ANA LUIZA DE CASTRO CONDE TOSCANO

**Evolução dos marcadores sorológicos da hepatite B, AgHBs
e AgHBe, em pacientes AgHBs positivos coinfectados
com o vírus da imunodeficiência humana (HIV)**

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

Orientadora: Prof. Dra. Maria Cássia Jacintho
Mendes Corrêa

**São Paulo
2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Toscano, Ana Luiza de Castro Conde

Evolução dos marcadores sorológicos da hepatite B, AgHBs e AgHBe, em
pacientes AgHBs positivos coinfectados com o vírus da imunodeficiência humana
(HIV) / Ana Luiza de Castro Conde Toscano. -- São Paulo, 2014.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientadora: Maria Cássia Jacintho Mendes Corrêa.

Descritores: 1.Hepatite B crônica 2.HIV 3.Coinfecção 4.Marcadores
biológicos/sangue

USP/FM/DBD-380/14

*Ao meu marido Alexandre, pelo incentivo e apoio durante todos os meus desafios.
Aos meus filhos, Gabriel e Julia, que, mesmo com tão pouca idade, já compreendem
a importância que minha profissão tem em minha vida.*

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Maria Cássia Mendes-Correa, orientadora incondicional, mentora, incentivadora, e exemplo pessoal e profissional.

Aos membros de minha banca de qualificação, Prof. Dr. Eliseu Alves Waldeman, Prof^a. Dr^a. Ester Cerdeira Sabino e Prof. Dr. Mário Guimarães Pessoa, pelas sugestões imprescindíveis para o aperfeiçoamento desta dissertação.

À Dr^a. Ana Marli Sartori, por seu precioso tempo despendido na contribuição a esta dissertação.

À secretária Roseli Antônia Santo, do Programa Pós-graduação de Doenças Infecciosas e Parasitárias, por sua competência e paciência.

Aos meus colegas de trabalho do Centro de Referência em DST-AIDS–SP e do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, que me apoiaram durante o cumprimento dos créditos e a captação dos dados para esta dissertação.

Aos pacientes, objetivo desse estudo.

Aos meus verdadeiros amigos.

Ao meu pai, João Batista Conde, que me incentivou a seguir a carreira médica.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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. Serviço 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. 3^a Ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	3
1.1 Aspectos Epidemiológicos.....	3
1.1.1 Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite B em pacientes coinfectados pelo HIV	5
1.2 O vírus da hepatite B	8
1.2.1 Estrutura	8
1.2.2 Genótipos, subgenótipos e subtipos	9
1.2.3 Modo de transmissão.....	12
1.3 Definições e critérios diagnósticos	13
1.4 História natural da doença e marcadores sorológicos da infecção pelo VHB	14
1.4.1 Impacto do tratamento medicamentoso na resposta sorológica da infecção crônica pelo vírus da hepatite B em monoinfectados.....	17
1.4.2 Impacto do comprometimento imunológico na história natural da infecção crônica pelo vírus da hepatite B	18
1.4.3 Impacto da infecção pelo HIV na história natural da infecção crônica pelo vírus da hepatite B.....	19
1.4.4 Impacto do uso de antivirais com ação anti-VHB:	21
2 JUSTIFICATIVA.....	26
3 OBJETIVOS.....	30
3.1 Objetivo geral	30
3.2 Objetivos específicos	30
4 MÉTODOS	33
4.1 Desenho do estudo	33
4.2 População de referência.....	33
4.3 Seleção de pacientes	34

4.4 Coleta de informações em banco de dados eletrônico e análise dos prontuários	34
4.4.1 Instrumento de coleta de dados	35
4.5 Período do estudo	35
4.6 Critérios de inclusão	35
4.6.1 Pacientes do grupo de interesse.....	35
4.6.2 Pacientes do grupo de comparação	36
4.7 Variáveis analisadas.....	37
4.7.1 Variáveis sociodemográficas	37
4.7.2 Variáveis associadas à infecção pelo HIV	37
4.7.2.1 Fator de exposição para o HIV.....	37
4.7.2.2 Uso de terapia antirretroviral.....	38
4.7.2.3 Ocorrência de doença oportunista.....	38
4.7.2.4 Estratificação de níveis de contagem de células T CD4+	38
4.7.2.5 Carga viral do HIV (CV-HIV)	38
4.7.3 Variáveis associadas à infecção pelo VHB	39
4.7.3.1 Fator de exposição para VHB.....	39
4.7.3.2 Marcadores sorológicos para VHB	39
4.7.3.3 Alteração de ALT	39
4.7.3.4 Uso de medicação com ação anti-VHB	39
4.7.3.5 Interrupção de medicação com ação anti-VHB.....	40
4.7.4 Tempo de seguimento	40
4.7.5 Outras variáveis coletadas.....	40
4.7.6 Informações não incluídas na análise.....	40
4.8 Pesquisa dos marcadores sorológicos para marcadores da infecção pelo VHB e demais exames laboratoriais	41
4.9 Análise estatística	41
5 ASPECTOS ÉTICOS	45
6 RESULTADOS.....	48
6.1 População de estudo.....	48
6.1.1 Pacientes com VHBc coinfectados com HIV:	50
6.1.1.1 Características sócio demográficas:	50
6.1.1.2 Frequência e distribuição de doenças oportunistas:	51
6.1.1.3 Caracterização do uso de TARV.....	52

6.1.1.3.1	Uso de TARV	52
6.1.1.3.2	Troca de esquema antirretroviral:	52
6.1.1.3.3	Motivos de troca de TARV:	52
6.1.1.3.4	Número de trocas de TARV:	53
6.1.1.4	<i>Contagem de células CD4+</i>	53
6.1.1.5	<i>Uso de drogas com ação anti-VHB</i>	53
6.1.1.5.1	Uso de LAM:	53
6.1.1.5.2	Uso de TDF.....	53
6.1.1.5.3	Uso de ETV	53
6.1.1.5.4	Uso de Interferon convencional	54
6.1.1.5.5	Uso de Interferon peguilado.....	54
6.1.1.6	<i>Frequência de marcadores de infecção pelo vírus da hepatite C:</i>	54
6.1.2	Pacientes com VHBc coinfectados com HIV pertencentes ao GI e ao GC segundo marcadores sorológicos estudados: AgHBe e AgHBs.....	54
6.1.2.1	<i>Distribuição dos pacientes:</i>	54
6.1.2.2	<i>Características relacionadas à infecção pelo HIV:</i>	57
6.1.2.2.1	Grupo de interesse AgHBs:.....	57
6.1.2.2.2	Grupo de interesse AgHBe:	57
6.1.2.2.3	Grupo de comparação AgHBs:	58
6.1.2.2.4	Grupo de comparação AgHBe:	58
6.1.2.3	<i>Características relacionadas à infecção pelo VHB:</i>	58
6.1.2.3.1	Grupo de interesse AgHBs:.....	58
6.1.2.3.2	Grupo de interesse AgHBe:	59
6.1.2.3.3	Grupo de comparação AgHBs:	59
6.1.2.3.4	Grupo de comparação AgHBe:	59
7	DISCUSSÃO	66
8	CONCLUSÃO	74
9	ANEXOS	77
9.1	ANEXO A - Ficha de coleta de dados	77
10	REFERÊNCIAS	84

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AASLD	<i>American Association for the Studies of Liver Diseases</i>
ADV	adefovir dipivoxil
AgHBc	nucleoproteína do capsídeo viral
AgHBe	antígeno “e” da hepatite B
AgHBs	antígeno de superfície da hepatite B
ALT	alaninoaminotransferase
anti-HBc	antígeno do core do vírus da hepatite B
anti-HBe	anticorpos contra o antígeno “e” da hepatite B
anti-HBs	anticorpos contra o antígeno de superfície da hepatite B
CDC	<i>Centers for Disease Control</i> (Centro de Controle e Prevenção de Doenças)
CHC	carcinoma hepatocelular
CV-HIV	carga viral do vírus da imunodeficiência humana
DNA	ácido desoxirribonucleico
DP	desvio padrão
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbant Assay</i> (Imunoenzimático de Fase Sólida)
ETV	entecavir
FTC	emtricitabina
GC	Grupo de Comparação
GI	Grupo de Interesse
HAART	terapia antirretroviral altamente efetiva
HIV	vírus da imunodeficiência humana
HSH	homens que fazem sexo com homens
SHM	homens que fazem sexo com homens e mulheres
IFN	interferon convencional α
LAM	lamivudina
LSN	limite superior da normalidade

NA	análogos de nucleos(t)ídeos
OMS	Organização Mundial da Saúde
Peg IFN	interferon peguilado $\alpha 2A$
RNA	ácido ribonucleico
SEAP	Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes HIV/AIDS
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
TARV	terapia antirretroviral
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
TDF	fumarato de tenofovir desoproxila
VHB	vírus da hepatite B
VHBc	hepatite B crônica
VHC	vírus da hepatite C

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Vírus da hepatite B e seus antígenos	9
Figura 2	Curso Sorológico da hepatite B aguda.....	16
Figura 3	Curso Sorológico Típico da Infecção Crônica pelo VHB	16

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Perfil Sorológico dos Pacientes com Sorologia Disponível	48
Tabela 2	Perfil Sorológico dos Pacientes com Sorologia Incompleta.....	49
Tabela 3	Distribuição dos pacientes coinfectados com HIV e VHB segundo características sociodemográficas da população estudada e via de transmissão de ambos os vírus (HIV e VHB).	51
Tabela 4	Distribuição dos GI e GC segundo marcador sorológico AgHBe e AgHBs	51
Tabela 5	Evolução do marcador sorológico AgHBs nos pacientes do GI	51
Tabela 6	Evolução do marcador sorológico AgHBe nos pacientes do GI	56
Tabela 7	Distribuição dos grupos GI e GC relacionados ao marcador AgHBs segundo sexo, idade e tempo de seguimento.....	56
Tabela 8	Distribuição dos grupos GI e GC relacionados ao marcador AgHBe segundo sexo, idade e tempo de seguimento em dias.	57
Tabela 9	Características dos pacientes que apresentaram soroconversão do marcador AgHBs de forma transitória.	60
Tabela 10	Características dos pacientes que apresentaram soroconversão do marcador AgHBs de forma definitiva.	60
Tabela 11	Características dos pacientes que apresentaram soroconversão do marcador AgHBe de forma transitória.	61
Tabela 12	Características dos pacientes que apresentaram soroconversão do marcador AgHBe de forma definitiva.	61
Tabela 13	Distribuição de pacientes segundo variáveis de controle do HIV segundo marcador AgHBs e resultado dos testes estatísticos.	62
Tabela 14	Distribuição de pacientes segundo variáveis de controle do VHB segundo marcador AgHBs e resultado dos testes estatísticos.	62
Tabela 15	Distribuição de pacientes segundo variáveis de controle do HIV segundo marcador AgHBe e resultado dos testes estatísticos.	63
Tabela 16	Distribuição de pacientes segundo variáveis de controle do VHB segundo marcador AgHBe e resultado dos testes estatísticos.	63

RESUMO

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.

Introdução: A evolução dos marcadores sorológicos da hepatite B em pacientes com hepatite B crônica coinfectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) tem sido pouco documentada. **Objetivos:** O objetivo deste estudo foi descrever a evolução dos marcadores sorológicos AgHBe e AgHBs, com ênfase na avaliação da frequência de perda definitiva ou transitória desses marcadores, neste grupo de pacientes. Buscamos, também, comparar as variáveis clínicas e demográficas desses pacientes segundo a evolução desses marcadores sorológicos. **Pacientes e métodos:** A população de estudo foi composta por pacientes atendidos em um ambulatório de referência para atendimento a pacientes infectados pelo HIV em São Paulo, Brasil. Todos os pacientes selecionados eram portadores de HIV e de hepatite B crônica. Foram incluídos nesse estudo pacientes AgHBs positivos, com confirmação da presença desse marcador em, no mínimo, duas sorologias consecutivas, com intervalo mínimo de seis meses entre elas. Variáveis clínicas foram coletadas: idade, sexo, fator de exposição ao HIV/VHB, contagem de células T CD4+, carga viral do HIV, níveis de alaninoaminotransferase (ALT), uso de terapia antirretroviral, incluindo lamivudina, tenofovir ou outras drogas com ação anti-VHB. **Resultados:** Entre 2.242 pacientes HIV positivos encontrados, foram identificados 105 (4,68%) pacientes com hepatite B crônica. O tempo de seguimento variou de 06 meses a 20,5 anos e o número de coletas variou de 2 a 18 por paciente no período. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (97%) e 43,9% (46/105) tinha história de uma ou mais infecções oportunistas. Todos os pacientes tiveram terapia antirretroviral iniciada durante o seguimento. Entre os pacientes com hepatite B crônica, 58% (61/105) eram AgHBe positivos na primeira avaliação. Entre eles, 15% (16/105) apresentaram clareamento de AgHBs e 50% (8/16) dos que clarearam AgHBs apresentaram posterior reativação desse marcador durante a evolução clínica. Dentre os pacientes AgHBe positivos na primeira sorologia, 57% (35/61) apresentaram clareamento desse marcador, sendo que 28,5% (10/35) dos que clarearam AgHBe voltaram a apresentar este marcador durante a evolução clínica. **Conclusão:** Observamos uma significativa taxa de clareamento e posterior reativação dos marcadores AgHBs e AgHBe no grupo de pacientes avaliados. Estes resultados sugerem que o monitoramento frequente desses marcadores sorológicos deveria ser recomendado.

Descritores: 1. Hepatite B crônica 2. HIV 3. Coinfecção 4. Marcadores biológicos/sangue.

ABSTRACT

Toscano ALCC. *Evolution of hepatitis B serological markers, HBsAg and HBeAg, among HIV and hepatitis B virus co-infected patients* [Dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2014.

Introduction: Evolution of hepatitis B serological markers among HIV co-infected patients has rarely been documented. **Objectives:** The aim of this study was to describe the evolution of HBsAg and HBeAg serological markers, with emphasis on the frequency of transient or permanent loss of these markers, among this group of patients. It was also our objective to compare patients' demographic and clinical variables according to the evolution of these serological markers. **Patients and methods:** The enrolled patients were selected from those registered at a HIV-Outpatient Clinic in Sao Paulo, Brazil. All included patients were diagnosed with HIV infection and chronic hepatitis B. HBsAg patients who underwent at least two repeated HBV serological testing during clinical follow up, with tests taken at least six months apart, were included in the analysis. Clinical information was collected: age, sex, patient history regarding HIV/HBV transmission, CD4 T+ cell count, HIV viral load, alanine amino transferase (ALT) level, and use of antiretroviral drugs including lamivudine, tenofovir or other anti-HBV drugs. **Results:** Among 2,242 HIV-positive patients 105 (4.68%) patients were identified with chronic hepatitis B. Follow-up time for these patients varied from 06 months to 20.5 years and the number of serological testing for each patient varied from 2 to 18 along this period. Most patients were male (97%) and 43.9% (46/105) had a history of one or more opportunistic infections. All patients had initiated antiretroviral medication during follow-up. Among patients with chronic hepatitis B, 58% (61/105) were HBeAg reagent at the first assessment. Also, fifteen percent of them (16/105) underwent HBsAg clearance and 50% (8/16) of those who initially lost HBsAg underwent HBsAg reactivation during clinical follow up. Among HBeAg positive patients in the first serology, 57% (35/61) lost this marker during clinical follow up, whereas 28.5% (10/35) of those who initially cleared this serological marker underwent HBeAg reactivation. **Conclusion:** A significant rate of changes of HBsAg and HBeAg was observed, during clinical follow up among this group of patients. These results suggest that periodic monitoring of HBV serological markers should be recommended.

Descriptors: 1.Hepatitis B, Chronic 2.HIV 3.Coinfection 4. Biological markers.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos Epidemiológicos

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a infecção crônica causada pelo vírus da hepatite B (VHB) atinge mais de 240 milhões de pessoas em todo o mundo. Em torno de 780.000 pessoas morrem, anualmente, devido às consequências da hepatite B, sendo esta importante causa de cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC)¹.

Prevalências baixas para o vírus da hepatite B, consideradas como aquelas com taxa de portadores crônicos abaixo de 2% e menos de 20% de evidências sorológicas de infecção passada, são encontradas na América do Norte, Europa Ocidental, Austrália, Nova Zelândia e Sul da América Latina. Níveis intermediários, entre 2% a 7% de portadores crônicos e 20% a 50% de imunes são observados na Índia, Leste da Ásia, Leste europeu, Japão, Israel, antigas repúblicas da União Soviética, e na maioria dos países da América do Sul e Central. À semelhança da bacia Amazônica, prevalências consideradas altas, de 8% a 16% de portadores crônicos e com mais de 60% de pessoas imunes, encontram-se no Sudeste Asiático, África, Oriente Médio Árabe, Filipinas e Indonésia e na maioria do Extremo Oriente da Ásia, incluindo a China, Mongólia e Coreia^{1,2,3}.

No Brasil, no período entre 1999 e 2011, foram notificados, no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), 120.343 casos confirmados de hepatite B, sendo a maior parte deles notificados nas Regiões Sudeste (36,3%) e Sul (31,6%)⁴.

Entre 2005 e 2009, foi realizado, em todas as 26 capitais brasileiras e no Distrito Federal, o “*Estudo de Prevalência de Base Populacional das Infecções pelos Vírus das Hepatites A, B e C nas capitais do Brasil*”. Este estudo teve por objetivo estimar as prevalências de hepatites virais no Brasil, por meio de marcadores sorológicos, abrangendo residentes em domicílios particulares nas capitais brasileiras e Distrito Federal. Anticorpos para o antígeno do core do vírus da hepatite B (anti-

HBc total) foram pesquisados, utilizando-se teste imunoenzimático. Nas amostras positivas para o anti-HBc, também foram pesquisados os anticorpos contra o antígeno de superfície da hepatite B (anti-HBs) e, nas amostras negativas para este marcador, foi realizado o teste para detecção do antígeno de superfície da hepatite B (AgHBs).

De acordo com este inquérito, o resultado global da prevalência de positividade (anti-HBc) classifica o conjunto das capitais do Brasil como de baixa endemicidade (prevalência de 7,4%). Segundo a distribuição por faixa etária, em 2010, observou-se a maior taxa de detecção entre 35 e 49 anos. Em relação ao sexo, observa-se que a taxa de detecção de casos de hepatites B é maior no sexo feminino entre os 15 e os 29 anos de idade, e maior no sexo masculino em menores de 10 e após os 30 anos. Para o marcador AgHBs, a média de prevalência global referente ao conjunto das capitais do Brasil foi de 0,43%, com maior taxa de detecção na Região Norte (10,9%), e menor nas Regiões Sudeste (6,33%) e Centro-Oeste (4,3%)^{5,6}.

Segundo Clemens *et al.*, no Brasil, em um estudo realizado em quatro regiões brasileiras: Norte (Manaus, AM), na região Nordeste, (Fortaleza, CE), na região Sudeste (Rio de Janeiro e Nova Friburgo, RJ) e na região Sul (Porto Alegre, RS), a soroprevalência geral de anticorpos anti-HBc foi de 7,9%. O índice de positividade variou de 5,5% a 21,4% dependendo da região. Em quase todas as faixas etárias, a soroprevalência mais elevada foi observada na classe socioeconômica baixa. Por este estudo, observam-se maiores taxas de infecção pelo VHB na Região Norte e menores na região Nordeste, sendo que as Regiões Sul e Sudeste apresentam taxas intermediárias⁷.

Outros estudos menores também avaliaram a soroprevalência de marcadores para o vírus da hepatite B no Brasil, a maioria descrevendo populações específicas.

Um estudo retrospectivo realizado na região composta por pequenas comunidades e áreas rurais do Estado de São Paulo, envolvendo 1.228 indivíduos testados para vírus da imunodeficiência humana (HIV) e hepatites virais, encontrou prevalência global de marcadores para VHB de 5,9%⁸.

Um estudo retrospectivo realizado em pacientes atendidos na clínica atendimento a pacientes com Doenças Sexualmente Transmissíveis da Universidade Fluminense, a soroprevalência de marcadores de infecção foi de 13% para o anti-

HBc e 8,5% para o anti-HBs. Estiveram associados à presença desses marcadores comportamento homo/bissexual, intercurso anal, infecção pelo HIV, sorologia positiva para sífilis e transfusão de hemoderivados. Neste estudo, 42,8% dos indivíduos HIV positivos tinham marcador anti-HBc positivo⁹.

Em garimpeiros da Amazônia brasileira, foi encontrada uma taxa de exposição ao VHB de 82,9%, sendo 7,1% portadores crônicos (AgHBs positivos). A alta positividade do AgHBs foi associada à cirurgia prévia e a outras doenças sexualmente transmissíveis¹⁰.

No Piauí, em usuários do Laboratório Central, detectou-se a prevalência de 2,0% para o AgHBs, 55% para o anti-HBs, 2,5% para o anti-HBc IgM, 10% para o anti-HBc total e 48,5% para o antígeno “e” da hepatite B (AgHBe). Observou-se predominância do sexo masculino e da faixa etária entre 20 e 39 anos nos resultados positivos. As prevalências dos marcadores sorológicos encontradas foram mais altas que as exibidas nos registros oficiais do Estado¹¹.

No Pantanal, encontrou-se baixa prevalência de portadores crônicos (1,2%), sendo a presença de marcadores para VHB maior em imigrantes¹².

Em outro trabalho envolvendo doadores de sangue de capitais brasileiras (São Paulo, Salvador e Manaus), a média de prevalência encontrada de anti-HBc foi de 4,7% nas amostras analisadas¹³.

Em Campo Grande – MS, também em doadores de sangue, foi detectada uma queda significativa da detecção de marcadores prévios de infecção pelo VHB: de 9,42%, em 2001, para 3,04%, em 2010¹⁴.

Pelos estudos acima, observa-se que a prevalência de Hepatite B no Brasil parece variar de acordo com os aspectos geográficos. Alguns fatores de risco parecem também estar relacionados às taxas de prevalência, como idade e condição socioeconômica.

1.1.1 Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite B em pacientes coinfectados pelo HIV

Dentre os estimados 40 milhões de pessoas vivendo com HIV no mundo, aproximadamente, 04 milhões (10%) estão coinfectadas pelo VHB¹⁵.

Como ambos os vírus compartilham os mesmos mecanismos de infecção, são, frequentemente, vistos em associação. Consequentemente, a prevalência da coinfeção HIV-VHB varia de acordo com a região geográfica e de acordo com os fatores de risco envolvidos.

Na América do Norte e Europa, mais da metade dos indivíduos do sexo masculino que fazem sexo com homens vivendo com HIV têm história de infecção prévia pelo VHB¹⁶.

Em uma coorte retrospectiva conduzida em um hospital universitário na Nigéria, um país no qual a prevalência de infecção pelo HIV e VHB é alta, o AgHBs estava presente de forma crônica em 11,9% dos indivíduos infectados pelo HIV¹⁷.

Em Malawi, na África oriental, onde a infecção pelo HIV foi detectada em 76,1% da população, encontrou-se AgHBs reagente em amostra isolada em 20,4% dos pacientes HIV positivos¹⁸.

Um estudo envolvendo 2.769 pacientes HIV positivos em uma clínica militar americana encontrou uma prevalência de 39% de infecção pelo VHB (presença de anti-HBc total reagente com ou sem AgHBs e/ou anti-HBs reagentes) e 11% de portadores crônicos. Cerca de 10% (9,7%) se infectaram durante o seguimento e 20,4% destes se tornaram portadores crônicos. Este estudo também demonstrou que o risco de infecção pelo VHB após o diagnóstico do HIV estava associado a baixas contagens de células CD4⁺¹⁹. Taxas semelhantes de presença de marcadores sorológicos de infecção pelo VHB (38,6%) foram encontradas em um estudo na Colômbia, com 2,1% de infecção crônica²⁰.

Outro estudo, com 9.802 pacientes HIV positivos de 72 centros de atendimento europeus, encontrou a prevalência de hepatite B crônica (VHBc) em 8,7% dos pacientes. A incidência de óbito por todas as causas e relacionadas ao fígado foi significativamente maior nos indivíduos AgHBs positivos²¹. A mesma prevalência foi encontrada na Tailândia (8,7%), com menor aumento de células CD4⁺ durante o tratamento para HIV nos coinfectados²².

Na França, 4.000-5.000 óbitos relacionados à infecção pelo VHB e vírus da hepatite C (VHC) ocorreram em 2001, sendo o abuso de álcool e a infecção pelo HIV importantes cofatores, com 11% dos óbitos ocorrendo em coinfectados HIV/VHB²³.

No Brasil, de acordo com o Boletim Epidemiológico Hepatites Virais, em 2010, 5,5% dos casos de hepatite B foram notificados no SINAN como associados ao HIV/Aids e, com relação às faixas etárias, as maiores taxas de detecção de casos de coinfeção HBV-HIV foram observadas entre 35 e 44 anos de idade⁴.

Em nosso país, a prevalência de infecção crônica pelo VHB entre pacientes coinfectados pelo HIV tem sido avaliada por diferentes autores, com taxas variando de 1,6% a 24,3%, dependendo da população estudada, a saber: um estudo de prevalência da coinfeção na Amazônia demonstrou um índice de 6,4% de portadores de VHBc em indivíduos coinfectados com HIV²⁴.

Em Ribeirão Preto-SP, Souza *et al.* demonstraram prevalência global dos marcadores de VHB em 401 pacientes atendidos no Hospital Universitário de 40,9%. A prevalência foi de 39,7% e de 8,5% para anti-HBc e AgHBs, respectivamente²⁵.

Em Porto Alegre-RS, encontrou-se a prevalência de 4,6% de AgHBs positivo em indivíduos portadores de HIV. Porém este estudo não avalia a evolução deste marcador durante o seguimento dos pacientes²⁶.

Em um estudo descritivo sobre casos notificados ao SINAN entre 2007 e 2010, encontrou-se, no Estado de São Paulo, prevalência de 2,8% de casos de coinfeção HIV/VHB²⁷.

Em São Paulo-SP, outro estudo conduzido em um centro de atendimento de pacientes com HIV demonstrou prevalência de 5,7% e 38,6% de pacientes AgHBs positivos e anti-HBc positivos, respectivamente, em 1.693 pacientes testados. Este estudo também demonstrou que 1,8% dos pacientes HIV positivos testados também para o VHC eram positivos para ambos os vírus²⁸.

Ainda em São Paulo, observou-se a prevalência de 55% em indivíduos coinfectados, usuários de drogas injetáveis, sendo 24,3% AgHBs positivos²⁹.

Em Belém do Pará, em pacientes atendidos no sistema público de saúde, a prevalência global de infecção pelo VHB foi de 51%, com 7,9% de AgHBs positivos e 45,1% anti-HBc positivos. A presença de marcadores para VHB foi associada à idade, ao estado civil e à preferência sexual, com 28,7% em heterossexuais e 68,8% em homo/bissexuais. A frequência em indivíduos casados foi de 31% *versus* 58,7% em solteiros³⁰.

Em Vitória, um estudo retrospectivo realizado em centro de Referência em atendimento de Doenças Sexualmente Transmissíveis encontrou uma prevalência de infecção pelo VHB de 3,8%. Hepatite B crônica foi associada com uso de droga intravenosas, sexo masculino e outra doença sexualmente transmissível, além do HIV³¹.

Um estudo realizado em Cuiabá, envolvendo 1.000 pacientes HIV positivos testados para VHB, encontrou prevalência de 40% e 3,7% para os marcadores anti-HBc e AgHBs, respectivamente. Os fatores associados à infecção pelo VHB foram sexo masculino, idade avançada e relato de múltiplos parceiros sexuais³². Um estudo retrospectivo realizado na região composta por pequenas comunidades e áreas rurais do Estado de São Paulo encontrou prevalência de 1,6% de coinfeção HIV/VHB, com predominância no sexo masculino⁸.

1.2 O vírus da hepatite B

1.2.1 Estrutura

A hepatite viral B é causada por um vírus DNA (ácido desoxirribonucleico) pertencente à família dos *Hepadnaviridae*, que apresenta, no seu genoma, um DNA circular e parcialmente duplicado de, aproximadamente, 3.200 pares de bases. Os *Hepadnavirus* caracterizam-se por algumas características: pelo tropismo por células hepáticas, por constituírem partículas virais envelopadas com diâmetro de 42 nm, genoma formado por DNA fita dupla parcial e pela replicação por intermediários ácido ribonucleico (RNA), via transcriptase reversa³.

O genoma do VHB apresenta 4 fases de leitura aberta que se sobrepõem entre si: Pré-S/S, Pré-Core/Core, Polimerase e X. A região Pré-S/S codifica as proteínas do envelope viral, sendo que a tradução das regiões Pré-S1, Pré-S2 e S formam a proteína grande (“L”); a proteína média (“M”) deriva da tradução das regiões Pré-S2 e S; e a proteína pequena, conhecida também com AgHBs, forma-se a partir da região S. Esta é a principal proteína do envelope, contra o qual são dirigidos os anticorpos neutralizantes anti-HBs. O gene C codifica a nucleoproteína do capsídeo

viral, o AgHBc. O AgHBe é uma forma modificada desta proteína, formado quando a tradução se inicia na região Pré-Core³.

O VHB contém um envelope com o AgHBs e um nucleocapsídeo de simetria icosaédrica contendo o antígeno do core ou cerne (AgHBc), como ilustrado na Figura 1.

FONTE: <http://people.rit.edu/japfaa/infectious.html>

Figura 1 - Vírus da hepatite B e seus antígenos

O VHB infecta, primariamente, hepatócitos. Ele entra no hepatócito por meio de um receptor hepático célula-específico não identificado, consistente com o hepatotropismo observado em outros membros da *Hepadnaviridae*. O fígado é o maior centro de infecção pelo VHB, mas não é o único. A presença de VHB DNA em outros tipos de células, especialmente linfócitos, tem sido descrita³.

1.2.2 Genótipos, subgenótipos e subtipos

As análises moleculares do genoma do VHB permitiram determinar a existência de, ao menos, dez genótipos, os quais são identificados pelas letras maiúsculas do alfabeto (A a J) distintos entre si pela divergência entre a sequência de

nucleotídeos no genoma, respectivamente, >8% para genótipos e 4-8% para subtipos³³⁻³⁷.

Pequenas variações nos genótipos do AgHBs permitem estabelecer quatro subtipos: *adw*, *ayw*, *adr* e *ayr*. O determinante “a” é comum à maioria das cepas e é atribuído a um epítipo descontínuo, ao qual são dirigidos anticorpos neutralizantes. Com a descrição de subdeterminantes adicionais do determinante “a”, o número de subtipos sorológicos aumentou para nove: *ayw1*, *ayw2*, *ayw3*, *ayw4*, *ayr*, *adw2*, *adw4*, *adrq*⁺, *adrq*⁻. A inter-relação entre subtipos e genótipos é estabelecida. Em geral, genomas que codificam *adw* são encontrados em genótipos A, B, C, F e G, enquanto que os genomas que codificam ambos *adr* e *ayr* ocorrem em genótipo C ao lado de *adw*^{38,39}.

Genótipos A e D são mais prevalentes no Brasil, Europa, América no Norte, Índia e África; genótipos B e C são, mais frequentemente, encontrados no Sudeste da Ásia, China e Japão; genótipo E é característico da África; genótipo F é encontrado na população nativa da América do Sul e Central; genótipo G tem sido descrito na França, Estados Unidos e México, e o genótipo H na América Central⁴⁰.

Estudos sobre os genótipos virais têm demonstrado que estes exercem papel na progressão da doença hepática bem como na resposta ao tratamento com interferon. Há evidências de que infecções agudas pelo VHB estão associadas com genótipo D e taxas maiores de cronicidade estão associadas com genótipo A, quando comparadas aos genótipos B e C. O genótipo D é associado à doença hepática mais agressiva. Além disso, os genótipos C e D estão associados a uma menor taxa de resposta ao interferon comparados aos genótipos B e A. Além disso, há relatos que o subtipo *adw* está associado a taxas mais altas de resistência à lamivudina (LAM) do que o subtipo *ayw*. A presença do genótipo G tem sido associada, por alguns autores, com o antecedente de relacionamento sexual entre homens (homens que fazem sexo com homens), levantando a hipótese de que a transmissão deste genótipo pode estar associada a este comportamento sexual^{34,39}.

As informações acima citadas apontam para a possibilidade de que a determinação dos genótipos virais possa auxiliar a identificar pacientes sob o risco de progressão de doença bem como determinar o tratamento de escolha.

No Brasil, os genótipos A, D e F são os mais prevalentes, com o subgenótipo A1 sendo o mais frequente subgenótipo⁴¹⁻⁴³.

No Sul do Brasil, foi realizado um estudo de coorte que determinou o genótipo viral de 53 pacientes, revelando que 34% deles tinham o genótipo A; 60,4% genótipo D e 5,4% genótipo F. Contudo, na análise estatística, não houve nenhuma relação entre os genótipos, variáveis sorológicas e laboratoriais que demonstrasse alterações no prognóstico da doença⁴⁰.

Além deste, foram realizados outros estudos:

- Amostras de 103 portadores de VHBc distribuídos por diferentes regiões do Brasil permitiram observar o genótipo A como o mais frequente, seguido dos genótipos D, C, F e B. Os genótipos E, G e H não foram encontrados⁴⁴.
- Em 51 portadores de VHBc em Belém, no Estado do Pará, encontrou-se o predomínio do genótipo A em 89,1% das amostras analisadas⁴⁵.
- O genótipo A também foi predominante em hepatites crônicas em 114 pacientes avaliados em Salvador – BA e esteve presente em 86,8% dos casos, seguidos pelos genótipos F (11,8%) e B (1,6%)⁴⁶.
- Em um estudo envolvendo 813 pacientes em hemodiálise em Santa Catarina, observou-se a seguinte distribuição dos genótipos: A (30,6%), D (57,1%) e F (12,2%)⁴⁷.
- Genótipos C e G também foram identificados em um estudo envolvendo 36 pacientes em uso de LAM atendidos em três hospitais públicos do Rio de Janeiro e Cuiabá. Neste estudo, dois pacientes com genótipo G eram portadores de HIV⁴⁸.
- Em São Paulo-SP, um estudo realizado em indivíduos coinfectados com HIV demonstrou predominância do genótipo A. Genótipos D, G e F também foram encontrados na população estudada, em menor frequência⁴⁹.

Apesar dos estudos acima, informações sobre a distribuição e implicações clínicas dos genótipos do VHB em portadores de HIV são raras e inconclusivas.

1.2.3 Modo de transmissão

O VHB replica em altos títulos no sangue, especialmente durante a fase aguda da doença. Qualquer exposição mucosa ou parenteral a sangue contaminado representa um risco potencial para aquisição de hepatite B, sendo que o risco de transmissão da hepatite B é 100 vezes mais eficiente do que o risco de infecção pelo HIV após um acidente perfurocutâneo por agulha³.

O VHB é transmitido pelo contato com fluidos corpóreos contaminados e o homem é o único hospedeiro natural. O sangue é o veículo de transmissão mais importante, mas outros fluidos também podem transmitir o VHB, como sêmen e saliva. Os meios de transmissão conhecidos são: perinatal, sexual e parenteral/percutâneo. As rotas de transmissão predominantes variam de acordo com a endemicidade da infecção pelo VHB. Em áreas com alta endemicidade, a transmissão perinatal é a principal via de transmissão. Entretanto, em áreas com baixa endemicidade, contato sexual entre adultos com alto comportamento de risco é a via predominante⁵⁰. A capacidade do vírus de sobreviver fora do organismo humano por período prolongado facilita a transmissão por meio do contato e de fômites^{51,52}.

A progressão da hepatite B de aguda para crônica é influenciada pela idade do paciente no momento de aquisição do vírus. Quando a infecção é adquirida no período neonatal, o sistema imune não reconhece a diferença entre o vírus e o hospedeiro, e segue-se um alto nível de tolerância imunológica, resultando em mais de 90% de cronicidade. Em adultos imunocompetentes, uma forte resposta celular a proteínas estranhas expressadas pelos hepatócitos resulta em hepatite aguda clinicamente aparente que, na grande maioria dos casos, resulta em clareamento da infecção⁵³.

Adultos imunocompetentes que falham em clarear a infecção aguda pelo VHB apresentam uma menor resposta de linfócitos T CD4⁺ e linfócitos T citotóxicos (CD8⁺). Em contraste com infecção aguda em resolução, a resposta periférica de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ nos indivíduos que desenvolvem infecção crônica é mais fraca e mais estreitamente focada. Os mecanismos pelos quais o VHB evade a resposta imune desses indivíduos resultando em infecção crônica nestes adultos

permanecem obscuros. Podem ser determinados por fatores genéticos do hospedeiro, pelo inóculo e cinética viral inicial³.

Fases distintas no curso da hepatite B podem ser evidenciadas e são caracterizadas pela carga viral do VHB, marcadores sorológicos e marcadores inflamatórios como medidos pelos níveis de alaninoaminotransferase (ALT). Os testes utilizados para rastrear o VHB devem incluir AgHBs e o anti-HBs. De forma alternativa, o anti-HBc pode ser utilizado, desde que aqueles com resultado positivo sejam testados posteriormente para ambos AgHBs e anti-HBs para diferenciar infecção de imunidade⁵¹.

1.3 Definições e critérios diagnósticos

De acordo com as definições e os critérios diagnósticos da American Association for the Studies of Liver Diseases (AASLD)⁵¹, a infecção crônica pelo HBV é uma doença necroinflamatória do fígado causada pela infecção persistente do VHB, e pode ser classificada como hepatite B AgHBe positiva ou negativa. Portadores inativos do AgHBs têm infecção pelo VHB sem doença necroinflamatória do fígado significativa, em curso. A infecção pelo VHB é resolvida quando não há nenhuma evidência adicional virológica, bioquímica ou histológica de infecção viral ativa ou doença. Exacerbações agudas ou reativações incluem elevações intermitentes de transaminases acima de 10 vezes o limite superior da normalidade (LSN) e superior a duas vezes o valor inicial. A reativação é caracterizada pelo reaparecimento de doença necroinflamatória ativa do fígado em pessoas com AgHBs inativo ou hepatite B resolvida. Clareamento do AgHBe é a perda do AgHBe em pessoas que foram previamente AgHBe positivas. Soroconversão do AgHBe é definida como a perda do AgHBe e detecção de anticorpos contra o antígeno “e” da hepatite B (anti-HBe) em pessoas que foram previamente AgHBe positivas e anti-HBe negativas, ao passo que a reversão é o reaparecimento de AgHBe em pessoas que foram previamente AgHBe negativas e anti-HBe positivas.

Os critérios diagnósticos relacionados ao VHB incluem o seguinte:

Hepatite B crônica: 1) AgHBs positivo por mais de seis meses, 2) VHB DNA sérico superior a 20.000UI/mL (valores mais baixos de 2.000-20.000 UI/ml são, frequentemente, vistos em pacientes AgHBe negativos com VHBc), 3) elevação persistente ou intermitente de ALT, 4) biópsia hepática demonstrando hepatite crônica com necroinflamação moderada ou severa.

Estado de portador inativo: 1) AgHBs positivo por mais de seis meses, 2) AgHBe negativo e anti-HBe positivo, 3) VHB DNA sérico inferior a 2.000 UI/mL, transaminases persistentemente normais, 4) biópsia hepática confirmando ausência de hepatite significativa.

Hepatite B resolvida: 1) Antecedente de hepatite B aguda ou crônica ou a presença de antígeno anti-core do VHB (anti-HBc) com ou sem anti-HBs, 2) AgHBs negativo, 3) VHB DNA sérico indetectável, 4) níveis de ALT normais.

No Brasil, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções⁵⁴, a hepatite B crônica é definida como persistência do vírus, ou seja, pela presença do AgHBs por mais de seis meses, detectada por meio de testes sorológicos.

1.4 História natural da doença e marcadores sorológicos da infecção pelo VHB

Algumas proteínas virais são de grande importância clínica e nos auxiliam no diagnóstico da infecção por esse vírus (Figuras 2 e 3)⁵⁵:

- A proteína de envelope, o antígeno de superfície da hepatite B (AgHBs);
- A proteína estrutural do core do nucleocapsídeo, o antígeno core da hepatite B (AgHBc);
- A proteína solúvel do nucleocapsídeo, antígeno “e” da hepatite B (AgHBe);
- O anticorpo contra o antígeno central da Hepatite B (anti-HBc);
- O anticorpo contra o antígeno de superfície da hepatite B (anti-HBs).

A infecção pelo vírus da hepatite viral B pode causar hepatite aguda ou crônica, sendo ambas as formas, habitualmente, oligossintomáticas.

As manifestações clínicas variam na infecção aguda ou crônica. Durante a fase aguda, as manifestações variam de subclínicas ou hepatite anictérica a hepatite icterica e, em alguns casos, hepatite fulminante. Durante a fase crônica, as manifestações variam de estado portador assintomático aos sinais e sintomas de cirrose e hepatocarcinoma³.

O aparecimento de anti-HBs e o desaparecimento do AgHBs indicam resolução da infecção pelo VHB na maioria dos casos. Nos indivíduos adultos expostos exclusivamente ao VHB, a cura espontânea é a regra em cerca de 90% dos casos. A evolução para formas crônicas ocorre em, aproximadamente, 5 a 10% dos casos em adultos. A cronificação da infecção é definida como persistência do vírus, ou seja, pela presença do AgHBs por mais de seis meses, detectada por meio de testes sorológicos⁵⁴.

O AgHBs é o primeiro marcador a aparecer, geralmente precede a hepatite clinicamente evidente, e também está presente no portador crônico. O AgHBe é detectado logo após o aparecimento do AgHBs, sua presença indica replicação viral ativa. O anticorpo contra o antígeno central da hepatite B tipo IgM (anti-HBc IgM) é um marcador da replicação viral, aparece no início da hepatite clínica e pode ser o único marcador sorológico do tipo agudo presente em alguns pacientes (o paciente com hepatite crônica B pode apresentar o anti-HBc IgM em baixa concentração no soro, não sendo detectado nestas circunstâncias, de modo que o resultado pode ser positivo na hepatite aguda B, e negativo, na hepatite crônica B). O anti-HBs é um anticorpo que pode surgir, mais tardiamente, na fase convalescente, como demonstrado nas Figuras 2 e 3⁵⁵.

FONTE: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/brasil_atento_3web.pdf

Figura 2 – Curso Sorológico da hepatite B aguda

FONTE: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/brasil_atento_3web.pdf

Figura 3 – Curso Sorológico Típico da Infecção Crônica pelo VHB

1.4.1 Impacto do tratamento medicamentoso na resposta sorológica da infecção crônica pelo vírus da hepatite B em mono infectados

O tratamento da infecção crônica pelo VHB visa à supressão da carga viral do VHB, com consequente melhora bioquímica, sorológica e histológica, prevenindo a progressão da doença hepática.

Atualmente, interferon convencional α (IFN), interferon peguilado $\alpha 2A$ (Peg IFN) lamivudina (LAM), adefovir dipivoxil (ADV), entecavir (ETV), telbivudina e fumarato de tenofovir desoproxila (TDF) foram aprovados para o tratamento da VHBc em mono infectados, sendo que a terapia antiviral direta tem mostrado resultados superiores na supressão da replicação do VHB ao interferon em ambos pacientes AgHBe positivos e negativos⁵⁶.

Na ausência de intervenção terapêutica, a soroconversão do AgHBe em pacientes com VHBc pode ocorrer espontaneamente, a uma taxa de 5% a 10% ao ano, chegando a, aproximadamente, 32%^{57,58} e à perda de AgHBs a uma taxa inferior a 4%⁵⁹.

Sob intervenção terapêutica, estudos demonstram que as taxas de perda de AgHBe e/ou soroconversão para anti-HBe após uso de interferon em monoterapia e com uso de análogos de nucleos(t)ídeos (AN) são semelhantes, variando de 29 a 32% com uso de interferon a 21 a 34% com uso de NA. O maior tempo de tratamento está associado a maiores taxas de soroconversão para anti-HBe⁶⁰⁻⁶⁴.

Em relação ao AgHBs, as taxas de perda deste antígeno após tratamento com interferon peguilado variam de 5% a 12% em pacientes AgHBe negativos, e são crescentes com o passar do tempo⁶⁵. Já em pacientes AgHBe positivos, as taxas de perda de AgHBs com uso de interferon são inferiores, variando de 3 a 7%. Com terapia antiviral utilizando AN, as taxas de soroconversão do AgHBs variam de 0,2% no primeiro ano após tratamento a 8% em 144 semanas^{63,64,66}.

1.4.2 Impacto do comprometimento imunológico na história natural da infecção crônica pelo vírus da hepatite B

A resolução da infecção pelo vírus da hepatite B é acompanhada pela soroconversão (aparecimento de anti-HBs e o desaparecimento do AgHBs) e pela ausência de viremia. Ainda assim, o VHB pode persistir como uma infecção oculta e assintomática mesmo em pacientes anti-HBc/anti-HBs positivos. Esta infecção é caracterizada pelo DNA circular covalentemente fechado (cccDNA) residindo no núcleo dos hepatócitos. Este DNA serve como um modelo para reativação do VHB em pacientes submetidos à terapia imunossupressora. Embora a reativação da hepatite B raramente ocorra espontaneamente, o comprometimento do estado imunológico do indivíduo pode levar a alterações dos padrões de evolução natural da infecção pelo VHB. Ambas as imunidades inata e adaptativa são essenciais para o controle do VHB. Um desequilíbrio do sistema imunológico causado por diversos fatores pode levar à reativação do VHB e, também, à evolução fatal⁶⁷.

A reativação é mais frequente quando desencadeada por terapia imunossupressora, desordens hematológicas, doenças inflamatórias sistêmicas, altas doses de tratamento com corticosteroides, agentes imunomoduladores, doenças autoimunes e deficiências imunes adquiridas, como a infecção pelo HIV. Pode ocorrer em pacientes AgHBs positivos, e também em pacientes anti-HBc positivos e AgHBs negativos, resultando em alta mortalidade por doença hepática⁶⁷.

O risco de reativação em pacientes AgHBs positivos sob tratamento quimioterápico para neoplasias hematológicas varia de 20 a 50%⁶⁸.

Embora a média de tempo para reativação do VHB após o último ciclo de quimioterápico seja de três meses, esta reativação pode ocorrer mesmo após 02 anos depois da suspensão da terapia imunossupressora⁶⁹.

Este risco também varia de acordo com os diferentes regimes de tratamento em pacientes submetidos à quimioterapia para tratamento de tumores sólidos e com o uso ou não de terapia profilática anti-VHB⁷⁰.

É relatada a ocorrência de hepatite aguda severa em paciente HIV positivo com perfil sorológico compatível com hepatite B resolvida, com altos títulos de anti-HBs, após o uso crônico de corticoide por via inalatória para controle de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica⁷¹.

O mesmo foi relatado em paciente em uso do agente biológico Rituximab para tratamento de artrite reumatoide⁷², e, também, em pacientes tratados para mieloma múltiplo e linfoma, monoinfectados com VHB⁷³.

As manifestações clínicas da reativação do VHB são variáveis e podem, facilmente, passar despercebidas. Inicia-se com uma elevação do DNA-VHB sérico, seguindo-se por elevação de transaminases hepáticas, podendo ocorrer, ainda, o surgimento de sintomas inespecíficos ou icterícia franca. A reativação pode se resolver espontaneamente ou progredir para hepatite severa e falência hepática, com aumento de bilirrubinas e prolongamento de INR (*international normalized ratio*)⁷⁴.

Embora o risco de reativação seja menor em pacientes AgHBs negativos, com marcadores prévios de infecção, VHB DNA deve ser realizado em pacientes anti-HBc positivos que desenvolvem imunossupressão para identificar a presença de hepatite oculta. O tratamento preventivo de reativação da hepatite B deve ser considerado para estes pacientes caso sejam submetidos à imunossupressão agressiva ou prolongada⁷⁵.

1.4.3 Impacto da infecção pelo HIV na história natural da infecção crônica pelo vírus da hepatite B

Com o advento da terapia antirretroviral altamente efetiva (HAART), a expectativa de vida dos portadores de HIV tem aumentado o que tem nos permitido observar uma maior morbimortalidade associada aos danos hepáticos causados pela coinfeção com o vírus da hepatite B⁷⁶. É sabido que a patogenia da infecção pelo VHB envolve mecanismos imunomediados. Dessa forma, é possível se supor que a coinfeção com o HIV e a imunossupressão dele decorrente possam alterar a história natural da infecção pelo VHB e, também, a evolução dos marcadores sorológicos que caracterizam essa infecção⁷⁷.

A infecção de células hepáticas pelo vírus do HIV pode estimular a resposta inflamatória, o que explicaria o aumento da fibrose que ocorre em coinfectados⁷⁸.

Também os níveis elevados de transaminases estão associados com maiores taxas de doença hepática avançada durante a coinfeção, enquanto que níveis médios

normais têm um valor preditivo negativo, diferentemente de relatos prévios de HIV/VHC⁷⁹.

Dados de diferentes estudos sugerem que a história natural da infecção pelo VHB possa ser alterada pela presença da coinfecção com o HIV.

Indivíduos soropositivos para o HIV desenvolvem VHBc mais frequentemente que indivíduos soronegativos para esse vírus e os níveis de replicação de VHB DNA estão aumentados neste grupo^{80,81}.

A evolução da doença hepática em indivíduos coinfectados pelo HIV-VHB parece ser mais acelerada⁸². Além disso, a imunossupressão pode causar reativação da infecção latente pelo VHB em indivíduos com marcadores prévios de imunidade⁸³⁻⁸⁵.

Descompensação hepática pode ocorrer após o início de HAART com rápida reconstituição imunológica na presença de altos níveis de VHB-DNA, mesmo com uso de LAM no esquema terapêutico⁸⁶.

A sobrevida também é menor em pacientes coinfectados com HIV-VHB do que em monoinfectados com VHB, independentemente do uso de antirretroviral⁸⁷⁻⁹¹.

A resposta vacinal em indivíduos imunocomprometidos também é alterada, com menor taxa de soroconversão, principalmente em indivíduos com contagem de células CD4+ inferiores a 200 céls/mm³, e queda mais rápida de títulos de anticorpos protetores. Sendo, portanto, necessárias doses maiores e número aumentado de doses para a indução de anticorpos em níveis protetores⁹²⁻⁹⁵.

A utilização de interferon no tratamento da VHBc dessa população está associada a uma menor chance de sucesso e a uma maior chance de recidiva⁵⁷.

A presença de anti-HBc isolado é frequente, ocorrendo em cerca de 30% na população coinfectada, com relevância clínica indeterminada⁹⁶⁻⁹⁸.

A imunossupressão causada pelo HIV também pode levar a padrões sorológicos anormais, como a presença de AgHBs sem a presença de anti-HBc⁹⁹⁻¹⁰¹.

Também a história natural da infecção pelo HIV parece se modificar pela presença do VHB:

A progressão para aids é maior neste grupo de pacientes²².

A presença de VHB nos infectados pelo HIV é associada à maior mortalidade. Este fato foi bem descrito em 2001 e em 2005 em duas grandes coortes, *Multicentre*

AIDS Cohort Study e EUROSIDA study group, respectivamente, e, também, bem descrito por outros autores^{21,90,102,103}.

Em uma análise do D: A: D publicada em 2006, a doença hepática foi a causa mais frequente de óbito não relacionado à aids, com uma forte associação entre imunodeficiência e risco de óbito relacionado à causa hepática¹⁰⁴.

Outro estudo descreveu aumento de óbito em portadores de HIV devido a causas não aids, incluindo doenças hepáticas¹⁰⁵.

A média de contagem de CD4+ é menor em pacientes coinfectados com HIV-VHB, virgens de terapia antirretroviral. Esses pacientes também apresentam maiores níveis de carga viral do HIV, quando comparados a indivíduos monoinfectados com VHB^{106,107}.

Em uma coorte composta por indivíduos caucasianos infectados pelo HIV, coinfectados com VHB, foi descrita uma menor recuperação dos níveis de CD4+ após a introdução de HAART, quando comparados aos pacientes sem infecção pelo VHB, embora a resposta virológica ao HAART tenha sido independente da coinfecção com o VHB¹⁰⁸.

A coinfecção com VHB pode complicar o uso de antirretroviral (ARV) por aumentar o risco de hepatotoxicidade relacionada à droga e ter impacto na seleção de drogas específicas (aquelas com ação anti-VHB e HIV)⁸².

1.4.4 Impacto do uso de antivirais com ação anti-VHB

O uso prolongado de HAART contendo TDF é associado à carga viral do VHB indetectável (VHB DNA sérico < 60UI/ml)¹⁰⁹.

Para os portadores crônicos de VHB, o uso prolongado de TDF é associado à perda de AgHBs e AgHBe, e as chances de soroconversão são maiores no primeiro ano do uso da droga e associada ao ganho de células CD4+^{110,111}.

É descrito que as chances de perda de AgHBs são superiores nos pacientes AgHBe positivos^{112,113}. Regimes de terapia antirretroviral que incluem TDF são associadas a maiores taxas de supressão viral do VHB, a maiores taxas de perda de AgHBe e a ganho de anti-HBe do que regimes utilizando LAM^{111,114}.

A queda do VHB-DNA com uso de TDF também é maior nos indivíduos AgHBe positivos¹¹⁵.

Supressão completa da carga viral do HIV e reconstituição imunológica são fatores preditivos independentes de níveis indetectáveis de VHB DNA¹¹⁶.

O uso de HAART também aumenta as chances de desenvolvimento de anti-HBs em indivíduos com anti-HBc positivo isoladamente (AgHBs e anti-HBs negativos), que apresentam maior taxa de aquisição de anti-HBs com maior tempo de exposição ao HAART. Inversamente, a perda de anti-HBs também está associada à disfunção imunológica provocada pela infecção pelo HIV¹¹⁷.

A maioria dos pacientes coinfectada com HIV-VHB tratada com análogos de nucleosídeos/nucleotídeos apresenta diminuição de progressão para fibrose hepática, com menores taxas de descompensação e óbito¹¹⁸.

Pacientes em terapia antirretroviral que incluem análogos de nucleosídeos/nucleotídeos possuem níveis mais baixos de AgHBs comparados a pacientes sem tratamento. A restauração do sistema imune durante terapia antirretroviral parece influenciar na queda quantitativa de AgHBs e subsequente perda do AgHBs em pacientes coinfectados¹¹⁹.

Apesar do uso prolongado de TDF ser associado à perda de AgHBs e AgHBe, as taxas de soroconversão são baixas, com uma taxa anual de 9% para o AgHBe e 2,6% para o AgHBs¹¹⁸.

O uso de HAART com drogas anti-VHB tem um impacto positivo no desfecho virológico do VHB^{116,120}, porém a interrupção do HAART nesse grupo de pacientes leva à maior taxa de positividade do VHB-DNA, associado com queda de CD4+ e aumento de carga viral do HIV^{110,111}.

A reativação do VHB em pacientes com HIV pode ocorrer após suspensão de drogas com ação anti-VHB, mesmo em pacientes com padrão sorológico de infecção resolvida (anti-HBs e anti-HBc positivos)^{121,122}.

Embora o uso de LAM esteja associado com menores taxas de doença hepática avançada⁷⁹, o uso prolongado é associado com a emergência de mutações no genoma do VHB^{123,124}, com taxas de resistência em monoterapia superiores a 80% após 5 anos¹²⁵.

O tratamento anti-VHB em pacientes coinfectados consiste em utilizar medicações com atividades contra ambos os vírus. Porém, toxicidade e seleção de cepas mutantes do VHB são desafios terapêuticos atuais¹²⁶.

O Consenso Brasileiro recomenda que pacientes com indicação de tratamento para hepatite B, e para os quais o interferon não esteja recomendado, devem iniciar, mais precocemente, a terapia antirretroviral (TARV), com uso preferencial de TDF + LAM⁹⁵.

2 Justificativa

2 JUSTIFICATIVA

A evolução dos marcadores sorológicos da hepatite B entre pacientes coinfectados pelo HIV tem sido avaliada por alguns autores e, de forma geral, esses estudos revelam grande variação dos marcadores sorológicos durante o seguimento clínico desses pacientes¹²⁷⁻¹²⁹.

A interrupção de drogas com ação anti-VHB e o comprometimento do estado imunológico do indivíduo podem levar a alterações dos padrões de evolução natural da infecção pelo VHB com aumento do risco de reativação do VHB DNA^{67 68,75}, afetando o comportamento dos padrões dos marcadores AgHBe e AgHBs.

No Brasil, são escassos os dados a respeito da evolução dos marcadores sorológicos nesse grupo de pacientes.

Nosso grupo, em trabalho anterior, abordou essa questão⁴⁹. Analisamos 3.374 pacientes infectados pelo HIV em serviço de referência em São Paulo. Foram identificados 102 pacientes AgHBs reagentes. O tempo médio de acompanhamento desses pacientes foi de 2 a 5 anos entre a primeira e última sorologia. O número de sorologias variou de 2 a 5 para cada paciente. Cinquenta e dois pacientes (51%) apresentaram alguma variação dos marcadores sorológicos durante seguimento clínico. Dentre essas variações, destacamos que cerca de 10% dos pacientes AgHBs e AgHBe reagentes apresentavam negatificação transitória e posterior reativação desses marcadores durante a evolução clínica. Observamos, também, a ausência temporária ou persistente de anti-HBc em pacientes AgHBs reagentes e virêmicos para VHB DNA¹³⁰.

No sentido de contribuir para uma melhor compreensão sobre esse tema é que propomos a realização do presente estudo. Pretendemos retomar o estudo acima mencionado e descrever as modificações observadas nos marcadores sorológicos da infecção pelo VHB, nesse grupo de pacientes.

Acreditamos que esse tipo de informação possa ser útil para a compreensão das diferentes fases de infecção pelo VHB nesse grupo de pacientes, e possa nos auxiliar na identificação de reativações dessa infecção e na melhor conduta clínica nesse grupo de pacientes.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Descrever a evolução dos marcadores sorológicos da hepatite B, AgHBe e AgHBs, em indivíduos AgHBs positivos por período superior a seis meses, coinfectados com o vírus da imunodeficiência humana atendidos no SEAP (Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes HIV/AIDS).

3.2 Objetivos específicos

- Descrever as características demográficas e clínicas desses pacientes.
- Descrever a frequência de perda definitiva ou transitória de AgHBe e AgHBs nesses indivíduos.
- Comparar essas variáveis demográficas e clínicas segundo a evolução desses marcadores sorológicos.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Desenvolveu-se um estudo epidemiológico observacional descritivo, a partir da análise de uma coorte retrospectiva.

4.2 População de referência

A população de estudo foi composta por pacientes coinfectados pelo HIV e VHB, selecionados entre aqueles matriculados e regularmente atendidos no “SEAP HIV/AIDS”, Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes HIV/AIDS, no período compreendido entre maio de 2006 e 31 de julho de 2011.

O Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes HIV/AIDS, “SEAP HIV/AIDS”, da Divisão de Doenças Infecciosas e Parasitárias, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, funciona como um ambulatório específico para o atendimento de pacientes infectados pelo HIV.

Essa instituição atendia, na ocasião do desenvolvimento do presente estudo, cerca de 3.400 (três mil e quatrocentos pacientes). Os pacientes atendidos, durante a realização do estudo, eram procedentes de encaminhamento dos diferentes institutos que compõem o complexo hospitalar do Hospital das Clínicas. Outro critério de seleção para atendimento de pacientes no “SEAP HIV/AIDS” era residir na região central da cidade de São Paulo, onde se localizava este ambulatório, à época da realização do presente estudo.

A pesquisa dos marcadores sorológicos da infecção pelo VHB faz parte da rotina de atendimento de todos os pacientes acompanhados neste serviço.

4.3 Seleção de pacientes

Para o presente estudo, foram avaliados todos os pacientes acompanhados no SEAP HIV/AIDS e que apresentavam infecção confirmada pelo HIV (Elisa e Western-Blot) e infecção crônica pelo VHB. Foram considerados como pacientes com infecção crônica pelo VHB os pacientes que apresentaram a presença do marcador sorológico AgHBs, e que mantiveram esse marcador por um período mínimo de seis meses, no período estudado.

4.4 Coleta de informações em banco de dados eletrônico e análise dos prontuários

A partir de um banco de dados construído em trabalho anterior⁴⁹, foram identificados 3.374 pacientes matriculados e regularmente atendidos no “SEAP HIV/AIDS” no período de maio de 2006 a maio de 2007. No referido estudo, foram identificados 102 pacientes AgHBs reagentes.

Em nosso presente estudo, retomamos este banco de dados e revisamos todas as informações coletadas dos pacientes AgHBs reagentes, conforme descrição a seguir. Também adicionamos os pacientes matriculados de maio de 2007 até 28 de fevereiro de 2010, com seguimento até 31 de julho de 2011. Identificamos 280 pacientes matriculados nesse período adicional.

A busca de informações relativas aos pacientes AgHBs reagentes iniciou-se pela consulta ao banco de dados eletrônico.

A análise do perfil sorológico relativo à hepatite B em todos os pacientes com seguimento regular, no período compreendido entre maio de 2006 e 31 de julho de 2011, permitiu identificar o perfil sorológico desses pacientes e selecionar os pacientes AgHBs reagentes.

Foi identificada a evolução temporal desse perfil desde a primeira sorologia encontrada até a última registrada por esse banco de dados. Ainda no sentido de complementar essas informações, procedemos à busca de dados sorológicos complementares nos prontuários dos pacientes identificados.

Identificados os pacientes AgHBs reagentes por período superior a 06 meses, procedemos à busca de informações clínicas e laboratoriais relativas a esses pacientes, avaliando-se variáveis relativas à infecção pelo HIV e VHB.

4.4.1 Instrumento de coleta de dados

Os dados foram coletados pela própria pesquisadora. Foram, inicialmente, inseridos em ficha de coleta de dados (Anexo I) e, posteriormente, transferidos para planilhas criadas no Software Microsoft Access 2010.

4.5 Período do estudo

A coleta de dados se referiu a todos os pacientes selecionados entre aqueles matriculados e regularmente atendidos no SEAP HIV/AIDS, no período compreendido entre maio de 2006 e 31 de julho de 2011.

4.6 Critérios de inclusão

Para fins de melhor caracterização dos aspectos envolvidos nos diferentes desfechos sorológicos, os pacientes foram divididos em dois grupos, como se segue:

4.6.1 Pacientes do grupo de interesse

1. Pacientes matriculados na “SEAP HIV/AIDS” e atendidos no período compreendido entre maio de 2006 e 31 de julho de 2011.
2. Pacientes com diagnóstico de infecção pelo HIV realizado por meio de pesquisa de anticorpos anti-HIV pelo método imunoenzimático (ELISA) e confirmado pelo método de Western-Blot⁸².

3. Pacientes com sorologia positiva para AgHBs, virgens ou não de terapia antirretroviral, e que tenham realizado, pelo menos, uma coleta subsequente de sorologia para VHB, confirmando a presença de AgHBs, com intervalo mínimo de seis meses no período estudado, confirmando o diagnóstico de VHBc.
4. Pacientes que, durante seguimento clínico, tornaram-se AgHBs não reagente e voltaram a apresentar a presença desse marcador em coletas subsequentes e/ou pacientes que, durante seguimento clínico, tornaram-se AgHBe não reagente e voltaram a apresentar a presença desse marcador em coletas subsequentes.

Determinou-se como mudança sorológica de interesse a primeira amostra sorológica em que há reativação dos marcadores AgHBs e/ou AgHBe.

4.6.2 Pacientes do grupo de comparação

1. Pacientes matriculados na “SEAP HIV/AIDS” e atendidos no período compreendido entre maio de 2006 e 31 de julho de 2011.
2. Pacientes com diagnóstico de infecção pelo HIV realizado por meio de pesquisa de anticorpos anti-HIV pelo método imunoenzimático (ELISA) e confirmado pelo método de Western-Blot.
3. Pacientes com sorologia positiva para AgHBs, virgens ou não de terapia antirretroviral, e que tenham realizado, pelo menos, uma coleta subsequente de sorologia para VHB, confirmando a presença de AgHBs, com intervalo mínimo de seis meses no período estudado, confirmando o diagnóstico de VHBc.
4. Pacientes que, durante seguimento clínico, tornaram-se AgHBs não reagente e não voltaram a apresentar a presença desse marcador em coletas subsequentes e/ou pacientes que, durante seguimento clínico, tornaram-se AgHBe não reagente e não voltaram a apresentar a presença desse marcador em coletas subsequentes.

Para este grupo, determinou-se como mudança sorológica de interesse a primeira amostra sorológica em que há negatização dos marcadores AgHBs e/ou AgHBe.

4.7 Variáveis analisadas

Foram avaliadas variáveis sociodemográficas, variáveis associadas à infecção pelo HIV e variáveis associadas à infecção pelo VHB.

4.7.1 Variáveis sociodemográficas

As variáveis sociodemográficas coletadas para todos os pacientes para a realização deste estudo foram:

1. Data de nascimento;
2. Etnia;
3. Sexo;
4. Escolaridade;
5. Estado civil.

4.7.2 Variáveis associadas à infecção pelo HIV

4.7.2.1 Fator de exposição para o HIV

1. Comportamento sexual: homens que fazem sexo com homens (HSH), homens que fazem sexo com homens e mulheres (HSHM), e heterossexuais.
2. Antecedente de transfusão de sangue ou hemoderivados.
3. Antecedente de uso de drogas ilícitas injetáveis.

4.7.2.2 *Uso de terapia antirretroviral*

1. Início ou não de TARV, com tempo de início superior a 30 dias, no período de 12 meses antes da primeira alteração sorológica de interesse.
2. Motivos para troca: má adesão, falência laboratorial, toxicidade, tratar VHBc, falência clínica, melhorar posologia, potencialização ou simplificação TARV.

4.7.2.3 *Ocorrência de doença oportunista*

A ocorrência de doença oportunista foi determinada conforme critérios adotados pelo *Centers for Disease Control (CDC)*¹³¹.

Considerou-se a presença ou não de infecção oportunista em qualquer momento ANTES da primeira mudança sorológica de interesse.

4.7.2.4 *Estratificação de níveis de contagem de células T CD4+*

Foi obtido o número de pacientes cuja contagem de células T CD4+ foi inferior a 200 céls/mm³, maior ou igual a 200 céls/mm³ e inferior a 500 céls/mm³, e maior ou igual a 500 céls/mm³, na média aritmética simples de contagem de células CD4+ nos 12 meses que antecedem a primeira mudança sorológica de interesse.

4.7.2.5 *Carga viral do HIV (CV-HIV)*

Considerou-se carga viral DETECTÁVEL quando presente em qualquer amostra no período de 12 meses que antecede a mudança sorológica de interesse, após a introdução de TARV.

Utilizaram-se todas as análises disponíveis, independentemente do método laboratorial utilizado, visto que o período longo de seguimento não permitiu a análise utilizando-se um único método.

4.7.3 Variáveis associadas à infecção pelo VHB

4.7.3.1 Fator de exposição para VHB

Consideradas as mesmas descritas para infecção pelo HIV.

4.7.3.2 Marcadores sorológicos para VHB

Foram incluídas TODAS as sorologias encontradas, contendo marcadores de interesse de infecção pelo VHB. As variáveis de interesse, neste estudo, foram os marcadores sorológicos AgHBe e AgHBs.

4.7.3.3 Alteração de ALT

Considerou-se o período de 12 meses que antecede a mudança sorológica de interesse.

Para análise estatística, considerou-se PRESENTE em pacientes que apresentaram elevação dessa enzima acima de cinco vezes o limite superior da normalidade (LSN) no período de 12 meses que antecede a mudança sorológica de interesse.

4.7.3.4 Uso de medicação com ação anti-VHB

Foi descrito o uso ou não do uso de medicações com atividade anti-VHB em qualquer momento que antecedeu a primeira mudança sorológica de interesse.

As medicações avaliadas para uso ou não de medicações com ação anti-VHB foram: LAM, TDF, Peg IFN ou IFN e ETV.

4.7.3.5 Interrupção de medicação com ação anti-VHB

Foi descrita a interrupção ou não do uso de medicações com atividade anti-VHB no período de 12 meses que antecedeu a primeira mudança sorológica de interesse.

4.7.4 Tempo de seguimento

O tempo de seguimento será descrito em dias, compreendendo o período entre a data da primeira amostra sorológica disponível e a data da última amostra sorológica disponível para o paciente.

4.7.5 Outras variáveis coletadas

Deteção de marcador sorológico para infecção pelo vírus da hepatite C: será descrita presença ou não de anticorpos anti-VHC por métodos imunoenzimáticos em qualquer momento durante o seguimento.

4.7.6 Informações não incluídas na análise

1. Informações relativas à quantificação de carga viral do vírus da hepatite B (VHB-DNA) foram excluídas da análise, pois não estavam disponíveis para todos os pacientes.
2. Informações relativas à realização de biópsia hepática foram excluídas da análise, pois não estavam disponíveis para todos os pacientes.

4.8 Pesquisa dos marcadores sorológicos para marcadores da infecção pelo VHB e demais exames laboratoriais

Para pesquisa dos marcadores sorológicos da infecção pelo VHB, foi empregada a técnica do ensaio imunoenzimático (ELISA) utilizando *kits* comerciais pela tecnologia de AxSYM® (ABBOT Laboratories). Os testes para pesquisa do AgHBs e AgHBe foram realizados pelo Laboratório Central do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Todos os demais exames laboratoriais incluídos nesse estudo foram realizados no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da FMUSP.

4.9 Análise estatística

Efetuuou-se uma análise descritiva das variáveis do estudo para os portadores de VHBc. Inicialmente, foram descritas as frequências dos grupos de interesse do estudo: frequência geral de pacientes com VHBc e frequência das variações sorológicas observadas.

Posteriormente, efetuou-se uma análise descritiva das características clínicas e demográficas desses pacientes, assim como uma comparação dessas variáveis segundo a evolução desses marcadores (perda definitiva ou transitória dos marcadores AgHBs e AgHBe).

As seguintes variáveis não foram tratadas estatisticamente:

1. Escolaridade: Esta variável será apenas descrita, visto que essa não possui correlação clínica com o desfecho.
2. Marcador sorológico para hepatite C: Sua frequência será apenas descrita, visto que sua presença, sem o teste virológico confirmatório de hepatite C crônica (PCR para RNA do vírus da hepatite C detectado) não teria resultado conclusivo.
3. Motivos para troca de terapia antirretroviral: serão descritas as razões para troca, porém os motivos não serão tratados estatisticamente visto que o motivo em si não tem relação clínica com o desfecho.

Foram descritas as características dos dados para cada situação sorológica e verificada a existência de associação com uso de testes exatos de Fisher (Kirkwood e Sterne, 2006). Os níveis de CD4 estratificados foram comparados utilizando teste de Razão de Verossimilhanças. Para cálculo de idade e tempo de seguimento, utilizou-se o Teste de Mann-Whitney. Utilizado Softwares SPSS 20.0.

Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

5 Aspectos Éticos

5 ASPECTOS ÉTICOS

O presente projeto foi aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa do Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias da FMUSP, Protocolo CAPPesq nº 0197/11.

Após consulta ao Comitê de Ética local, os pacientes incluídos foram dispensados de assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) por se tratar apenas de revisão de prontuários. O sigilo e a confidencialidade foram garantidos neste estudo.

6 RESULTADOS

6.1 População de estudo

Inicialmente, foram identificados 3.654 pacientes infectados pelo HIV admitidos no SEAP no período de seguimento descrito acima.

Foram excluídos de nossa análise 1.412 pacientes, pelos seguintes motivos:

- 1- Sorologia para hepatite B não localizada em banco de dados eletrônico e/ou prontuários: 1.101 pacientes.
- 2- Sorologia indeterminada: 311 pacientes. Esta definição corresponde a amostras sorológicas contendo anti-HBc ou anti-HBs isoladamente (sem testagem sorológica para AgHBs), com resultado indeterminado, em amostra única para o paciente, ou seja, sem confirmação de resultado em amostras sorológicas subsequentes.

Desta forma, 2.242 pacientes com resultados disponíveis em relação à busca do marcador AgHBs foram incluídos no estudo.

Dos 2.242 pacientes incluídos, **130 (5,8%) apresentaram-se AgHBs reagentes em algum momento de seu seguimento clínico**, 164 apresentavam AgHBs não reagente e anti-HBc total positivo, 344 tinham imunidade sorológica secundária à vacinação (antiHBs+/ anti-HBc T-/AgHBs-); 671 apresentavam infecção pelo VHB resolvida (antiHBs+/anti-HBc T+).

Tabela 1 - Perfil Sorológico dos Pacientes com Sorologia Disponível

Perfil Sorológico	Número de Pacientes
AgHBs reagente	130/105 (crônicos)
AgHBs não reagente e:	
Anti-HBs- / Anti-HBc T-	68
Anti-HBs- /Anti-HBc T+	164
Anti-HBs+/Anti-HBc T+	671
Anti-HBs+/ Anti-HBc T-	344
Sorologia Incompleta	865
Total de pacientes	2242

Nota: AgHBs: Antígeno de superfície da hepatite B; Anti-HBc T+: antígeno do core do vírus da hepatite B reagente; Anti-HBs+: anticorpo contra o antígeno de superfície da hepatite B reagente; Anti-HBs-: anticorpo contra o antígeno de superfície da hepatite B não reagente.

Ainda identificamos 865 pacientes com sorologias incompletas, porém todos esses pacientes com sorologia considerada incompleta eram AgHBs não reagentes, conforme Tabela 2 abaixo:

Tabela 2 - Perfil Sorológico dos Pacientes com Sorologia Incompleta

Marcadores encontrados	Número de pacientes
AgHBs não reagente (dado isolado)	37
AgHBs não reagente e:	
Anti-HBs+	211
Anti-HBs-	161
Anti-HBc T-	424
Anti-HBc T+	16
AgHBs- / Anti-HBs (indeterminado)	16
Total	865 sorologias incompletas

Nota: AgHBs: Antígeno de superfície da hepatite B; Anti-HBc T+: antígeno do core do vírus da hepatite B reagente; Anti-HBs+: anticorpo contra o antígeno de superfície da hepatite B reagente; Anti-HBs-: anticorpo contra o antígeno de superfície da hepatite B não reagente.

Foram identificados 105 (4,68%) pacientes com VHBc. Destes pacientes (VHBc):

- Dez (9,5%) tinham anti-HBcT não reagente;
- Sete (6,6%) eram, inicialmente, AgHBs negativo e tornaram-se AgHBs positivo durante o seguimento;
- Sessenta e um (58%) eram AgHBe positivo na primeira avaliação;
- Dezesesseis (15,2%) apresentavam, também, sorologia positiva anti-VHC (anti-VHC IgG);
- Cinquenta e nove (56,2%) não apresentaram nenhuma alteração em seu perfil sorológico nos marcadores AgHBs e AgHBe durante o seguimento.

A taxa de clareamento encontrada, para o AgHBs, definida pela perda do AgHBs com ou sem aquisição de anti-HBs, foi de 15,2% (16/105) e, para o AgHBe (definida pela perda do AgHBe com ou sem aquisição de anti-HBs), foi de 57,3% (35/61).

No Grupo de Interesse (GI), ou seja, no grupo que apresentou reativação dos marcadores AgHBs e AgHBe, foram encontrados 8 e 10 indivíduos, respectivamente.

No Grupo de Comparação (GC), ou seja, no grupo que não apresentou reativação dos marcadores AgHBs e AgHBe, foram encontrados 8 e 25 indivíduos, respectivamente.

Cinco indivíduos do GC foram incluídos em ambos os grupos AgHBe e AgHBs, pois compartilhavam critério de inclusão para ambos marcadores. Um indivíduo do GI relacionado ao AgHBe também pertencia ao GC do marcador AgHBs, totalizando 45 indivíduos analisados.

- Vinte e cinco por cento (2/8) dos pacientes do GI tinham marcador prévio de imunidade (anti-HBs reagente) e 12,5% (1/8) dos pacientes apresentava anti-HBs indeterminado pré-reativação do AgHBs.
- Cinquenta por cento (5/10) dos pacientes do GI apresentaram anti-HBe antes da reativação do AgHBe.

O número de testes sorológicos por paciente variou de 2 a 18 testes. O tempo de seguimento variou de 06 meses a 20,5 anos.

6.1.1 Pacientes com VHBc coinfectados com HIV:

6.1.1.1 Características sócio demográficas:

Como se observa na Tabela 3, no total de 105 pacientes coinfectados, a idade média dos pacientes avaliados foi 50,4 anos (DP = 8,2 anos), a maioria dos pacientes era do sexo masculino (97%), de etnia branca (84%), solteira (74%), com escolaridade inferior a nove anos de estudo (34,3%). O principal fator de exposição a ambas as infecções (HIV e VHB) foi o comportamento sexual de risco: 51,4% relatou relação sexual com indivíduo do mesmo sexo.

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes coinfectados com HIV e VHB segundo características sociodemográficas da população estudada e via de transmissão de ambos os vírus (HIV e VHB)

Variável	N	%
Sexo		
Feminino	3	2,9
Masculino	102	97,1
Idade (anos)		
média (DP)	50,4 (8,2)	
Etnia		
Branca	88	83,8
Negra	15	14,3
Sem informação	2	1,9
Escolaridade		
Inferior a 9 anos	36	34,3
Entre 9 e 12 anos de estudo	3	2,9
12 anos de estudo completos	20	19
Ensino superior incompleto	6	5,7
Ensino superior completo	24	22,9
Sem informação	16	15,2
Estado civil		
Casado	21	20
Divorciado	4	3,8
Solteiro	78	74,2
Viúvo	1	1
Sem informação	1	1
Transmissão		
Desconhecida	5	4,7
Exposição a material biológico	1	1
HSHM	4	3,8
Transfusão de hemoderivados	3	2,8
Heterossexual	17	16,2
HSH	54	51,4
HSH/Transfusão de hemoderivados	1	1
UDI	6	5,7
UDI/HSHM	1	1
Sem informação	13	12,4

DP: Desvio padrão; HSHM: homens que fazem sexo com homens e mulheres; HSH: homens que fazem sexo com homens; UDI: usuário de drogas ilícitas injetáveis.

6.1.1.2 Frequência e distribuição de doenças oportunistas:

Quarenta e seis (43,8 %) pacientes apresentaram histórico de uma ou mais infecção oportunista, na frequência que se segue: 09 (8,6%) apresentaram candidíase esofágica, 06 (5,7%) apresentaram neurocriptococose, 01 (0,9%) apresentou criptosporidiose, 09 (8,6%) apresentaram herpes zoster, 02 (1,9%) apresentaram

herpes simples recorrente, 02 (1,9%) apresentaram linfoma de Burkitt, 18 (17,1%) apresentaram infecção por *M. tuberculosis*, 04 (3,8%) apresentaram neurotoxoplasmose, 09 (8,6%) apresentaram infecção por *P. jiroveci* e 08 (7,6%) pacientes desenvolveram sarcoma de Kaposi.

6.1.1.3 Caracterização do uso de TARV

6.1.1.3.1 Uso de TARV

Dos 105 pacientes, 100% teve a medicação antirretroviral iniciada durante o seguimento.

6.1.1.3.2 Troca de esquema antirretroviral:

Dezenove (18%) pacientes não apresentaram troca de TARV durante o seguimento.

6.1.1.3.3 Motivos de troca de TARV:

1. Má adesão: 27 (25,7%) tiveram troca ou interrupção por mais de 30 dias de TARV por má adesão.
2. Falência laboratorial: 38 (36,1%) tiveram troca de TARV por falência laboratorial.
3. Toxicidade: 48 (45,7%) pacientes tiveram troca devido à toxicidade.
4. Tratamento de VHBc: 11 (10,4%) pacientes tiveram seu esquema substituído para tratar VHBc.
5. Outros motivos: Outros motivos de troca foram: falência clínica, melhorar posologia, aperfeiçoar ou simplificar TARV.

6.1.1.3.4 Número de trocas de TARV:

O número de trocas de TARV, durante o seguimento dos pacientes, variou de 1 a 8.

6.1.1.4 Contagem de células CD4+

A contagem de células CD4+ variou de 10 a 1.536 células/mm³. A contagem média foi de 449,2 células/mm³ (DP 211,5 células/mm³).

6.1.1.5 Uso de drogas com ação anti-VHB

6.1.1.5.1 Uso de LAM:

Cento e um pacientes (96%) utilizaram LAM em seu esquema terapêutico em algum momento durante o seguimento clínico. O tempo de exposição a este fármaco variou de 7 a 488 meses.

6.1.1.5.2 Uso de TDF

Setenta e oito pacientes (74%) utilizaram TDF em seu esquema terapêutico em algum momento durante o seguimento clínico. O tempo de exposição a este fármaco variou de 7 a 324 meses.

6.1.1.5.3 Uso de ETV

Quatro pacientes (3,8%) fizeram uso de ETV durante o seguimento clínico. O tempo de exposição a este fármaco não foi analisado.

6.1.1.5.4 Uso de Interferon convencional

Cinco pacientes (4,7) fizeram uso de Interferon convencional durante o seguimento clínico. O tempo de exposição a este fármaco não foi analisado.

6.1.1.5.5 Uso de Interferon peguilado

Cinco pacientes (4,7) fizeram uso de Interferon peguilado durante o seguimento clínico. O tempo de exposição a este fármaco não foi analisado.

6.1.1.6 Frequência de marcadores de infecção pelo vírus da hepatite C:

Do total de pacientes com VHBc, dezesseis (15,2%) pacientes apresentavam, também, sorologia positiva anti-VHC. Sete (6,6%) pacientes apresentavam PCR qualitativo para VHC positivo e 06 (5,7) apresentaram PCR qualitativo para VHC negativo. Não foi realizado PCR em 03 pacientes com sorologia positiva para VHC.

6.1.2 Pacientes com VHBc coinfectados com HIV pertencentes ao GI e ao GC segundo marcadores sorológicos estudados: AgHBe e AgHBs

6.1.2.1 Distribuição dos pacientes:

Na tabela 4, observamos que 50% (8/16) dos pacientes apresentaram reativação definitiva ou transitória do marcador AgHBs durante o seguimento e 50% (8/16) dos pacientes perderam o marcador AgHBs em definitivo. Vinte e oito por cento (10/35) dos pacientes apresentou reativação definitiva ou transitória do marcador AgHBe e 72% (25/35) clarearam o marcador AgHBe durante o seguimento.

Tabela 4 - Distribuição dos GI e GC segundo marcador sorológico AgHBe e AgHBs

Variável	N	%
AgHBs		
GI	8	50
GC	8	50
AgHBe		
GI	10	28
GC	25	72

Nota: AgHBs: Antígeno de superfície da hepatite B; AgHBe: proteína solúvel do nucleocapsídeo, antígeno “e” da hepatite B; GI: Grupo de interesse; GC: Grupo de comparação.

A variabilidade dos marcadores AgHBs e AgHBe dos pacientes do grupo de interesse ao longo do seguimento está demonstrada nas Tabelas 5 e 6 abaixo. Em destaque na tabela, está o momento em que o marcador se torna positivo após ter-se apresentado negativo.

Tabela 5 - Evolução do marcador sorológico AgHBs nos pacientes do GI

ID/Data	17/01/94	10/09/02	20/01/04	10/10/07	13/02/08	29/09/09	09/01/10	23/03/10	12/08/10	
1	Reagente	Reagente	Reagente	Reagente	Reagente	Reagente	Não reagente	Reagente	Não reagente	
	11/08/94	26/02/98	02/04/98	18/01/06	18/10/07					
2	Reagente	Reagente	Não reagente	Reagente	Reagente					
	26/03/01	18/06/01	04/01/02	09/12/04	05/05/05	08/11/06	27/09/07	06/11/07		
3	Reagente	Não reagente	Reagente	Reagente	Reagente	Reagente	Reagente	Reagente		
	06/07/06	19/09/06	17/09/07	30/10/07	21/12/07	18/02/10	20/10/10	16/05/11		
4	Reagente	Reagente	Não reagente	Reagente	Reagente	Reagente	Reagente	Reagente		
	18/06/96	18/07/96	13/09/00	12/11/01	16/04/02	22/05/02	22/05/02	18/12/03	10/03/04	10/03/04
5	Reagente	Reagente	Não reagente	Não reagente	Não reagente	Reagente	Reagente	Reagente	Reagente	Reagente
	09/08/01	26/09/01	05/07/07	12/03/08	13/05/09	29/07/10	24/02/11			
6	Reagente	Reagente	Não reagente	Reagente	Reagente	Reagente	Reagente			
	29/07/97	02/05/00	29/09/00	11/10/04	10/04/07	11/12/07	26/11/09	14/04/10		
7	Reagente	Não reagente	Reagente	Reagente	Reagente	Reagente	Reagente	Reagente		
	27/01/00	16/06/00	22/10/03	19/12/03	08/03/05	05/04/05	27/07/05	20/02/06	06/03/07	05/09/07
8	Reagente	Reagente	Reagente	Reagente	Reagente	Não reagente	Reagente	Reagente	Reagente	Reagente

Nota: ID: número de identificação do paciente; Data: data da coleta da amostra sorológica; Reagente: antígeno “s” reagente; Não reagente: antígeno “s” não reagente.

Tabela 6 - Evolução do marcador sorológico AgHBe nos pacientes do GI

ID/Data	23/08/04	07/11/05	13/03/06	09/08/06	27/07/07	14/09/07	30/10/07	26/11/07	01/12/09	
10	Reagente	Reagente	Não reagente	Não reagente	Não reagente	Reagente	Não reagente	Não reagente	Não reagente	
	22/10/03	27/07/04	19/10/04	03/04/06	15/08/06	07/11/07				
17	Reagente	Reagente	Reagente	Não reagente	Reagente	Reagente				
	01/09/03	17/12/03	17/08/05	14/03/07						
18	Reagente	Não reagente	Reagente	Reagente						
	18/05/98	17/02/00	19/06/07	08/11/07						
19	Reagente	Não reagente	Reagente	Reagente						
	08/08/05	04/04/06	09/08/06	15/09/06	17/12/07	07/12/08	15/04/09	28/12/09	27/04/10	11/01/11
20	Reagente	Reagente	Reagente	Não reagente	Não reagente	Reagente	Reagente	Não reagente	Não reagente	Não reagente
	17/04/97	27/05/97	16/10/97	13/04/98	01/09/98	08/11/99	09/06/03	17/10/05	14/04/08	10/09/08
21	Reagente	Reagente	Reagente	Reagente	Reagente	Não reagente	Reagente	Reagente	Não reagente	Não reagente
	19/12/05	16/02/06	26/06/06	14/08/06	11/01/07	21/03/07	23/04/08	14/10/08		
22	Reagente	Reagente	Reagente	Não reagente	Não reagente	Reagente	Reagente	Não reagente		
	10/05/01	14/12/05	11/10/06	28/11/06	06/02/07	11/09/07	13/11/07	17/04/08	22/07/08	15/01/09
23	Reagente	Reagente	Reagente	Reagente	Não reagente	Reagente	Não reagente	Reagente	Reagente	Não reagente
	28/09/06	06/12/07	13/06/08	22/12/08	04/05/09	01/10/09	14/01/10			
24	Reagente	Reagente	Reagente	Não reagente	Reagente	Reagente	Não reagente			
	14/10/05	02/06/08	27/11/08	01/09/09	14/12/09	02/07/10				
25	Reagente	Não reagente	Não reagente	Reagente	Não reagente	Não reagente				

Nota: ID: número de identificação do paciente; Data: data da coleta da amostra sorológica; Reagente: antígeno “e” reagente; Não reagente: antígeno “e” não reagente.

A Tabela 7, abaixo, mostra que os GI e GC relacionados ao marcador AgHBs são estatisticamente semelhantes segundo sexo, idade ($p = 0,382$) e tempo de seguimento em dias ($p = 0,382$).

Tabela 7 - Distribuição dos grupos GI e GC relacionados ao marcador AgHBs segundo sexo, idade e tempo de seguimento.

Variável	GI AgHBs (N=8)	GC AgHBs (N=8)	TOTAL (N=16)	<i>p</i>
Sexo				#
Masculino	8 (100)	8 (100)	16 (100)	
Idade (anos)				0,382**
média (DP)	52,8 (10,9)	46,4 (9,4)	49,6 (10,3)	
mediana (mín.; máx.)	48,5 (41,6; 66,6)	45,9 (32,9; 63)	48,3 (32,9; 66,6)	
Tempo de seguimento em dias				0,382**
média (DP)	4090 (1468,2)	3259,4 (1514,5)	3674,7 (1503,4)	
mediana (mín.; máx.)	4358 (1775; 6051)	3306,5 (392; 4955)	3998 (392; 6051)	

DP: Desvio padrão; AgHBs: Antígeno de superfície da hepatite B; GI: Grupo de interesse; GC: Grupo de comparação.

**Resultado do teste Mann-Whitney; # Não é possível calcular pela falta de informações nas categorias.

A Tabela 8, abaixo, mostra que os GI e GC relacionados ao marcador AgHBe são estatisticamente semelhantes segundo sexo, idade ($p = 0,272$) e tempo de seguimento ($p = 0,212$).

Tabela 8 - Distribuição dos grupos GI e GC relacionados ao marcador AgHBe segundo sexo, idade e tempo de seguimento em dias.

Variável	GI AgHBe (N = 10)	GC AHBBe (N = 25)	TOTAL (N = 35)	p
Sexo				#
Masculino	10 (100)	25 (100)	35 (100)	
Idade (anos)				0,272**
média (DP)	55,8 (11,5)	47,9 (6,1)	49,0 (8,0)	
mediana (mín.; máx.)	54,8 (32,9; 66,9)	48,2 (36,4; 58,2)	49,0 (32,9; 66,9)	
Tempo de seguimento (dias)				0,212**
média (DP)	2773,5 (1257)	3492,6 (1562,4)	3287,1 (1500)	
mediana (mín.; máx.)	2749 (1296; 5087)	3486 (392; 7487)	3461 (392; 7487)	

Nota: DP: Desvio padrão; AgHBe: proteína solúvel do nucleocapsídeo, antígeno “e” da hepatite B; GI: Grupo de interesse; GC: Grupo de comparação.

**Resultado do teste Mann-Whitney; # Não é possível calcular pela falta de informações nas categorias.

6.1.2.2 Características relacionadas à infecção pelo HIV:

6.1.2.2.1 Grupo de interesse AgHBs:

Do total de 8 pacientes, observamos que 1 (12,5%) paciente apresentou histórico de uma infecção oportunista ou mais. Sete (87,5%) pacientes tiveram medicação antirretroviral iniciada antes da alteração sorológica de interesse. A contagem média de CD4+ foi de 470 céls/mm³. Quatro pacientes (50%) apresentavam carga viral do HIV detectável nos 12 meses que antecederam a alteração sorológica de interesse.

6.1.2.2.2 Grupo de interesse AgHBe:

Do total de 10 pacientes, observamos que 1 (10%) paciente apresentou histórico de uma infecção oportunista ou mais. Sete (70%) pacientes tiveram medicação antirretroviral iniciada antes da alteração sorológica de interesse. A

contagem média de CD4+ foi de 588 céls/mm³. Dois pacientes (20%) apresentavam carga viral do HIV detectável nos 12 meses que antecederam a alteração sorológica de interesse.

6.1.2.2.3 Grupo de comparação AgHBs:

Do total de 8 pacientes, observamos que 3 (37,5%) pacientes apresentaram histórico de uma infecção oportunista ou mais. Sete (87,5%) pacientes tiveram medicação antirretroviral iniciada antes da alteração sorológica de interesse. A contagem média de CD4+ foi de 315 céls/mm³. Dois pacientes (25%) apresentavam carga viral do HIV detectável nos 12 meses que antecederam a alteração sorológica de interesse.

6.1.2.2.4 Grupo de comparação AgHBe:

Do total de 25 pacientes, observamos que nenhum paciente apresentou histórico de uma ou mais infecção oportunista. Vinte e três pacientes (92%) tiveram medicação antirretroviral iniciada antes da alteração sorológica de interesse. A contagem média de CD4+ foi de 387 céls/mm³. Dez pacientes (40%) apresentavam carga viral do HIV detectável nos 12 meses que antecederam a alteração sorológica de interesse.

6.1.2.3 Características relacionadas à infecção pelo VHB:

6.1.2.3.1 Grupo de interesse AgHBs:

Do total de 8 pacientes, observamos que 4 (50%) pacientes utilizaram droga com ação anti-VHB antes da mudança sorológica de interesse. Destes, nenhum paciente interrompeu a medicação anti-VHB nos 12 meses antes da mudança

sorológica de interesse. Nenhum paciente apresentou elevação de ALT com níveis superiores a cinco vezes o LSN.

6.1.2.3.2 Grupo de interesse AgHBe:

Do total de 10 pacientes, observamos que 7 (70%) pacientes utilizaram droga com ação anti-VHB antes da mudança sorológica de interesse. Destes, 2 (20%) interromperam a medicação anti-VHB nos 12 meses antes da mudança sorológica de interesse. Um paciente (10%) apresentou elevação de ALT com níveis superiores a cinco vezes o LSN.

6.1.2.3.3 Grupo de comparação AgHBs:

Do total de 8 pacientes, observamos que 7 (87,5%) pacientes utilizaram droga com ação anti-VHB antes da mudança sorológica de interesse. Destes, nenhum interrompeu a medicação anti-VHB nos 12 meses antes da mudança sorológica de interesse. Um (12,5%) paciente apresentou elevação de ALT com níveis superiores a cinco vezes o LSN.

6.1.2.3.4 Grupo de comparação AgHBe:

Do total de 25 pacientes, observamos que 24 (96%) pacientes utilizaram droga com ação anti-VHB antes da mudança sorológica de interesse. Destes, nenhum interrompeu a medicação anti-VHB nos 12 meses antes da mudança sorológica de interesse. Três pacientes (12%) apresentaram elevação de ALT com níveis superiores a cinco vezes o LSN.

Nas Tabelas 9, 10, 11 e 12, abaixo, descrevemos as características dos pacientes que apresentaram soroconversão definitiva (GI) ou transitória (GC) dos marcadores AgHBe e AgHBs.

Tabela 9 - Características dos pacientes que apresentaram soroconversão do marcador AgHBs de forma transitória

AgHBs (Grupo de interesse)								
ID	AgHBe no baseline	CD4 na mudança sorológica	IO	Uso de ARV	CV-HIV na mudança sorológica	Uso de droga antiVHB	Interrupção de droga antiVHB	Alteração de ALT
1	não reagente	380	ausente	SIM	<lim MIN	NÃO	NÃO	1,5 a <2,5 LSN
2	não reagente	462	ausente	NÃO	detectável	NÃO	NÃO	<1,5 LSN
3	reagente	448	ausente	SIM	detectável	LAM	NÃO	2,5 a <3,5 LSN
4	reagente	618	ausente	SIM	detectável	NÃO	NÃO	3,5 a 5,0 LSN
5	não reagente	546	ausente	SIM	<lim MIN	LAM	NÃO	<1,5 LSN
6	reagente	422	ausente	SIM	<lim MIN	NÃO	NÃO	<1,5 LSN
7	não reagente	478	Sarcoma de Kaposi	SIM	detectável	LAM	NÃO	<1,5 LSN
8	não reagente	365	ausente	SIM	<lim MIN	LAM+TDF	NÃO	<1,5 LSN

Nota: ID: número de identificação do paciente; Reagente, antígeno “e” reagente; Não reagente: antígeno “e” não reagente; Contagem de células TCD4+ em células/mm3; IO: infecção oportunista; ARV: antirretroviral; CV-HIV: carga viral do HIV; droga antiVHB: droga com ação antivírus da hepatite B; ALT: alaninoamonitransferase; <lim MÍN: abaixo do limite mínimo de detecção do método; LAM: lamivudina; TDF: tenofovir; LSN: limite superior da normalidade.

Tabela 10 - Características dos pacientes que apresentaram soroconversão do marcador AgHBs de forma definitiva

ID	AgHBe no baseline	CD4 na mudança sorológica	IO	Uso de ARV	CV-HIV na mudança sorológica	Uso de droga antiVHB	Interrupção de droga antiVHB	Alteração de ALT
9	reagente	415	ausente	NÃO	detectável	N	NÃO	<1,5 LSN
10	reagente	535	ausente	SIM	detectável	LAM	NÃO	<1,5 LSN
11	reagente	247	H. zoster	SIM	<lim MIN	LAM+TDF	NÃO	>5,0 LSN
12	não reagente	25	Candidíase esofágica, tuberculose	SIM	<lim MIN	LAM	NÃO	<1,5 LSN
13	reagente	309	ausente	SIM	<lim MIN	LAM	NÃO	<1,5 LSN
14	não reagente	393	ausente	SIM	<lim MIN	LAM	NÃO	<1,5 LSN
15	reagente	304	H. zoster, criptococose	SIM	<lim MIN	LAM+TDF	NÃO	<1,5 LSN
16	reagente	293	ausente	SIM	<lim MIN	LAM	NÃO	<1,5 LSN

Nota: ID: número de identificação do paciente; Reagente, antígeno “e” reagente; Não reagente: antígeno “e” não reagente; Contagem de células TCD4+ em células/mm3; IO: infecção oportunista; ARV: antirretroviral; CV-HIV: carga viral do HIV; droga antiVHB: droga com ação antivírus da hepatite B; ALT: alaninoamonitransferase; <lim MÍN: abaixo do limite mínimo de detecção do método; LAM: lamivudina; TDF: tenofovir; LSN: limite superior da normalidade.

Tabela 11 - Características dos pacientes que apresentaram soroconversão do marcador AgHBe de forma transitória

ID	AgHBe no baseline	CD4 na mudança sorológica	IO	Uso de ARV	CV-HIV na mudança sorológica	Uso de droga antiVHB	Interrupção de droga antiVHB	Alteração de ALT
10	reagente	682	ausente	NÃO	detectável	NÃO	NÃO	<1,5 LSN
17	reagente	871	ausente	SIM	detectável	LAM+TDF	SIM	1,5 a <2,5 LSN
18	reagente	613	ausente	SIM	<lim MIN	LAM	NÃO	<1,5 LSN
19	reagente	494	ausente	SIM	detectável	LAM+TDF	SIM	<1,5 LSN
20	reagente	431	ausente	SIM	detectável	LAM	NÃO	1,5 a <2,5 LSN
21	reagente	292	M. tuberculosis	NÃO	detectável	NÃO	NÃO	>5,0 LSN
22	reagente	498	ausente	SIM	<lim MIN	LAM	NÃO	1,5 a <3,5 LSN
23	reagente	739	ausente	SIM	<lim MIN	LAM+TDF	NÃO	1,5 a <2,5 LSN
24	reagente	858	ausente	SIM	<lim MIN	LAM+TDF	NÃO	<1,5 LSN
25	reagente	402	ausente	NÃO	detectável	NÃO	NÃO	<1,5 LSN

Nota: ID: número de identificação do paciente; Reagente, antígeno “e” reagente; Não reagente: antígeno “e” não reagente; Contagem de células TCD4+ em células/mm3; IO: infecção oportunista; ARV: antirretroviral; CV-HIV: carga viral do HIV; droga antiVHB: droga com ação antivírus da hepatite B; ALT: alaninoamonitranferase; <lim MÍN: abaixo do limite mínimo de detecção do método; LAM: lamivudina; TDF: tenofovir; LSN: limite superior da normalidade.

Tabela 12 - Características dos pacientes que apresentaram soroconversão do marcador AgHBe de forma definitiva

ID	AgHBe no baseline	CD4 na mudança sorológica	IO	Uso de ARV	CV-HIV na mudança sorológica	Uso de droga antiVHB	Interrupção de droga antiVHB	Alteração de ALT
9	reagente	465	ausente	SIM	detectável	NÃO	NÃO	>5,0 LSN
11	reagente	93	ausente	SIM	detectável	LAM+TDF	NÃO	1,5 a <2,5 LSN
13	reagente	229	ausente	SIM	detectável	LAM	NÃO	<1,5 LSN
15	reagente	203	ausente	SIM	<lim MIN	LAM	NÃO	<1,5 LSN
16	reagente	219	ausente	SIM	detectável	LAM	NÃO	<1,5 LSN
26	reagente	223	ausente	SIM	detectável	LAM+TDF	NÃO	1,5 a <3,5 LSN
27	reagente	380	ausente	NÃO	detectável	LAM	NÃO	<1,5 LSN
28	reagente	67	ausente	SIM	detectável	LAM	NÃO	<1,5 LSN
29	reagente	321	ausente	SIM	<lim MIN	LAM+TDF	NÃO	<1,5 LSN
30	reagente	602	ausente	SIM	<lim MIN	LAM+TDF	NÃO	<1,5 LSN
31	reagente	502	ausente	NÃO	detectável	LAM	NÃO	<1,5 LSN
32	reagente	558	ausente	SIM	detectável	LAM	NÃO	1,5 a <2,5 LSN
33	reagente	399	ausente	SIM	<lim MIN	LAM+TDF	NÃO	<1,5 LSN
34	reagente	690	ausente	SIM	<lim MIN	LAM+TDF	NÃO	>5,0 LSN
35	reagente	990	ausente	SIM	<lim MIN	LAM+TDF	NÃO	>5,0 LSN
36	reagente	90	ausente	SIM	<lim MIN	LAM+TDF	NÃO	<1,5 LSN
37	reagente	496	ausente	SIM	detectável	LAM	NÃO	3,5 a 5,0 LSN
38	reagente	452	ausente	SIM	<lim MIN	LAM	NÃO	<1,5 LSN
39	reagente	348	ausente	SIM	<lim MIN	LAM	NÃO	<1,5 LSN
40	reagente	312	ausente	SIM	<lim MIN	LAM	NÃO	<1,5 LSN
41	reagente	287	ausente	SIM	<lim MIN	LAM	NÃO	<1,5 LSN
42	reagente	468	ausente	SIM	<lim MIN	LAM+TDF	NÃO	1,5 a <2,5 LSN
43	reagente	352	ausente	SIM	<lim MIN	LAM+TDF	NÃO	<1,5 LSN
44	reagente	460	ausente	SIM	<lim MIN	LAM+TDF	NÃO	<1,5 LSN
45	reagente	504	ausente	SIM	<lim MIN	LAM+TDF	NÃO	1,5 a <2,5 LSN

Nota: ID: número de identificação do paciente; Reagente, antígeno “e” reagente; Não reagente: antígeno “e” não reagente; Contagem de células TCD4+ em células/mm3; IO: infecção oportunista; ARV: antirretroviral; CV-HIV: carga viral do HIV; droga antiVHB: droga com ação antivírus da hepatite B; ALT: alaninoamonitranferase; <lim MÍN: abaixo do limite mínimo de detecção do método; LAM: lamivudina; TDF: tenofovir; LSN: limite superior da normalidade.

Pela Tabela 13, verificamos que não houve associação estatística entre as variáveis de infecção pelo HIV com o desfecho para o grupo AgHBs.

Tabela 13 - Distribuição de pacientes segundo variáveis de controle do HIV segundo marcador AgHBs e resultado dos testes estatísticos

Variável	GI AgHBs (N=8)	GC AgHBs (N=8)	TOTAL (N = 16)	<i>p</i>
Estratificação de CD4+				0,422*
<200	0 (0%)	1 (12,5%)	1 (6,2%)	
200-500	6 (75%)	6 (75%)	12 (75%)	
>500	2 (25%)	1 (12,5%)	3 (18,8%)	
CV-HIV				0,608
Detectável	4 (50%)	2 (25%)	6 (37,5%)	
< lim MÍN	4 (50%)	6 (75%)	10 (62,5%)	
IO				0,569
Sim	1 (12,5%)	3 (37,5%)	4 (25%)	
Não	7 (87,5%)	5 (62,5%)	12 (75%)	
Uso de ARV				>0,999
Sim	7 (87,5%)	7 (87,5%)	14 (87,5%)	
Não	1 (12,5%)	1 (12,5%)	2 (12,5%)	

Nota: AgHBs: Antígeno de superfície da hepatite B; GI: Grupo de interesse; GC: Grupo de comparação; Contagem de células TCD4+ em células/mm³; IO: infecção oportunista; ARV: antirretroviral; CV-HIV: carga viral do HIV; <lim MÍN: abaixo do limite mínimo de detecção do método.

Resultado do teste exato de Fisher; * Resultado do teste da razão de verossimilhanças.

Pela Tabela 14, verificamos que não houve associação estatística entre o uso de medicações com atividade anti-VHB e a maior frequência de reativações do marcador AgHBs. A interrupção destas drogas, bem como os níveis de ALT, também não tiveram associação estatística.

Tabela 14 - Distribuição de pacientes segundo variáveis de controle do VHB segundo marcador AgHBs e resultado dos testes estatísticos

Variável	GI AgHBs (N=8)	GC AgHBs (N=8)	TOTAL (N = 16)	<i>p</i>
Uso de droga antiVHB				0,282
Sim	4 (50%)	7 (87,5%)	11 (68,7%)	
Não	4 (50%)	1 (12,5%)	5 (31,3%)	
Interrupção de droga antiVHB				#
Sim	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Não	8 (100%)	8 (100%)	16 (100%)	
ALT>5X(LSN)				>0,999
Sim	0 (0%)	1 (12,5%)	1 (6%)	
Não	8 (100%)	7 (87,5%)	15 (94%)	

Nota: AgHBs: Antígeno de superfície da hepatite B; GI: Grupo de interesse; GC: Grupo de comparação; Droga antiVHB: droga com ação antivírus da hepatite B; ALT: alaninoamotransferase; LSN: limite superior da normalidade;

Resultado do teste exato de Fisher; # Não é possível calcular pela falta de informações nas categorias.

Pela Tabela 15, verificamos que não houve associação estatística entre as variáveis de infecção pelo HIV com o desfecho para o grupo AgHBe.

Tabela 15 - Distribuição de pacientes segundo variáveis de controle do HIV segundo marcador AgHBe e resultado dos testes estatísticos

Variável	GI AgHBe (N=10)	GC AgHBe (N=25)	TOTAL (N = 35)	<i>p</i>
Estratificação de CD4+				0,160*
<200	0 (0%)	3 (12%)	3 (8,6%)	
200-500	5 (50%)	16 (64%)	21 (60%)	
>500	5 (50%)	6 (24%)	11 (31,4%)	
CV-HIV				0,434
Detectável	2 (20%)	10 (40%)	12 (34,3%)	
< lim MÍN	8 (80%)	15 (60%)	23 (65,7%)	
IO				0,286
Sim	1 (10%)	0 (0%)	1 (3%)	
Não	9 (90%)	25 (100%)	34 (97%)	
Uso de ARV				0,128
Sim	7 (70%)	23 (92%)	30 (85,7%)	
Não	3 (30%)	2 (8%)	5 (14,3%)	

Nota: AgHBe: proteína solúvel do nucleocapsídeo, antígeno “e” da hepatite B; GI: Grupo de interesse; GC: Grupo de comparação; Contagem de células TCD4+ em células/mm³; IO: infecção oportunista; ARV: antirretroviral; CV-HIV: carga viral do HIV; <lim MÍN: abaixo do limite mínimo de detecção do método.

Resultado do teste exato de Fisher; * Resultado do teste da razão de verossimilhanças.

Pela Tabela 16, verificamos que não houve associação estatística entre o uso de medicações com atividade anti-VHB e a presença de reativações do marcador AgHBe.

Tabela 16 - Distribuição de pacientes segundo variáveis de controle do VHB segundo marcador AgHBe e resultado dos testes estatísticos

Variável	GI AgHBe (N=10)	GC AgHBe (N=25)	TOTAL (N = 35)	<i>p</i>
Uso de droga antiVHB				0,061
Sim	7 (70%)	24 (96%)	31 (88,6%)	
Não	3 (30%)	1 (4%)	4 (11,4%)	
Interrupção de droga antiVHB				0,076
Sim	2 (20%)	0 (0%)	2 (5,8%)	
Não	8 (80%)	25 (100%)	33 (94,2%)	
ALT>5X(LSN)				>0,999
Sim	1 (10%)	3 (12%)	4 (11%)	
Não	9 (90%)	22 (88%)	31 (89%)	

Nota: AgHBe: proteína solúvel do nucleocapsídeo, antígeno “e” da hepatite B; GI: Grupo de interesse; GC: Grupo de comparação. Droga antiVHB: droga com ação antivírus da hepatite B; ALT: alaninoamotransferase; LSN: limite superior da normalidade.

Resultado do teste exato de Fisher

7 Discussão

7 DISCUSSÃO

Pouco se descreve a respeito da evolução dos marcadores sorológicos da infecção pelo vírus da hepatite B em pacientes coinfectados pelo HIV antes ou após introdução de TARV¹³². De acordo com os dados de nosso estudo, durante um período médio de acompanhamento de 10 anos (6 a 246 meses), observamos uma taxa de clareamento do AgHBs de 15,2% (definida pela perda do AgHBs com ou sem aquisição de anti-HBs) e de clareamento sorológico do AgHBe (definido pela perda do AgHBe com ou sem aquisição de anti-HBs) de 57% (35/61).

Identificamos, também, importantes oscilações desses marcadores ao longo do tempo. Desta forma, observamos que apenas metade dos pacientes que clarearam AgHBs (8/16) mantiveram-se AgHBs não reagentes até ao final do seguimento, correspondendo a apenas 7,5% do total de pacientes infectados cronicamente pelo VHB (8/105). Dos 35 pacientes que apresentaram perda do AgHBe durante o seguimento, 25 mantiveram-se AgHBe não reagentes até o final do seguimento, correspondendo a uma taxa de 28,57% de reativação do marcador sorológico AgHBe. Assim sendo, a proporção de pacientes AgHBe constantemente não reagentes ao final do seguimento caiu de 57% (35/61) para 40% (25/61).

A taxa de clareamento de AgHBs observada em nosso estudo não foi inesperada, visto que outros autores, avaliando a mesma questão entre coinfectados pelo HIV, chegaram a resultados semelhantes. Sheng WH *et al.*¹¹⁹, após cinco anos de seguimento, encontraram uma taxa de 14,4% de clareamento do AgHBs em pacientes coinfectados com HIV. Nunez M¹¹⁶ *et al.* e Maylin¹³³ *et al.*, por sua vez, observaram perda de AgHBs e AgHBe, variando de 2,8% a 13% para AgHBs e 17,7% a 27,7% para AgHBe, em tempos diferentes de seguimento clínico.

Kosi *et al.*¹³⁴, em um estudo retrospectivo envolvendo 110 pacientes coinfectados, encontraram taxas de soroconversão do AgHBe em 5 anos em pacientes em uso de AN que variaram de 21 a 57%, com maiores taxas relacionadas ao uso da associação de TDF com emtricitabina (FTC). Este mesmo estudo mostrou taxas de perda de AgHBs que variaram de 8 a 36%, também com maiores taxas

associadas ao uso concomitante de TDF com FTC. Mialhes *et al.*¹²⁸ observaram uma taxa de soroconversão de AgHBe de 17% (10/59) e de perda de AgHBs de 3,6% (3/82) em coinfectados durante em um período de seguimento de, aproximadamente, 5 anos. Com uso de TDF, outros autores encontraram uma taxa de perda de AgHBe e AgHBs de 46% e 12%, respectivamente, para este grupo de pacientes¹³⁵.

No entanto, as taxas de clareamento de AgHBs e AgHBe em pacientes coinfectados observadas em nosso estudo parecem mais altas do que as já descritas quando comparadas às observadas em pacientes monoinfectados pelo VHB.

Entre pacientes monoinfectados pelo VHB, as taxas de clareamento de AgHBs e AgHBe, de forma geral, diferem daquelas observadas em nosso estudo. Assim como em pacientes coinfectados, essas taxas dependem e variam conforme o local de origem e do tempo de seguimento dos pacientes. Dependem, também do uso e do tipo de medicamento empregado para o tratamento da infecção pelo HBV. Dessa forma, em relação ao clareamento de AgHBs, essa taxa pode variar de 0,2 a 12%. Já em relação à variação de AgHBe, essa taxa pode variar de 21 a 34%. Para os dois antígenos, as taxas de clareamento aumentam com o maior tempo de seguimento⁶⁰⁻⁶⁶.

É possível se imaginar que essa diferença nas taxas de resposta em coinfectados seja devido não só a ação antiviral dos medicamentos anti-VHB, utilizados em 96% de nossos pacientes, mas também possa ser devido à ação imunomoduladora da terapia antirretroviral. Assim como pacientes monoinfectados AgHBe positivos apresentam maiores taxas de soroconversão de AgHBe em uso de Interferon peguilado do que em uso de antiviral, sugerindo o benefício da ação imunomoduladora do interferon¹²⁴, as maiores taxas de clareamento do AgHBs em indivíduos coinfectados com HIV podem estar associadas, principalmente, à restauração imune induzida pela HAART e não exclusivamente do efeito direto das drogas anti-VHB na replicação do vírus B e produção de AgHBs. Corroborando esta hipótese, é relatada soroconversão de AgHBs para anti-HBs após introdução de HAART¹³⁶. Como também sugerido por outros autores, HAART pode ter um maior impacto na coinfecção VHB-HIV, restaurando a resposta imune específica adaptativa e inata não específica^{81,111,119}.

Em relação ao reaparecimento dos antígenos, conforme mencionado, 50% e 28,57% dos pacientes em nosso estudo tornaram-se, novamente, positivos para o AgHBs e para o AgHBe, respectivamente, após o clareamento desses.

Que seja de nosso conhecimento, nosso estudo é único em relação ao longo tempo de observação e seguimento desses marcadores, e também aquele que observou maiores taxas de reaparecimento desses marcadores.

Durante um tempo de seguimento inferior a dois anos (168 semanas), em um estudo envolvendo 47 pacientes coinfectados HIV/VHB, Matthews *et al.*¹³⁷ encontraram uma taxa 13% de clareamento do AgHBs (6/47). Porém, ao final do seguimento, esta taxa passou a 10,6%, visto que um paciente apresentou sororeversão do AgHBs. Em relação ao AgHBe, entre os 27 pacientes AgHBe positivos, este mesmo estudo encontrou uma taxa de clareamento de 48% (13/27). Dois destes pacientes apresentaram posterior sororeversão. Portanto, as taxas de clareamento encontradas ao final do seguimento caíram de 48% para 40,7%.

Em um estudo avaliando resposta o tratamento com interferon alfa em coinfectados, as taxas de soroconversão para o AgHBs e AgHBe foram de 3,8% e 11%, respectivamente. Em dois anos de seguimento, 35,7% (5/14) dos pacientes apresentaram reativação do marcador AgHBe⁵⁷.

É possível que as importantes e frequentes variações sorológicas observadas em nosso estudo possam, em parte, ser explicadas pelo longo tempo de seguimento dos pacientes incluídos. Outra possível explicação para a variabilidade encontrada em nosso estudo nos marcadores sorológicos estudados poderia ser a sensibilidade do método sorológico utilizado. Rabenau *et al.*¹³⁸, utilizando o método AxSYM para detecção do AgHBs, descreveram diferenças estatísticas significantes entre amostras de plasma anti-HBs positivas e anti-HBs negativas impregnadas com AgHBs. A cinética da formação do imunocomplexo AgHBs-anti-HBs demonstrou que, em amostras com níveis de concentração elevados de anti-HBs, há diminuição de sensibilidade do método em relação ao AgHBs. Após a dissociação do imunocomplexo, o AgHBs passa a ser detectado, mesmo em altas concentrações de anti-HBs. Em alguns pacientes de nossa casuística, particularmente os de número 4 e 8, aspectos relativos a títulos de antígenos e sensibilidade do método envolvido poderiam explicar as oscilações observadas. Também é possível supor que alguns

dos pacientes envolvidos pudessem ter selecionado mutações nos genes de superfície ou nos genes “pré-core/core” do VHB. A presença de mutações nessas regiões do genoma do VHB poderia estar associada à ausência de AgHBs ou AgHBe em alguns dos pacientes da coorte analisada¹³⁹. Estudo recente, avaliando alterações do genoma do VHB ao longo do tempo entre pacientes coinfectados, identificou importantes alterações evolucionárias no genoma desses pacientes¹⁴⁰. Numerosas variações de aminoácidos foram encontradas, porém mutantes especificamente selecionados a falhas dos testes diagnósticos não foram observadas nesse estudo em particular. Infelizmente, a quantificação do DNA do VHB ou a eventual identificação de mutações no soro desses pacientes não foi possível para os pacientes incluídos nesse estudo.

Importante enfatizar que a totalidade dos pacientes estava em uso de terapia antirretroviral. Entre eles, 96% haviam utilizado lamivudina e 74% havia utilizado tenofovir, de acordo com dados de prontuário. Portanto, cerca de 26% dos pacientes envolvidos nesse estudo nunca havia utilizado TDF como parte da TARV, embora a totalidade fizesse uso de antirretrovirais. A monoterapia com lamivudina no tratamento da hepatite B crônica associa-se, frequentemente, à seleção de mutantes na região da polimerase¹⁴¹. Nessa situação, mutações na região S podem, eventualmente, também ser selecionadas após utilização de lamivudina^{124,142}.

A presença do genótipo G entre os pacientes de nosso estudo poderia também contribuir para variações na detecção do AgHBe em alguns de nossos pacientes. Esse genótipo tem sido associado com a presença de dois códons de parada de tradução na região pré-core do VHB, que parecem impedir a síntese do AgHBe¹⁴³. Nesse sentido, é interessante mencionar que a presença desse genótipo G foi anteriormente descrita pelo nosso grupo, entre pacientes coinfectados, atendidos na mesma instituição em que se realizou o presente estudo¹⁴⁴. A presença de genótipos C e F de VHB também poderia estar associada a uma maior chance de seroreversão de AgHBe nessa população¹⁴⁵.

Em relação à casuística analisada, acreditamos que ela reproduza, de forma geral, características demográficas e clínicas já descritas para essa população de pacientes coinfectados VHB e HIV.

A maioria dos pacientes incluída em nosso estudo era do sexo masculino (97%), sendo o principal fator de exposição para ambas as infecções (HIV e VHB) comportamento sexual de risco (relação sexual com indivíduo do mesmo sexo), especificamente homens que fazem sexo com homens. Outros estudos avaliando o mesmo aspecto também identificaram o sexo masculino e a prática sexual com indivíduos do mesmo sexo como fator de risco predominante entre pacientes coinfectados HIV-VHB. Além das vias comuns de aquisição do vírus, a alta prevalência de VHBc em HSH pode contribuir para este achado^{146,147}.

Em relação ao uso de terapia antirretroviral, a totalidade deles teve a medicação antirretroviral iniciada durante o seguimento, sendo que a grande maioria utilizou uma ou mais drogas com atividade anti-VHB.

Apesar dos guias de tratamento nacionais e internacionais para terapia de infecção crônica pelo VHB recomendarem a utilização concomitante de LAM e TDF no regime terapêutico de pacientes coinfectados^{54, 148,149}, à essa época, cerca de 25% dos pacientes nunca haviam utilizado TDF como parte da TARV, embora a totalidade fizesse uso de antirretrovirais. Não foi possível, pela análise desses prontuários, identificar o motivo de não inclusão do TDF no esquema desse grupo de pacientes.

Além de realizarmos uma análise descritiva das características clínicas e demográficas desses pacientes, realizamos uma comparação dessas variáveis segundo a evolução dos marcadores analisados em relação à perda definitiva ou transitória desses.

Devido ao reduzido número de pacientes em cada grupo, não foi possível identificar qualquer associação das variáveis analisadas e o comportamento dos marcadores sorológicos analisados.

Nosso estudo apresentou algumas limitações: em primeiro lugar, por se tratar de um estudo retrospectivo de análise de prontuários, não nos permitiu observar, com clareza, alguns aspectos relativos à adesão dos pacientes. Também não foi possível avaliar, por meio destes prontuários, o tempo de infecção pelo HIV (ou VHB) e o nadir de células T CD4 +. Da mesma forma, não fomos capazes de observar quaisquer alterações de ALT, precedendo os episódios de reaparecimento dos marcadores, AgHBs ou AgHBe, analisados. É possível que alterações dessas enzimas

possam ter ocorrido em alguns dos pacientes, mas o caráter retrospectivo de nossa análise não nos permitiu observá-las. Avaliamos todos os valores de ALT em um período de três meses precedendo e três meses sucedendo as variações sorológicas de interesse. No entanto, é possível que as variações sorológicas tenham ocorrido em tempo maior ao período de seis meses avaliado. No entanto, o não encontro dessas variações de ALT nessa situação tem sido discutido por alguns autores¹²⁸. Ressaltamos, porém, que, embora não haja evidência aguda de piora da hepatopatia, avaliada pela elevação dessas enzimas, o impacto da reativação dos marcadores AgHBs e AgHBe no agravamento da doença não pode ser descartado. Estudos em monoinfectados com VHB demonstram que pacientes AgHBe reagente e não reagente, com ALT persistentemente normais, não são um grupo homogêneo e também podem apresentar características relacionadas à progressão de doença hepática a longo prazo^{150,151}.

Em segundo lugar, a amostra reduzida de pacientes não permitiu uma análise adequada das diferenças ou conclusões com significância estatística, em relação à possível associação da evolução dos marcadores sorológicos, e das variáveis clínicas e laboratoriais disponíveis, como acima descrito.

8 Conclusão

8 CONCLUSÃO

Na população analisada, grande variação dos marcadores sorológicos para hepatite B foi observada durante o seguimento clínico. Altas taxas de clareamento de AgHBs e AgHBe, assim como de reaparecimento desses marcadores, foram observadas nessa população.

Nossos dados sugerem que o monitoramento frequente desses marcadores em pacientes portadores de HIV e expostos ao VHB seria indicado. Esse monitoramento poderia nos auxiliar na identificação de reativações dessa infecção e na melhor conduta clínica frente a esses achados nesse grupo de pacientes.

9 ANEXOS

9.1 Anexo A - Ficha de coleta de dados

Etiqueta do paciente

Data de nascimento: __/__/__ Sexo: M / F Etnia: B (1) / N (2) / A (3) / P (4) / I (5)	
Naturalidade: _____	UF: _____
Procedência: _____	UF: _____
Estado Civil: Solt / Cas / Amas / Viu / Sep	
Escolaridade: _____ anos completos	Ocupação
atual: _____	

História epidemiológica (anterior ao dx de HIV/HBV):

- () homens que fazem sexo com homens (HSH),
- () homens que fazem sexo com homens e mulheres (HSHM),
- () heterossexuais;
- () antecedente de transfusão de sangue ou hemoderivados;
- () antecedente de uso de drogas ilícitas injetáveis.

Exame confirmatório para HIV:

Método:

- ☐ Elisa Data: __/__/__
- ☐ IFI Data: __/__/__
- ☐ WB Data: __/__/__
- ☐ Outros: _____ Data: __/__/__

O paciente já apresentou alguma doença oportunista do HIV?

□SIM

Quais:

Ano: _____
Ano: _____
Ano: _____
Ano: _____

□NÃO

Histórico de CD4

[illegible]

Histórico de CV

[illegible]

Sorologias para VHB

EXAME	DATA	MÉTODO	RESULTADO
Anti-AgHBs			
AgHBs			
Anti-HBcTOTAL			
HBeAg			
Anti-HBeAg			
PCR HBV			
Anti-HCV			
Anti-HIV			

Exames subsequentes:

EXAME	DATA	MÉTODO	RESULTADO
Anti-AgHBs			
AgHBs			
Anti-HBcTOTAL			
HBeAg			
Anti-HBeAg			
PCR HBV			
Anti-HCV			

Exames subsequentes:

EXAME	DATA	MÉTODO	RESULTADO
Anti-AgHBs			
AgHBs			
Anti-HBcTOTAL			
HBeAg			
Anti-HBeAg			
PCR HBV			
Anti-HCV			

Exames subsequentes:

EXAME	DATA	MÉTODO	RESULTADO
Anti-AgHBs			
AgHBs			
Anti-HBcTOTAL			
HBeAg			
Anti-HBeAg			
PCR HBV			
Anti-HCV			

Exames bioquímicos:

DATA	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	VR
ALT									

DATA	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	VR
ALT									

DATA	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	VR
ALT									

DATA	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	VR
ALT									

HISTÓRICO DE MEDICAÇÃO ANTIRRETROVIRAL

1. O paciente já fez uso de medicação antirretroviral?

☐SIM

☐NÃO

2. Ano de início da medicação antirretroviral: _____

HISTÓRICO DE ARV

ESQUEMA ARV	DATA INÍCIO	DATA TROCA	MOTIVO

HISTÓRICO DE USO DE TENOFOVIR

DATA INÍCIO	DATA TROCA	MOTIVO

HISTÓRICO DE USO DE LAMIVUDINA

DATA INÍCIO	DATA TROCA	MOTIVO

HISTÓRICO DE USO DE ENTECAVIR

DATA INÍCIO	DATA TROCA	MOTIVO

HISTÓRICO DE USO DE INTERFERON PEGUILADO

DATA INÍCIO	DATA TROCA	MOTIVO

HISTÓRICO DE USO DE INTERFERON CONVENCIONAL

DATA INÍCIO	DATA TROCA	MOTIVO

Data da coleta dos dados: __ / __ / ____

10 Referências

10 REFERÊNCIAS

- 1 World Health Organization. Fact sheet. 2014 June. Updated. [Accessed 1/7/2014], Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/index.html>.
- 2 Guia de orientações técnicas B e C 2002. Centro de Vigilância Epidemiológica. Available from: ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/outros/hepa_guia03.pdf.
- 3 Mandell, Gerard L; Bennett, John E; Dolin R. Mandell, Douglas and Bennet's *Principles and practice of infectious diseases*. 7th Edition. New York: Churchill Livingstone; 2010.
- 4 Boletim Epidemiológico Hepatites Virais. 2012;III(01). Available from: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2012/51820/boletim_epidemiol_gico_hepatites_virais_2012_ve_12026.pdf.
- 5 Estudo de Prevalência de Base Populacional das Infecções pelos vírus das Hepatites A, B e C nas Capitais do Brasil – 2010. Available from: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2010/50071/estudo_prevalencia_hepatites_pdf_26830.pdf.
- 6 Pereira LM, Martelli CM, Merchán-Hamann E, Montarroyos UR, Braga MC, de Lima ML, Cardoso MR, Turchi MD, Costa MA, de Alencar LC, Moreira RC, Figueiredo GM, Ximenes RA; Hepatitis Study Group. Population-Based multicentric survey of hepatitis B Infection and Risk Factor Differences among three regions in Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;81(2):240-47.
- 7 Clemens SAC, da Fonseca JC, Azevedo T, Cavalcanti A, Silveira TR, Castilho MC e Clemens R. Soroprevalência para hepatite A e hepatite B em quatro centros no Brasil. *Ver Soc Bras Med Trop*. 2000;33(1):1-10.
- 8 Portelinha Filho AM, Nascimento CU, Tannouri TN, Troiani C, Ascêncio EL, Bonfim R, D'Andrea LA, Prestes-Carneiro LE. Seroprevalence of HBV, HCV and HIV co-infection in selected individuals from state of São Paulo, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009 Nov;104(7):960-3.
- 9 Oliveira LH, Silva IR, Xavier BL, Cavalcanti SM. Hepatitis B infection among patients attending a sexually transmitted diseases clinic in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2001 Jul;96(5):635-40.

- 10 Souto FJD, Fontes CJF, Gaspar AMC 2001. Prevalence of Hepatitis B and C virus markers among malaria-exposed gold miners in Brazilian Amazon. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2001;96:1-5.
- 11 Araújo TME, Sá LC, Santos AS, Faustino SKM, Tapety FY, Mesquita GV. Prevalence of Hepatitis B in users of Piauí Central Laboratory. *Rev Enferm*. 2012;20(2):229-34.
- 12 Souto FJD, Fontes CJF, Oliveira JM, Gaspar AMC, Lyra LGC. Epidemiological survey of infection with hepatitis B virus in the savannah and wetlands (Pantanal) of central Brazil. *Ann Trop Med Parasitol*. 1997;4:411-416.
- 13 Nascimento MC, Mayaud P, Sabino EC, Torres KL, Franceschi S. Prevalence of hepatitis B and C serological markers among first-time blood donors in Brazil: a multi-center serosurvey. *J Med Virol*. 2008;80:53-57.
- 14 Lindenberg Ade S, Motta-Castro AR, Puga MA, Ortiz Tanaka TS, Torres MS, Fernandes-Fitts SM, Cunha RV. Decrease in hepatitis B prevalence among blood donors in Central-West Brazil. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2013 Apr 8;19(1):7.
- 15 Alter M. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol*. 2006;44(Suppl):S6-S9.
- 16 Soriano V, Puoti M, Peters M, Benhamou Y, Sulkowski M, Zoulim F, Rockstrom J. Care of Hiv patients with chronic hepatitis B: updated recommendations from the hiv-hepatitis B virus international panel. *AIDS*. 2008;22:1399-1410.
- 17 Otegbayo JÁ, Taiwo BO, Akingbola TS, Odaibo GN, Adedapo KS, Penugonda S, Adewole IF, Olaleye DO, Murphy R, Kanki P. Prevalence of hepatitis B and C seropositivity in a Nigerian cohort of HIV-infected patients. *Ann Hepatol*. 2008;7:152-6.
- 18 Nyirenda M, Beadsworth MB, Stephany P, Hart CA, Hart IJ, Munthali C, Beeching NJ, Zijlstra EE. Prevalence of infection with hepatitis B and C virus and coinfection with HIV in medical inpatients in Malawi. *J Infect*. 2008 Jul;57(1):72-7.
- 19 Chun HM, Fieberg AM, Hullsiek KH, Lifson AR, Crum-Cianflone NF, Weintrob AC, Ganesan A, Barthel RV, Bradley WP, Agan BK, Landrum ML; Infectious Disease Clinical Research Program HIV Working Group. Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection in a US Cohort of HIV-Infected Individuals during the Past 20 Years. *Clin Infect Dis*. 2010;50:426-436.

- 20 Hoyos-Orrego A, Massaro-Ceballos M, Ospina-Ospina M, Gómez-Builes C, Vanegas-Arroyave N, Tobón-Pereira J, Jaramillo-Hurtado J, Rugeles-López MT. Serological markers and risk factors for hepatitis B and C viruses in patients infected with human immunodeficiency virus. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2006;48(6):321-326.
- 21 Konopnicki D; Mocroft A; Wit S; Antunes F; Ledergerber B; Katlama C; Zilmer K; Vella S; Kirk O; Lundgren JD. Hepatitis B and HIV: Prevalence, AIDS Progression, Response to Highly Active Antiretroviral Therapy and Increased Mortality in the EuroSIDA Cohort. *AIDS*. 2005;19:2117-2125.
- 22 Law WP, Duncombe CJ, Mahanontharit A, Boyd MA, Ruxrungtham K, Lange JM, Phanuphak P, Cooper DA, Dore GJ. Impact of viral hepatitis co-infection on response to antiretroviral therapy and HIV disease progression in the HIV-NAT cohort. *AIDS*. 2004 May 21;18(8):1169-77.
- 23 Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, Antona D, Bovet M, Mechain M, Asselah T, Desenclos JC, Jougla E. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol*. 2008 Feb;48(2):200-7.
- 24 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.
- 25 Souza MG, Passos AD, Machado AA, Figueiredo JF, Esmeraldino LE. Coinfecção HIV e vírus da hepatite B: prevalência e fatores de risco. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004;37(5):391-395.
- 26 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 hepatitis B e C em pacientes com infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana. *Arq Gastroenterol*. 2006;43(2):73-76.
- 27 Farias Norma, Souza Iára de, Coelho Débora Moraes, Oliveira Umbeliana Barbosa de, Binelli Claudia Afonso. Coinfecção pelos vírus das hepatites B ou C e da imunodeficiência adquirida: estudo exploratório no Estado de São Paulo, Brasil, 2007 a 2010. *Epidemiol Serv Saúde*. 2012 Set;21(3):475-486.
- 28 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.

- 29 Marchesini AM, Prá-Baldi ZP, Mesquita F, Bueno R, Buchalla CM. Hepatites B e C em usuários de drogas injetáveis vivendo com HIV em São Paulo, Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2007;41(Supl. 2):57-63.
- 30 Monteiro MR, do Nascimento MM, Passos AD, Figueiredo JF. Soroepidemiological survey of hepatitis B virus among HIV/AIDS patients in Belém, Pará--Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004;37(Suppl 2):27-32.
- 31 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 Oct;11(5):475-8.
- 32 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 Feb;25:6:34.
- 33 Schaefer S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2007 Jan 7;13(1):14-21.
- 34 Sánchez LV, Tanaka Y, Maldonado M, Mizokami M, Panduro A. Difference of hepatitis B virus genotype distribution in two groups of mexican patients with different risk factors. High prevalence of genotype H and G. *Intervirology*. 2007; 50(1):9-15. Epub 2006 Nov 24.
- 35 Lin CL, Kao JH. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jan;26(Suppl 1):123-30.
- 36 Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H, Sastrosoewignjo RI, Imai M, Miyakawa Y, Mayumi M. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *J Gen Virol*. 1988;69:2575-83.
- 37 Norder H, Hammas B, Löfdahl S, Couroucé AM, Magnus LO. Comparison of amino acid sequences of nine serotypes of hepatitis B surface antigen and genomic classification of corresponding hepatitis B virus strains. *J Gen Virol*. 1992;73:1201-8.
- 38 Yu H, Yuan Q, Ge SX, Wang HY, Zhang YL, Chen QR, Zhang J, Chen PJ, Xia NS. Molecular and phylogenetic analyses suggest an additional hepatitis B virus genotype "I". *PLoS One*. 2010 Feb 19;5(2):e9297.
- 39 Kao JH. Hepatitis B viral genotypes: clinical relevance and molecular characteristics. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002 Jun;17(6):643-50.

- 40 Becker CE, Mattos AA, Bogo MR, Branco F, Sitnik R, Kretzmann NA. Genotyping of hepatitis B virus in a cohort of patients evaluated in a Hospital of Porto Alegre, South of Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2010;47(1):13-7.
- 41 Niel C, Moraes MT, Gaspar AM, Yoshida CF, Gomes SA: Genetic diversity of hepatitis B virus strains isolated in Rio de Janeiro, Brazil. *J Med Virol*. 1994;44(2):180-6.
- 42 Moraes MT, Gomes SA, Niel C: Sequence analysis of pre-S/S gene of hepatitis B virus strains of genotypes A, D, and F isolated in Brazil. *Arch Virol*. 1996; 141(9):1767-73.
- 43 Motta-Castro AR, Martins RM, Yoshida CF, Teles SA, Paniago AM, Lima KM, Gomes SA: Hepatitis B virus infection in isolated Afro-Brazilian communities. *J Med Virol*. 2005;77(2):188-93.
- 44 Sitnik R, Pinho JR, Bertolini DA, Bernardini AP, Da Silva LC, Carrilho FJ. Hepatitis B virus genotypes and precore and core mutants in Brazilian patients. *J Clin Microbiol*. 2004 Jun;42(6):2455-60.
- 45 Conde SR, Mória Lde J, Barbosa MS, Amaral Ido S, Miranda EC, Soares Mdo C, Brito EM, Souza Odo S, de Araújo MT, Demachki S, Rebello JR, Mesquita MG, Denis AB, Ishak R. Prevalence of hepatitis B virus genotypes and the occurrence of precore mutation A-1896 and to correlate them with the clinical presentation of chronic hepatitis, in a population group of the Eastern Amazon region. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004;37(Suppl 2):33-9.
- 46 Ribeiro NR, Campos GS, Angelo AL, Braga EL, Santana N, Gomes MM, Pinho JR, De Carvalho WA, Lyra LG, Lyra AC. Distribution of hepatitis B virus genotypes among patients with chronic infection. *Liver Int*. 2006 Aug;26(6):636-42.
- 47 Carrilho FJ, Moraes CR, Pinho JR, Mello IM, Bertolini DA, Lemos MF, Moreira RC, Bassit LC, Cardoso RA, Ribeiro-dos-Santos G, da Silva LC. Hepatitis B virus infection in Haemodialysis Centres from Santa Catarina State, Southern Brazil. Predictive risk factors for infection and molecular epidemiology. *BMC Public Health*. 2004;27:4-13.
- 48 Bottecchia M, Souto FJ, O KM, Amendola M, Brandão CE, Niel C, Gomes AS. Hepatitis B virus genotypes and resistance mutations in patients under long term lamivudine therapy: characterization of genotype G in Brazil. *BMC Microbiol*. 2008 Jan 22;8:11.

- 49 Silva AC. *Estudo da distribuição genotípica e de mutações no genoma do vírus da hepatite B, em pacientes coinfectados pelo vírus da hepatite B e HIV, na Casa da AIDS, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo* [Dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2011.
- 50 Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiologic and prevention of Hepatitis B Virus Infection. *Int J Med Sci.* 2005;2:50-7.
- 51 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2007;45:507-39.
- 52 McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis.* 2005;25(Suppl 1):3-8.
- 53 Dienstag, Jules L. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med.* 2008;359(14):1486-1500.
- 54 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções; 2010. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/hepatites_protocolo.pdf.
- 55 Hepatites Virais: o Brasil está atento/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde; 2005. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/brasil_atento_3web.pdf.
- 56 Liaw YF. Impact of therapy on the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis.* 2013 Aug;17(3):413-23.
- 57 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 Dec;123(6):1812-22.
- 58 Song G, Rao H, Feng B, Wei L. Prediction of spontaneous HBeAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients during the immune clearance phase. *J Med Virol.* 2014 Nov; 86(11):1838-44.
- 59 Yapali S, Talaat N, Fontana RJ, Oberhelman K, Lok AS. Outcomes of patients with chronic hepatitis B who do not meet criteria for antiviral treatment at presentation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 Jul 17. pii: S1542-3565(14)01048-9.

- 60 Lin SM, Yu ML, Lee CM, Chien RN, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2007 Jan;46(1):45-52.
- 61 Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, Gane E, Fried MW, Chow WC, Paik SW, Chang WY, Berg T, Flisiak R, McCloud P, Pluck N. Peginterferon alfa-2a HBeAg-positive chronic hepatitis B study group; peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005 Jun 30;352(26):2682-95.
- 62 Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Clearance of hepatitis B surface antigen during long-term nucleot(s)ide analog treatment in chronic hepatitis B: results from a nine-year longitudinal study. *J Gastroenterol*. 2013 Aug; 48(8):930-41.
- 63 Buti M. HBeAg-positive chronic hepatitis B: why do I treat my patients with Nucleos(t)ide analogs? *Liver Int*. 2014 Feb;34(Suppl 1):108-11.
- 64 Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, Germanidis G, Lee SS, Flisiak R, Kaita K, Manns M, Kotzev I, Tchernev K, Buggisch P, Weilert F, Kurdas OO, Shiffman ML, Trinh H, Gurel S, Snow-Lampart A, Borroto-Esoda K, Mondou E, Anderson J, Sorbel J, Rousseau F. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2011 Jan; 140(1):132-43.
- 65 Marcellin P, Bonino F, Yurdaydin C, Hadziyannis S, Moucari R, Kapprell HP, Rothe V, Popescu M, Brunetto MR. Hepatitis B surface antigen levels: association with 5-year response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e-antigen-negative patients. *Hepatol Int*. 2013 Mar; 7(1):88-97.
- 66 Wong VW, Wong GL, Yan KK, Chim AM, Chan HY, Tse CH, Choi PC, Chan AW, Sung JJ, Chan HL. Durability of peginterferon alfa-2b treatment at 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010 Jun;51(6):1945-53.
- 67 Wurstthorn K, Wedemeyer H, Manns MP. Republished paper: Managing HBV in patients with impaired immunity. *Postgrad Med J*. 2011 Mar; 87(1025):223-38.
- 68 Ikeda M. Reactivation of hepatitis B virus in patients receiving chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2013 Jan;43(1):8-16.

- 69 Zachou K, Sarantopoulos A, Gatselis NK, Vassiliadis T, Gabeta S, Stefos A, Saitis A, Boura P, Dalekos GN. Hepatitis B virus reactivation in hepatitis B virus surface antigen negative patients receiving immunosuppression: A hidden threat. *World J Hepatol.* 2013 Jul 27;5(7):387-92.
- 70 Ling WH, Soe PP, Pang AS, Lee SC. Hepatitis B virus reactivation risk varies with different chemotherapy regimens commonly used in solid tumours. *Br J Cancer.* 2013 May 28;108(10):1931-5.
- 71 Martel N, Cotte L, Traubad MA, Trepo C, Zoulim F, Gomes SA, Kay A. Probable corticosteroid-induced reactivation of latent hepatitis B virus infection in an HIV-positive patient involving immune escape. *J Infect Dis.* 2012 Jun;205(11):1757-61.
- 72 Gigi E, Georgiou T, Mougiou D, Boura P, Raptopoulou-Gigi M. Hepatitis B reactivation in a patient with rheumatoid arthritis with antibodies to hepatitis B surface antigen treated with rituximab. *Hippokratia.* 2013 Jan;17(1):91-3.
- 73 Matsui T, Kang JH, Nojima M, Tomonari A, Aoki H, Yamazaki H, Yane K, Tsuji K, Andoh S, Andoh S, Sakai H, Maemori M, Maguchi H, Tanaka Y. Reactivation of hepatitis B virus in patients with undetectable HBsAg undergoing chemotherapy for malignant lymphoma or multiple myeloma. *J Med Virol.* 2013 Nov;85(11):1900-6.
- 74 Shouval D, Shibolet O. Immunosuppression and HBV reactivation. *Semin Liver Dis.* 2013 May;33(2):167-77.
- 75 Pol S. Management of HBV in immunocompromised patients. *Liver Int.* 2013 Feb; 33(Suppl 1):182-7.
- 76 Osborn MK, Guest JL, Rimland D. Hepatitis B virus and HIV coinfection: relationship of different serological patterns to survival and liver disease. *HIV Med.* 2007;8:271-9.
- 77 Lascar RM, Lopes AR, Gilson RJ, Dunn C, Johnstone R, Copas A, Reignat S, Webster G, Bertoletti A, Maini MK. Effect of HIV infection and antiretroviral therapy on hepatitis B virus (HBV)-specific T cell responses in patients who have resolved HBV infection. *J Infect Dis.* 2005;191(7):1169-79.
- 78 Iser DM, Lewin SR. The pathogenesis of liver disease in the setting of HIV-hepatitis B virus coinfection. *Antivir Ther.* 2009;14(2):155-64.
- 79 Sellier P, Schnepf N, Jarrin I, Mazon MC, Simoneau G, Parrinello M, Evans J, Lafuente-Lafuente C. Description of liver disease in a cohort of HIV/HBV coinfecting patients. *J Clin Virol.* 2010 Jan;47(1):13-7.

- 80 Bodsworth NJ, Cooper DA, Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. *J Infect Dis.* 1991;163(5):1138-40.
- 81 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–S70.
- 82 Sulkowski MS. Viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepatol.* 2008 Feb;48(2):353-67.
- 83 Hatzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assessment. *J Hepatol.* 2006;44(1):S71-S76.
- 84 Chamorro AJ, Casado JL, Bellido D, Moreno S. Reactivation of hepatitis B in an HIV-infected patient with antibodies against hepatitis B core antigen as the only serological marker. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24:492-4.
- 85 Manegold C, Hannoun C, Wywiol A, Dietrich M, Polywka S, Chiwakata CB, Günther S. Reactivation of hepatitis B virus replication accompanied by acute hepatitis in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2001;32:144-8.
- 86 Drake A, Mijch A, Sasadeusz J. Immune reconstitution hepatitis in HIV and hepatitis B coinfection, despite lamivudine therapy as part of HAART. *Clin Infect Dis.* 2004 Jul 1; 39(1):129-32.
- 87 Housset C, Pol S, Carnot F, Dubois F, Nalpas B, Housset B, Berthelot P, Brechot C. Interactions between human immunodeficiency virus-1, hepatitis delta virus and hepatitis B virus infections in 260 chronic carriers of hepatitis B virus. *Hepatology.* 1992 Apr;15(4):578-83.
- 88 Ockenga J, Tillmann HL, Trautwein C, Stoll M, Manns MP, Schmidt RE. Hepatitis B and C in HIV-infected patients. Prevalence and prognostic value. *J Hepatol.* 1997 Jul;27(1):18-24.
- 89 Scharschmidt BF, Held MJ, Hollander HH, Read AE, Lavine JE, Veereman G, McGuire RF, Thaler MM. Hepatitis B in patients with HIV infection: relationship to AIDS and patient survival. *Ann Intern Med.* 1992 Nov 15;117(10):837-8.
- 90 Thio CL, Seaberg EC, 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 Cohort Study (MACS). *Lancet.* 2002;360:1921-26.

- 91 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 Jun 15;48(12):1763-71.
- 92 Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P, Escobedo-López K, Vilar-Compte D, Ruiz-Palacios G, Soto-Ramírez LE. Randomized controlled trial of Hepatitis B virus vaccine in HIV-1-infected patients comparing two different doses. *AIDS Res Ther*. 2006 Apr 6;3:9.
- 93 Siriaksorn S, Puthanakit T, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Prevalence of protective antibody against hepatitis B virus in HIV-infected children with immune recovery after highly active antiretroviral therapy. *Vaccine*. 2006;24(16):3095-9.
- 94 Kisker CT, Mahoney EM, Arkin S, Maeder MA, Donfield SM, Evatt BL. Changes in hepatitis B serologic titers in HIV+ and HIV- children with haemophilia. *Haemophilia*. 1999;5(5):354-9.
- 95 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para adultos vivendo com HIV/Aids – 2013. Available from: http://www.Aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/52934/_p_vers_atilde_o_preliminar_do_protocolo_cl_iacute_26118.pdf .
- 96 Rodríguez-Torres M, Gonzalez-Garcia J, Bräu N, Solá R, Moreno S, Rockstroh J, Smaill F, Mendes-Correa MC, DePamphilis J, Torriani FJ; APRICOT Investigators. Occult hepatitis B virus infection in the setting of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection: clinically relevant or a diagnostic problem? *J Med Virol*. 2007 Jun;79(6):694-700.
- 97 Pérez-Rodríguez MT, Sopena B, Crespo M, Rivera A, González del Blanco T, Ocampo A, Martínez-Vázquez C. Clinical significance of "anti-HBc alone" in human immunodeficiency virus-positive patients. *World J Gastroenterol*. 2009 Mar 14;15(10):1237-41.
- 98 Hofer M, Joller-Jemelka HI, Grob PJ, Lüthy R, Opravil M. Frequent chronic hepatitis B virus infection in HIV-infected patients positive for antibody to hepatitis B core antigen only. Swiss HIV Cohort Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998;17:6-13.
- 99 Avettand-Fenoel V, Thabut D, Katlama C, Poynard T, Thibault V. Immune suppression as the etiology of failure to detect anti-HBc antibodies in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Microbiol*. 2006 Jun;44(6):2250-3.

- 100 Zoulim F, Zhang X, Pichoud C, Trepo C. Heterogeneity of hepatitis B virus (HBV) core gene in a patient with HBV-associated cirrhosis and serum negativity for anti-HBc. *J Hepatol.* 1996 Feb;24(2):155-60.
- 101 Avelino-Silva VI, Miraglia JL, Gomes-Gouvêa MS, Pinho JR, Mendes-Corrêa MC. Absence of anti-hepatitis B virus (HBV) core in HIV/HBV coinfection with advanced immunosuppression. *HIV Med.* 2013 Aug;14(7):453-4. doi: 10.1111/hiv.12040.
- 102 Kim JH, Psevdos G Jr, Sharp V. Five-year review of HIV-hepatitis B virus (HBV) co-infected patients in a New York City AIDS Center. *J Korean Med Sci.* 2012 Jul;27(7):830-3.
- 103 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 Jan 15;205(2):185-93.
- 104 Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, Dabis F, Law MG, Pradier C, De Wit S, Akerlund B, Calvo G, Monforte Ad, Rickenbach M, Ledergerber B, Phillips AN, Lundgren JD. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D: A: D study. *Arch Intern Med.* 2006 Aug 14-28;166(15):1632-41.
- 105 Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, Holmberg SD; HIV Outpatient Study Investigators. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006 Sep;43(1):27-34.
- 106 Gilson RJC; Hawkins AE; Beecham MR; Ross E; Waite J; Briggs M; McNally T; Kelly GE; Tedder RS; Weller IV. Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men: effects on the natural history of infection. *AIDS* 1997;11:597-606.
- 107 Wang H, Li Y, Zhang C, Han Y, Zhang X, Zhu T, Li T. Immunological and virological responses to combined antiretroviral therapy in HIV/hepatitis B virus-coinfected patients from a multicenter cohort. *AIDS.* 2012;26(14):1755-63.
- 108 Wandeler G, Gsponer T, Bihl F, Bernasconi E, Cavassini M, Kovari H, Schmid P, Battegay M, Calmy A, Egger M, Furrer H, Rauch A; the Swiss HIV Cohort Study. Hepatitis B Virus Infection Is Associated With Impaired Immunological Recovery During Antiretroviral Therapy in the Swiss HIV Cohort Study. *J Infect Dis.* 2013 Aug 14. [Epub ahead of print].

- 109 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 AgHBe status and hepatitis B viraemia in HIV-infected patients with chronic hepatitis B in the HAART era in Brazil. *BMC Infect Dis.* 2011 Sep 20;11:247.
- 110 Zoutendijk R, Zaaijer HL, de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Mulder JW, Kroon FP, Richter C, van der Eijk AA, Sonneveld MJ, Hansen BE, de Man RA, van der Ende ME, Janssen HL. Hepatitis B Surface Antigen Decline and Clearance During Long-Term Tenofovir Therapy in Patients Coinfected With VHB and HIV. *J Infect Dis.* 2012;206(6):974-80.
- 111 Kosi L, Reiberger T, Payer BA, Grabmeier-Pfistershammer K, Strassl R, Rieger A, Peck-Radosavljevic M. Five-year on-treatment efficacy of lamivudine-, tenofovir- and tenofovir + emtricitabine-based HAART in HBV-HIV-coinfected patients. *J Viral Hepat.* 2012 Nov;19(11):801-10.
- 112 Benhamou, Y, Fleury H, Trimoulet P, Pellegrin I, Urbinelli R, Katlama C, Rozenbaum, W, Le Teuff G, Trylesinski A and Piketty C. Anti-hepatitis B virus efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Hepatology.* 2006;43:548-55.
- 113 Matthews GV, Avihingsanon A, Lewin SR, Amin J, Rerknimitr R, Petcharapirat P, Marks P, Sasadeusz J, Cooper DA, Bowden S, Locarnini S, Ruxrungtham K and Dore GJ. A randomized trial of combination hepatitis B therapy in HIV/VHB coinfected antiretroviral naïve individuals in Thailand. *Hepatology.* 2008;48:1062-69.
- 114 Jain MK, Comanor L, White C, Kipnis P., Elkin C., Leung K, Ocampo A, Attar N, Keiser P and Lee W M. Treatment of hepatitis B with lamivudine and tenofovir in HIV/VHB-coinfected patients: factors associated with response. *J Viral Hepat.* 2007;14(3):176-82.
- 115 Lacombe K, Gozlan J, Boelle PY, Serfaty L, Zoulim F, Valleron AJ, Girard PM. Long-term hepatitis B virus dynamics in HIV-hepatitis B virus-co-infected patients treated with tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS.* 2005 Jun 10;19(9):907-15.
- 116 Nunez M, Ramos B, Díaz-Pollán B, Camino N, Martín-Carbonero L, Barreiro P, González-Lahoz J, Soriano V. Virological outcome of chronic hepatitis B virus infection in HIV-coinfected patients receiving anti-VHB active antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2006;Sep 22(9):842-8.
- 117 French AL, Lin MY, Evans CT, Benning L, Glesby MJ, Young MA, Operskalski EA, Augenbraun M, Peters M. Long-term serologic follow-up of isolated hepatitis B core antibody in HIV-infected and HIV-uninfected women. *Clin Infect Dis.* 2009;49:148-54.

- 118 Martín-Carbonero L, Teixeira T, Poveda E, Plaza Z, Vispo E, González-Lahoz J, Soriano V. Clinical and virological outcomes in HIV-infected patients with chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analogues. *AIDS*. 2011 Jan 2;25(1):73-9.
- 119 Jaroszewicz J, Reiberger T, Meyer-Olson D, Mauss S, Vogel M, Ingiliz P, Payer BA, Stoll M, Manns MP, Schmidt RE, Flisiak R, Wedemeyer H, Peck-Radosavljevic M, Rockstroh J, Cornberg M. Hepatitis B surface antigen concentrations in patients with HIV/HBV co-infection. *PLoS One*. 2012;7(8):e43143.
- 120 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. 2010. *Plos ONE* 5(1): e8687.
- 121 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.
- 122 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 human immunodeficiency virus response to antiretroviral therapy in Nigeria. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1268-73.
- 123 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;82:1481-88.
- 124 Matthews GV, Bartholomeusz A, Locarnini S, Ayres A, Sasaduesz J, Seaberg E, Cooper DA, Lewin S, Dore GJ, Thio CL. Characteristics of drug resistant HBV in an international collaborative study of HIV-HBV-infected individuals on extended lamivudine therapy. *AIDS*. 2006 Apr 4;20(6):863-70.
- 125 Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, Bruno R, Mauss S, Peters L, Puoti M, Soriano V, Tural C; EACS Executive Committee. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med*. 2008 Feb; 9(2):82-8.
- 126 Mendes-Correa MC, Núñez M. Management of HIV and hepatitis virus coinfection. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Oct;11(15):2497-516.

- 127 Piroth L, Binquet C, Vergne M, Minello A, Livry C, Bour JB, Buisson M, Duong M, Grappin M, Portier H, Chavanet P. The evolution of hepatitis B virus serological patterns and the clinical relevance of isolated antibodies to hepatitis B core antigen in HIV infected patients. *J Hepatol.* 2002;36(5):681-6.
- 128 Miaillhes P, Trabaud MA, Pradat P, Lebouche B, Chevallier M, Chevallier P, Zoulim F, and Trepo C. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the natural history of hepatitis B Virus (VHB) and HIV coinfection: relationship between prolonged efficacy of HAART and VHB surface and early antigen seroconversion. *Clin Infect Dis.* 2007;45:624-32.
- 129 Sheng WH, Kao JH, Chen PJ, Huang LM, Chang SY, Sun HY, Hung CC, Chen MY, Chang SC. Evolution of hepatitis B serological markers in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1221-9.
- 130 Mendes-Correa MC, Silva AC, Spina AMM, Guastini CMF, Martins LG, Leite OHM, Leite AG, Cavalcante AJW, Silva MH, Uip DE. Evolution of Hepatitis B serological markers in HIV co-infected patients in Brazil. In: 5th International Workshop on HIV and Hepatitis Co-Infection, 2009, Lisboa. *Rev Antiviral Ther.* 2009;4:48.
- 131 Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep.* 1992 Dec 18;41(RR-17):1-19.
- 132 Rouphael NG, Talati NJ, Rimland D. Hepatitis B reverse seroconversion in HIV-positive patients: case series and review of the literature. *AIDS.* 2007 Mar 30;21(6):771-4.
- 133 Maylin S, Boyd A, Lavocat F, Gozlan J, Lascoux-Combe C, Miaillhes P, Lassel L, Delaugerre C, Girard PM, Zoulim F, Lacombe K. Kinetics of hepatitis B surface and envelope antigen and prediction of treatment response to tenofovir in antiretroviral-experienced HIV-hepatitis B virus-infected patients. *AIDS.* 2012 May 15;26(8):939-49.
- 134 Kosi L, Reiberger T, Payer BA, Grabmeier-Pfistershammer K, Strassl R, Rieger A, Peck-Radosavljevic M. Five-year on-treatment efficacy of lamivudine-, tenofovir- and tenofovir + emtricitabine-based HAART in HBV-HIV-coinfected patients. *J Viral Hepat.* 2012 Nov;19(11):801-10.
- 135 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 Dec; 139(6):1934-41.

- 136 Velasco M, Morán A, Téllez MJ. Resolution of chronic hepatitis B after ritonavir treatment in an HIV-infected patient. *N Engl J Med*. 1999 Jun 3;340(22):1765-6.
- 137 Matthews GV, Ali RJ, Avihingsanon A, Amin J, Hammond R, Bowden S, Lewin SR, Sasadeusz J, Littlejohn M, Locarnini SL, Ruxrungtham K, Dore GJ. Quantitative HBsAg and HBeAg predict hepatitis B seroconversion after initiation of HAART in HIV-HBV coinfecting individuals. *PLoS One*. 2013 Apr 9;8(4):e61297.
- 138 Rabenau H, Schütz R, Berger A, Doerr HW, Weber B. How accurate is serologic testing of plasma pools for hepatitis B virus surface antigen, anti-human immunodeficiency virus 1 and 2, and anti-hepatitis C virus? *Infusionsther Transfusionsmed*. 1996 Jun;23(3):124-30.
- 139 Powell EA, Gededzha MP, Rentz M, Rakgole NJ, Selabe SG, Seleise TA, Mphahlele MJ, Blackard JT. Mutations associated with occult hepatitis B in HIV-positive South Africans. *J Med Virol*. 2014 Aug 27.
- 140 Taffon S, Genovese D, Blasi M, Pierotti P, Degli Esposti A, Catone S, Chionne P, Pulimanti B, Candido A, Dettori S, Tosti ME, Argentini C, Mazzotta F, Rapisetta M. HBV whole-genome mutation profile in HIV-1/HBV coinfecting patients in a long-term follow-up study. *Infection*. 2014 Aug;42(4):675-87.
- 141 Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Di Martino V, Caumes E, Bricaire F, Opolon P, Katlama C, Poynard T. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology*. 1999;30:1302-1306.
- 142 Torresi J. The virological and clinical significance of mutations in the overlapping envelope and polymerase genes of hepatitis B virus. *J Clin Virol*. 2002 Aug;25(2):97-106.
- 143 Kato H, Orito E, Gish RG, Sugauchi F, Suzuki S, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M. Characteristics of hepatitis B virus isolates of genotype G and their phylogenetic differences from the other six genotypes (A through F). *J Virol*. 2002;76:6131-6137.
- 144 Silva AC, Spina AM, Lemos MF, Oba IT, Guastini CF, 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 Sep;105(6):770-8.

- 145 Livingston SE, Simonetti JP, Bulkow LR, Homan CE, Snowball MM, Cagle HH, Negus SE, McMahon BJ. Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A, B, C, D, and F. *Gastroenterology*. 2007 Nov;133(5):1452-7. Epub 2007 Aug 2.
- 146 Kellerman SE, Hanson DL, McNaghten AD, Fleming PL. Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis*. 2003 Aug 15;188(4):571-7.
- 147 Cooley L, Sasadeusz J. Clinical and virological aspects of hepatitis B co-infection in individuals infected with human immunodeficiency virus type-1. *J Clin Virol*. 2003 Feb;26(2):185-93.
- 148 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009 Sep;50(3):661-2. doi: 10.1002/hep.23190.
- 149 European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012 Jul;57(1):167-85.
- 150 Lu ZH, Chen W, Ju ZC, Pei H, Yang XJ, Gu XB, Huang LH. Pathological features and prognosis in chronic hepatitis B virus carriers. *J Int Med Res*. 2011;39:71-77.
- 151 Lin CL, Liao LY, Liu CJ, Yu MW, Chen PJ, Lai MY, Chen DS, Kao JH. Hepatitis B viral factors in HBeAg-negative carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels. *Hepatology*. 2007 May;45(5):1193-8.