevalence of hepatitis B in people living with HIV/AIDS in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):587.
9. Oliveira MP, Lemes PS, Matos MA, Del-Rios NH, Santos Carneiro MA, Costa Silva ÁM, Lopes CL, Teles AS, Aires RS, Lago BV, Araujo NM, Martins RM. Overt and occult hepatitis B virus infection among treatment-naïve HIV-infected patients in Brazil. *J Med Virol*. 2016;88(7):1222-9.
10. Brandão 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;19(4):426-30.

11. Vieira AC, Tizzot MRPA, Santos VLP, Bovo F, Reason IM. Epidemiological analysis of serological markers of hepatitis B in HIV+ patients from Curitiba and metropolitan region. *J Bras Patol Med Lab*. 2015;51(1):17-21.
12. Martins S, Livramento Ad, Andrigueti M, Kretzer IF, Machado MJ, Spada C, Treitinger A. The prevalence of hepatitis B virus infection markers and socio-demographic risk factors in HIV-infected patients in Southern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014;47(5):552-8.
13. Freitas SZ, Soares CC, Tanaka TS, Lindenberg AS, Teles SA, Torres MS, Mello FC, Mendes-Corrêa MC, Savassi-Ribas F, Motta-Castro AR. Prevalence, risk factors and genotypes of hepatitis B infection among HIV-infected patients in the State of MS, Central Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2014;18(5):473-80.
14. Oliveira EH, Lima Verde RM, Pinheiro LM, Benchimol MG, Aragão AL, Lemos JA, Oliveira-Filho AB, Vallinoto AC. HBV infection in HIV-infected subjects in the state of Piauí, Northeast Brazil. *Arch Virol*. 2014;159(5):1193-7.
15. Tornatore M, Gonçalves CV, Bianchi MS, Germano FN, Garcés AX, Soares MA, Machado ES, de Martinez AM. Co-infections associated with human immunodeficiency virus type 1 in pregnant women from southern Brazil: high rate of intraepithelial cervical lesions. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012;107(2):205-10.
16. Benzaken A, Sabidó M, Galban E, Rodrigues Dutra DL, Leturiondo AL, Mayaud P. HIV and sexually transmitted infections at the borderlands: situational analysis of sexual health in the Brazilian Amazon. *Sex Transm Infect*. 2012;88(4):294-300.
17. Sampaio AS, de Alencar LCA, Moura PMM, Correia JB, Barreto SB, Castelo A. Prevalencia de la co-infección con hepatitis B y C em pacientes HIV positivos y factores de riesgo asociados. *Actual SIDA*. 2009;17(63):12-7.
18. Zago AM, Machado TF, Cazarim FL, Miranda AE. Prevalence and risk factors for chronic hepatitis B in HIV patients attended at a sexually-transmitted disease clinic in Vitória, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2007;11(5):475-8.
19. Braga WS, da Costa Castilho M, dos Santos IC, Moura MA, Segurado AC. Low prevalence of hepatitis B virus, hepatitis D virus and hepatitis C virus among patients with human immunodeficiency virus or acquired immunodeficiency syndrome in the Brazilian Amazon basin. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39(6):519-22.

20. Tovo CV, Dos Santos DE, de Mattos AZ, de Almeida PR, de Mattos AA, Santos BR. Prevalência ambulatorial em um hospital geral de marcadores para hepatites B e C em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. *Arq Gastroenterol*. 2006;43(2):73–6.
21. Grinsztejn B, Bastos FI, Veloso VG, Friedman RK, Pilotto JH, Schechter M, Derrico M, Andrade A, Lourenço MC, Moreira RI, Russomano F, Currier JS. Assessing sexually transmitted infections in a cohort of women living with HIV/AIDS, in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J STD AIDS*. 2006;17(7):473-8.
22. de Almeida Pereira RA, Mussi AD, de Azevedo e Silva VC, Souto FJ. Hepatitis B Virus infection in HIV-positive population in Brazil: results of a survey in the state of Mato Grosso and a comparative analysis with other regions of Brazil. *BMC Infect Dis*. 2006;6:34.
23. Monteiro MR, do Nascimento MM, Passos AD, Figueiredo JF. Estudo soroepidemiológico da infecção pelo vírus da hepatite B entre portadores do vírus da imunodeficiência humana/SIDA na cidade de Belém, Pará - Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004;37(Supl 2):27-32.
24. Souza MG, Passos AD, Machado AA, Figueiredo JF, Esmeraldino LE. Co-infecção HIV e vírus da hepatite B: prevalência e fatores de risco. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004;37(5):391-5.
25. Pavan MH, Aoki FH, Monteiro DT, Gonçalves NS, Escanhoela CA, Gonçalves Júnior FL. Viral hepatitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Braz J Infect Dis*. 2003;7(4):253-61.
26. Mendes-Corrêa MC, Barone AA, Cavalheiro Nd, Tengan FM, Guastini C. Prevalence of hepatitis B and C in the sera of patients with HIV infection in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2000;42(2):81-5.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais (DIAHV). Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais. Ano VI – nº 01. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/julho/05/Boletim-Hepatites-2018.pdf>>.
28. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol*. 2008;48(2):335-52.
29. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67:370-98.

30. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr, Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67:1560-99.
31. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology*. 2006;43:S173-81.
32. McMahon BJ. Natural history of chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis*. 2010;14(3):381-96.
33. Torresi J, Locarnini S. Antiviral chemotherapy for the treatment of hepatitis B virus infections. *Gastroenterology*. 2000;118(2 Suppl 1):S83-103.
34. Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carosi G. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol*. 2006;44:S65-70.
35. McGovern BH. The epidemiology, natural history and prevention of hepatitis B: implications of HIV coinfection. *Antivir Ther*. 2007;12(Suppl 3):H3-13.
36. Rossotti R, Puoti M. Hepatite B e HIV. In: Focaccia R. Tratado de hepatites virais e doenças associadas. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2013. p. 1089-107.
37. Puoti M, Bruno R, Soriano V, Donato F, Gaeta GB, Quinzan GP, Precone D, Gelatti U, Asensi V, Vaccher E, HIV HCC Cooperative Italian-Spanish Group. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS*. 2004;18(17):2285-93.
38. Mphahlele MJ, Lukhwareni A, Burnett RJ, Moropeng LM, Ngobeni JM. High risk of occult hepatitis B virus infection in HIV-positive patients. *J Clin Virol*. 2006;35(1):14-20.
39. Bessone F, Dirchwolf M. Management of hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients: An update on current recommendations. *World J Hepatol*. 2016;8(8):385-94.
40. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, Zilmer K, Vella S, Kirk O, Lundgren JD, EuroSIDA Group. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*. 2005;19(6):593-601.
41. Thio C, Seaberg E, Skolasky R Jr, Phair J, Visscher B, Muñoz A, Thomas DL, Multicenter AIDS Cohort Study. HIV-1, hepatitis B virus, and

- risk of liver-related mortality in the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Lancet*. 2002;360(9349):1921-6.
42. Rosenthal E, Roussillon C, Salmon-Céron D, Gorget A, Hénard S, Huleux T, Gueit I, Mortier E, Costagliola D, Morlat P, Chêne G, Cacoub P, Mortalité 2010 and GERMIVIC study groups. Liver related deaths in HIV infected patients between 1995 and 2010 in France: the Mortavic 2010 study in collaboration with the Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS) EN 20 Mortalité 2010 survey. *HIV Med*. 2015;16(4):230-9.
 43. Idoko J, Meloni S, Muazu M, Nimzing L, Badung B, Hawkins C, Sankalé JL, Ekong E, Murphy R, Kanki P, Thio CL. Impact of hepatitis B virus infection on HIV response to antiretroviral therapy in Nigeria. *Clin Infect Dis*. 2009;49(8):1268-73.
 44. Chun HM, Roediger MP, Hullsiek KH, Thio CL, Agan BK, Bradley WP, Peel SA, Jagodzinski LL, Weintrob AC, Ganesan A, Wortmann G, Crum-Cianflone NF, Maguire JD, Landrum ML, Infectious Disease Clinical Research Program HIV Working Group. Hepatitis B virus coinfection negatively impacts HIV outcomes in HIV seroconverters. *J Infect Dis*. 2012;205(2):185-93.
 45. Dore GJ, Soriano V, Rockstroh J, Kupfer B, Tedaldi E, Peters L, Neuhaus J, Puoti M, Klein MB, Mocroft A, Clotet B, Lundgren JD, SMART INSIGHT study group. Frequent hepatitis B virus rebound among HIV-hepatitis B virus-coinfected patients following antiretroviral therapy interruption. *AIDS*. 2010;24(6):857-65.
 46. Sheng WH, Chen MY, Hsieh SM, Hsiao CF, Wang JT, Hung CC, Chang SC. Impact of chronic hepatitis B virus (HBV) infection on outcomes of patients infected with HIV in an area where HBV infection is hyperendemic. *Clin Infect Dis*. 2004;38(10):1471-7.
 47. Nikolopoulos GK, Paraskevis D, Hatzitheodorou E, Moschidis Z, Sypsa V, Zavitsanos X, Kalapothaki V, Hatzakis A. Impact of hepatitis B virus infection on the progression of AIDS and mortality in HIV-infected individuals: A Cohort Study and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis*. 2009;48(12):1763-71.
 48. Iser DM, Sasadeusz JJ. Current treatment of HIV/hepatitis B virus coinfection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(5):699-706.
 49. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Disponível em:

- <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf>. Acesso em 28 set. 2018.
50. Sasadeusz J, Audsley J, Mijch A, Baden R, Caro J, Hunter H, Matthews G, McMahon MA, Olender SA, Siciliano RF, Lewin SR, Thio CL. The anti-HIV activity of entecavir: a multicentre evaluation of lamivudine-experienced and lamivudine-naïve patients. *AIDS*. 2008;22(8):947-55.
51. Low E, Cox A, Atkins M, Nelson M. Telbivudine has activity against HIV-1. *AIDS*. 2009;23(4):546-7.
52. Di Martino V, Thevenot T, Colin JF, Boyer N, Martinot M, Degos F, Coulaud JP, Vilde JL, Vachon F, Degott C, Valla D, Marcellin P. Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2002;123(6):1812-22.
53. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>>. Acesso em 27 set. 2018.
54. US Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV. Disponível em: <<https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>>. Acesso em 27 set. 2018.
55. European AIDS Clinical Society. European guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe. Version 9.0. Disponível em: <<http://www.eacsociety.org/files/guidelines-9.0-portuguese.pdf>>. Acesso em 27 set. 2018.
56. Price H, Dunn D, Pillay D, Bani-Sadr F, de Vries-Sluijs T, Jain MK, Kuzushita N, Mauss S, Núñez M, Nüesch R, Peters M, Reiberger T, Stephan C, Tan L, Gilson R. Suppression of HBV by Tenofovir in HBV/HIV Coinfected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One*. 2013;8(7).
57. Boyd A, Gozlan J, Maylin S, Delaugerre C, Peytavin G, Girard PM, Zoulim F, Laacombe K. Persistent viremia in human immunodeficiency virus/hepatitis B coinfecting patients undergoing long-term tenofovir: virological and clinical implications. *Hepatology*. 2014;60(2):497-507.

58. Mendes-Correa MC, Pinho JR, Locarnini S, Yuen L, Sitnik R, Santana RA, Gomes-Gouvêa MS, Leite OM, Martins LG, Silva MH, Gianini RJ, Uip DE. High frequency of lamivudine resistance mutations in Brazilian patients co-infected with HIV and hepatitis B. *J Med Virol*. 2010;82(9):1481-8.
59. Thibault V, Gaudy-Graffin C, Colson P, Gozlan J, Schnepf N, Trimoulet P, Pallier C, Saune K, Branger M, Coste M, Thoraval FR, ANRS Multivir-HBV group. Epidemiological, virological and clinical characteristics of HBV infection in 223 HIV co-infected patients: a French multi-centre collaborative study. *Virology*. 2013;10:87.
60. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/node/57787>>. Acesso em: 04 set. 2018.
61. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/manual-tecnico-para-o-diagnostico-das-hepatites-virais>>. Acesso em: 04 set. 2018.
62. Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. AUDIT: the Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for Use in Primary Care. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2001.
63. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Critérios de definição de casos de aids em adultos e crianças. Brasília: Ministério da Saúde, 2003.
64. Walsh JC, Mandalia S, Gazzard BG. Responses to a 1 month self-report on adherence to antiretroviral therapy are consistent with electronic data and virological treatment outcome. *AIDS*. 2002;16(2):269-77.
65. Abbott RealTime HBV. [Bula]. Wiesbaden, Alemanha: ABBOTT GmbH & Co. KG.
66. Gomes-Gouvêa MS. Prevalência de resistência primária aos antivirais utilizados no tratamento da hepatite B entre pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B não submetidos a tratamento [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.
67. Gomes-Gouvêa MS, Ferreira AC, Teixeira R, Andrade JR, Ferreira AS, Barros LM, Rezende RE, Nastri AC, Leite AG, Piccoli LZ, Galvan J, Conde SR, Soares MC, Kliemann DA, Bertolini DA, Kunyoshi AS, Lyra AC, Oikawa MK, de Araújo LV, Carrilho FJ, Mendes-Corrêa MC, Pinho JR. HBV carrying drug-

- resistance mutations in chronically infected treatment-naive patients. *Antivir Ther.* 2015;20(4):387-95.
68. Ferraioli G, Parekh P, Levitov AB, Filice C. Shear Wave Elastography for Evaluation of Liver Fibrosis. *J Ultrasound Med.* 2014; 339(2):197-203.
69. de Lédinghen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterol Clin Biol.* 2008;32(6 Suppl 1):58-67.
70. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Lédinghen V, Beaugrand M. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2009;29(2):242-7.
71. Karlas T, Petroff D, Garnov N, Böhm S, Tenckhoff H, Wittekind C, Wiese M, Schiefke I, Linder N, Schaudinn A, Busse H, Kahn T, Mössner J, Berg T, Tröltzsch M, Keim V, Wiegand J. Non-Invasive Assessment of Hepatic Steatosis in Patients with NAFLD Using Controlled Attenuation Parameter and ¹H-MR Spectroscopy. *PLoS One.* 2014;9(3):e91987.
72. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Unidade de Assistência e Tratamento do Programa Nacional de DST/Aids. Nota Técnica nº 208/2009. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-tecnica-no-2082009>>. Acesso em: 21 fev. 2018.
73. Mendes-Correa MC, Baronet AA, Cavalheiro ND, Tengan FM, Guastini C. Prevalence of hepatitis B and C in the sera of patients with HIV infection in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2000;42(2):81-5.
74. Silva AC, Spina AM, Lemos MF, Oba IT, Guastini C de F, Gomes-Gouvêa MS, Pinho JR, Mendes-Correa MC. Hepatitis B genotype G and high frequency of lamivudine-resistance mutations among human immunodeficiency virus/hepatitis B virus co-infected patients in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2010;105(6):770-8.
75. Braga PE, Cardoso MRA, Segurado AC. Diferenças de gênero ao acolhimento de pessoas vivendo com HIV em serviço universitário de referência de São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2007;23(11):2653-62.
76. de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaijer HL, Prins JM, Pas SD, Schutten M, Hoepelman AI, Richter C, Mulder JW, de Man RA, Janssen HL, van der Ende ME. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology.* 2010;139(6):1934-41.

-
77. Matthews GV, Seaberg EC, Avihingsanon A, Bowden S, Dore GJ, Lewin SR, Sasadeusz J, Revill PA, Littlejohn M, Hoy JF, Finlayson R, Ruxrungtham K, Saulynas M, Locarnini S, Thio CL. Patterns and Causes of Suboptimal Response to Tenofovir-Based Therapy in Individuals Coinfected With HIV and Hepatitis B Virus. *Clin Infect Dis*. 2013;56(9):e87-94.
78. Carvalho CM, Merchán-Hamann E, Matsushita R. Determinantes da adesão ao tratamento anti-retroviral em Brasília, DF: um estudo de caso-controle. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007;40(5):555-65.
79. Tavares NUL, Bertoldi AD, Mengue SS, Arrais PSD, Luiza VL, Oliveira MA, Ramos LR, Farias MR, Pizzol TSD. Fatores associados à baixa adesão ao tratamento farmacológico de doenças crônicas no Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2016;50(Supl 2):10s.
80. Gutierrez EB, Sartori AM, Schmidt AL, Piloto BM, França BB, de Oliveira AS, Pouza AR, Moreno RV, de Melo Picone C, de Almeida Ribeiro MC. Measuring adherence to antiretroviral treatment: the role of pharmacy records of drug withdrawals. *AIDS Behav*. 2012;16(6):1482-90.
81. Lieveld FI, van Vlerken LG, Siersema PD, van Erpecum KJ. Patient adherence to antiviral treatment for chronic hepatitis B and C: a systematic review. *Ann Hepatol*. 2013;12(3):380-91.
82. Landrum ML, Fieberg AM, Chun HM, Crum-Cianflone NF, Marconi VC, Weintrob AC, Ganesan A, Barthel RV, Wortmann G, Agan BK. The effect of human immunodeficiency virus on hepatitis B virus serologic status in co-infected adults. *PLoS One*. 2010;5(1):e8687.
83. Mendes-Correa MC, Pinho JR, Gomes-Gouvea MS, da Silva AC, Guastini CF, Martins LG, Leite AG, Silva MH, Gianini RJ, Uip DE. Predictors of HBeAg status and hepatitis B viraemia in HIV-infected patients with chronic hepatitis B in the HAART era in Brazil. *BMC Infect Dis*. 2011;11:247.
84. Toscano ALCC. Evolução dos marcadores sorológicos da hepatite B, AgHBs e AgHBe, em pacientes AgHBs positivos coinfectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.
85. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, Washington MK, Germanidis G, Flaherty JF, Schall RA, Bornstein JD, Kitrinis KM, Subramanian GM, McHutchison JG, Heathcote EJ. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*. 2013;381:468-75.
86. Jang JW, Choi JY, Kim YS, Woo HY, Choi SK, Lee CH, Kim TY, Sohn JH, Tak WY, Han KH. Long-term effect of antiviral therapy on disease

- course after decompensation in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *Hepatology*. 2015;61:1809-20.
87. Mello FC, Souto FJ, Nabuco LC, Villela-Nogueira CA, Coelho HS, Franz HC, Saraiva JC, Virgolino HA, Motta-Castro AR, Melo MM, Martins RM, Gomes SA. Hepatitis B virus genotypes circulating in Brazil: molecular characterization of genotype F isolates. *BMC Microbiol*. 2007;7:103.
88. Alvarado-Mora MV, Botelho L, Gomes-Gouvêa MS, de Souza VF, Nascimento MC, Pannuti CS, Carrilho FJ, Pinho JRR. Detection of Hepatitis B virus subgenotype A1 in a Quilombo community from Maranhão, Brazil. *Virology*. 2011;8:415.
89. Bertolini DA, Gomes-Gouvêa MS, Guedes de Carvalho-Mello IM, Saraceni CP, Sitnik R, Graziotin FG, Laurino JP, Fagundes NJ, Carrilho FJ, Pinho JR. Hepatitis B virus genotypes from European origin explains the high endemicity found in some areas from southern Brazil. *Infect Genet Evol*. 2012;12(6):1296-304.
90. Soriano V, Mocroft A, Peters L, et al. Predictors of hepatitis B virus genotype and viraemia in HIV-infected patients with chronic hepatitis B in Europe. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(3):548–55.