

Danielli Souza Sant'Ana<sup>1</sup>  
Giovanna Barille<sup>1</sup>  
Ingrid Soares Marques Segal<sup>3</sup>  
João Vitor Faleiros Barros<sup>2</sup>  
Lucas Rocha Dalto<sup>2</sup>  
Giulia Bravim Gonçalves<sup>2</sup>  
Evelly Dias Pires<sup>2</sup>  
Tânia Reuter<sup>1,2,3</sup>

## Epidemiological profile and degree of fibrosis in chronic carriers of the hepatitis B virus

## Perfil epidemiológico e grau de fibrose em portadores crônicos do vírus da hepatite B

### ABSTRACT | Introduction:

*Chronic hepatitis B virus can evolve with serious complications, such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The assessment of liver fibrosis can be performed by direct (liver biopsy) and indirect (APRI/FIB-4) invasive methods. Objective: To describe the epidemiological profile and analyze the degree of hepatic fibrosis in individuals with chronic inactive (Group 1) and compensated (Group 2) chronic hepatitis B. Methods: Cross-sectional study using data from 200 individuals with chronic hepatitis B, between March and August 2022. Results: Of the 200 individuals, 65% were chronically inactive and 35% were active, HBeAg negative. In the first, there was a predominance of females (54.6%), and in the second, males (57.1%). For both, the median age was 53.5 and the majority was of mixed race. Unknown alcoholism history was more frequent in Group 1 (54%), and absent (51%) in Group 2. Mean TGO, TGP and platelets were similar in both groups ( $p=0.48$ ;  $0.91$ ;  $0.59$ ). The mean APRI fibrosis was 0.32 in both groups ( $p=0.90$ ). The FIB4 was 1.28/1.25 for both groups. The ultrasound evaluation showed normality in 60% of the two groups. Only 0.8%/3.1% of Group 1 had APRI/FIB4 compatible with advanced liver fibrosis (F3-F4). In Group 2, there was a low frequency of advanced liver disease. Conclusion: The epidemiological profile and fibrosis scores in both groups were similar. The prospect of stopping the use of antivirals may be a future alternative.*

**Keywords** | Hepatitis B; Hepatic fibrosis; Abdominal ultrasound; API; FIB-4.

**RESUMO | Introdução:** A hepatite crônica pelo vírus da hepatite B pode evoluir com complicações graves, como cirrose e carcinoma hepatocelular. A avaliação da fibrose hepática pode ser realizada por métodos invasivos diretos (biópsia hepática) e indiretos (APRI/FIB-4). **Objetivo:** Descrever o perfil epidemiológico e analisar o grau de fibrose hepática em indivíduos com hepatite B crônica inativa (Grupo 1) e ativa compensada (Grupo 2). **Métodos:** Estudo transversal utilizando dados de 200 indivíduos com hepatite B crônica, entre março e agosto de 2022. **Resultados:** Dos 200 indivíduos, 65% eram portadores crônicos inativos e 35% eram ativos, HBeAg negativos. No primeiro, predominou-se o sexo feminino (54,6%), e no segundo, masculino (57,1%). Para ambos, a mediana de idade foi de 53,5 e maioria com etnia parda. Histórico de etilismo desconhecido foi mais frequente no Grupo 1 (54%), e ausente (51%) no Grupo 2. A média de TGO, TGP e plaquetas foi similar nos dois grupos ( $p=0,48$ ;  $0,91$ ;  $0,59$ ). A média de fibrose APRI foi de 0,32 nos dois grupos ( $p=0,90$ ). O FIB4 foi de 1,28/1,25 para ambos os grupos. A avaliação por ultrassonografia evidenciou normalidade em 60% dos dois grupos. Somente 0,8%/3,1% do Grupo 1 apresentavam APRI/FIB4 compatíveis com fibrose hepática avançada (F3-F4). No Grupo 2, evidenciou-se baixa frequência de hepatopatia avançada. **Conclusão:** O perfil epidemiológico e scores de fibrose em ambos os grupos foi similar. A perspectiva de interrupção do uso de antivirais pode ser uma alternativa futura.

**Palavras-chave** | Hepatite B; Fibrose hepática; Ultrassonografia de abdomen; APRI; FIB-4.

<sup>1</sup> Programa de Residência Médica em Infectologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória/ES, Brasil.

<sup>2</sup> Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória/ES, Brasil

<sup>3</sup> Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, Vitória/ES, Brasil.

## INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite B (HBV) é um vírus envelopado que possui um mecanismo de infecção complexo, com potencial inflamatório prolongado e de complicações graves<sup>1</sup>. A interação entre as proteínas virais e o sistema imunológico gera ciclos de danos e reparos aos hepatócitos, com deposição de matriz extracelular e evolução progressiva para fibrose hepática<sup>2</sup>.

Apesar da ampla distribuição dos programas de vacinação contra hepatite B desde a década de 1990<sup>3</sup>, esta doença ainda acomete um número significativo de pessoas ao redor do mundo. Estima-se que mais de 257 milhões de pessoas são portadoras crônicas do HBV e mais de 880.000 mortes anuais estão relacionadas a este vírus e seus desfechos, como carcinoma hepatocelular (CHC) e cirrose hepática<sup>3</sup>.

Alguns indivíduos após infecção aguda por HBV evoluem com eliminação completa do vírus e adquirem imunidade, enquanto outros persistem com infecção crônica, a depender da resposta imune do hospedeiro<sup>4</sup>. O manejo clínico desta doença requer seguimento de longo prazo, com monitoramento da atividade viral e atividade inflamatória e/ou fibrose no fígado. Esse manejo avalia o momento mais adequado para intervenção com tratamento antiviral, visando minimizar os desfechos negativos de fibrose avançada e carcinoma hepatocelular (CHC) associados com o HBV.

A biópsia hepática é considerada padrão ouro para diagnóstico de cirrose e estadiamento da fibrose. Entretanto, apesar de seu uso universal, trata-se de procedimento invasivo e impreciso, com inúmeras desvantagens<sup>5</sup>.

Nos últimos anos, vários métodos surgiram como alternativa para avaliação de fibrose, como técnicas de imagem e biomarcadores séricos<sup>2</sup>. Ressonância magnética, ultrassonografia e eletrografia hepática são técnicas de imagem atuais não invasivas, frequentemente utilizadas para avaliar a progressão da doença<sup>6</sup>. Os escores utilizando biomarcadores foram desenvolvidos, entre eles FIB-4 e APRI, como métodos alternativos para avaliação do grau de fibrose na ausência ou dificuldade de realização daqueles exames sem a necessidade de biópsias hepáticas<sup>5</sup>.

O escore APRI se baseia no valor de aspartato aminotransferase (AST) e na contagem de plaquetas, cujo resultado > 1,0 apresenta sensibilidade de 76% e especificidade de 72% para prever cirrose<sup>7</sup>. O índice

FIB-4 foi desenvolvido utilizando como base idade, AST, tempo de atividade de protrombina (INR) e contagem de plaquetas. A pontuação de FIB-4 <1,45 tem um valor preditivo negativo de 90% para cirrose, já um valor >3,25 tem uma especificidade de 97% e um valor preditivo positivo de 65% para fibrose avançada<sup>8</sup>. Ambos os testes foram primeiro estudados em pacientes portadores de hepatite C e HIV, e posteriormente, consagraram-se como importantes ferramentas de avaliação de fibrose<sup>9</sup>.

O uso desses biomarcadores séricos tem boa aplicabilidade e reprodutibilidade Inter laboratorial, bem como ampla disponibilidade. Entretanto, como nenhum método é específico, seus resultados podem ser influenciados por comorbidades e requerem interpretação crítica dos resultados<sup>10</sup>.

Este trabalho objetiva caracterizar o perfil epidemiológico e estratificar o grau de fibrose hepática e morfologia em portadores de hepatite B crônica ativos e inativos acompanhados no ambulatório de hepatites virais do Serviço de Infectologia do HUCAM.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo epidemiológico, transversal, descritivo-analítico e com abordagem quantitativa. Foram recrutados 200 indivíduos, entre março e agosto de 2022, portadores de hepatite B crônica ativos/inativos, acompanhados no ambulatório de hepatites virais do serviço de infectologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM). Os critérios de inclusão no estudo foram HBsAg positivo > 6 meses, idade > 18 anos, classificação clínica e dados sobre tratamento farmacológico no momento da inclusão no estudo. Foram excluídos aqueles com coinfeção com vírus da imunodeficiência humana (HIV) e vírus da hepatite C (HCV). Os dados epidemiológicos foram obtidos por meio de revisão de prontuário médico. As variáveis epidemiológicas avaliadas foram sexo, idade, etnia, histórico de etilismo e provável via de transmissão. Variáveis laboratoriais foram HBV-DNA, TGO, TGP e plaquetas. Variáveis complementares foram ultrassonografia abdominal, uso de antiviral e tempo de tratamento. Para o estadiamento de grau de fibrose, foi utilizado o cálculo de APRI e FIB-4, utilizando fórmulas pré-estabelecidas (FIB-4:  $(\text{Idade} \times \text{TGO}) / (\text{Plaquetas} \times \sqrt{\text{TGP}})$ ; APRI:  $[\text{TGO} (\text{U/L}) / 35] / \text{Plaquetas} \times 100$ ).

Foram descritas as frequências absolutas e relativas, bem como média, mediana e desvio padrão (DP). Para variáveis qualitativas, foi utilizado o teste  $\chi^2$  e o teste t de Student para a correlação entre variáveis numéricas, com nível de significância adotado de 5%.

Este estudo faz parte dos projetos de pesquisa “NEVERT-B” e “REOT-B”, aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUCAM, com os seguintes CAAEs: 52042821.2.0000.5071 e 54373621.7.0000.5071, respectivamente.

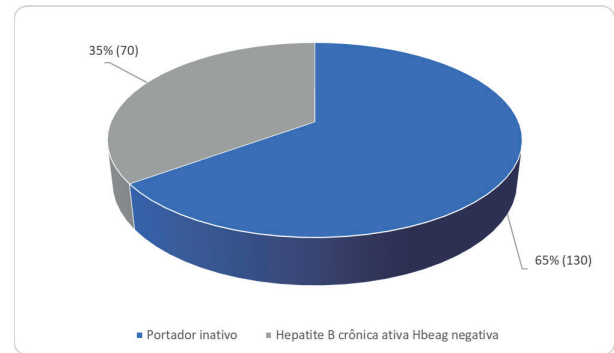
**RESULTADOS**

Dos 200 indivíduos avaliados, 65% (130) foram classificados como portadores inativos do HBV (Grupo 1) e 35% (70) como portadores de hepatite B crônica ativa HBeAg- (Grupo 2), conforme Figura 1.

A Tabela 1 apresenta as características epidemiológicas da população do estudo. A mediana de idade dos dois grupos foi de 53,5 anos. Sexo feminino predominou entre os indivíduos do Grupo 1 (54,6%) e masculino em 57,1% do Grupo 2. Essa diferença não apresentou significância

estatística entre os dois grupos ( $p=0,11$ ). Etnia parda predominou para ambos, entretanto, a distribuição das etnias nos portadores inativos apresentou significância estatística em relação aos indivíduos com hepatite B crônica HBeAg- ( $p=0,04$ ). Histórico de etilismo foi desconhecido entre a maioria dos indivíduos do Grupo 1 (41,5%), e foi negado em 72,9% do Grupo 2, e essa diferença apresentava significância estatística ( $p<0,01$ ). A provável via de transmissão vertical/intrafamiliar do HBV foi a mais frequente e com distribuição similar entre os dois grupos ( $p=0,29$ ).

Figura 1 – Fase clínica dos 200 indivíduos com Hepatite B crônica em seguimento no HUCAM



Fonte: Elaboração dos autores.

Tabela 1 – Características epidemiológicas dos 200 indivíduos com Hepatite B crônica em seguimento no HUCAM

Variáveis	n (%)		P
	Portador inativo Grupo 1 (130)	Hepatite B crônica ativa e- Grupo 2 (70)	
<b>Sexo</b>			
Masculino	59 (45,4)	40 (57,1)	0,11
Feminino	71 (54,6)	30 (42,9)	
<b>Idade</b>			
Mediana (DP)	53 (14,3)	54 (12,6)	0,61
<b>Etnia</b>			
Parda	86 (66,2)	32 (45,7)	0,04*
Preta	10 (7,7)	7 (10)	
Branca	30 (23,1)	26 (37,2)	
Desconhecida	4 (3,0)	5 (7,1)	
<b>Histórico de etilismo</b>			
Sim	29 (22,3)	13 (18,6)	< 0,01*
Não	47 (36,2)	51 (72,9)	
Desconhecido	54 (41,5)	6 (8,5)	
<b>Transmissão</b>			
Sexual	3 (2,3)	5 (7,1)	0,29
Sanguíneo	5 (3,9)	3 (4,3)	
Vertical/intrafamiliar	52 (40,0)	31 (44,3)	
Desconhecida	70 (53,8)	31 (44,3)	

Fonte: Elaboração dos autores.

Dos 200 indivíduos do estudo, 72 estavam em tratamento antiviral, sendo, 66,7% (48) com Tenofovir e 34,3% (24) com Entecavir. Destes, 2 indivíduos do Grupo 1, tinham iniciado tratamento, 1 por história familiar de carcinoma hepatocelular (CHC) e o outro por apresentar cirrose hepática no momento do diagnóstico do HBV.

Em relação ao tempo de tratamento antiviral, a média entre os portadores de hepatite B crônica ativa HBeAg negativa era de 89 (DP 33,7) meses e 100% destes indivíduos estavam com HBV-DNA indetectável. Por outro lado, no Grupo 1 de portadores inativos, que nunca fizeram uso de antiviral, a mediana do HBV-DNA era de 184,5 (DP 1140) UI/ml ou 2,27 log.

Na análise uni variada das características laboratoriais entre os indivíduos portadores inativos (Grupo 1) e aqueles com hepatite B crônica ativa HBeAg- (Grupo 2) com resposta virológica sustentada, evidenciou-se que a média de TGO (22,9/23,8), TGP (24,2/24) e plaquetas (229.7/224.8) era semelhante nos dois grupos ( $p=0,48/0,91/0,59$ ) respectivamente. Quanto a estratificação morfológica

realizada por ultrassonografia abdominal nos dois grupos (Grupo1/Grupo2) demonstrou-se que a ultrassonografia estava normal em (61,5%/ 68/6%), com esteatose hepática em (20,8%/24,3%), e hepatopatia crônica em (5,4%/5,7%) e essa diferença não foi estatisticamente significativa entre os grupos ( $p=0.3$ ) (Tabela 2).

Na análise de fibrose hepática, pelo biomarcador APRI, 83,8% (109) dos indivíduos portadores inativos (Grupo 1) e 87,1% (61) dos indivíduos com hepatite B crônica ativa HBeAg- (Grupo 2), foram classificados como F0-F1, sugerindo ausência de fibrose hepática significativa. Apenas 0,8% (01) dos portadores inativos apresentavam APRI compatível com fibrose hepática avançada (F3-F4), conforme descrito na Tabela 3. A análise de FIB-4 também evidenciou maior frequência de indivíduos sem fibrose hepática significativa (F0-F1) nos dois grupos (63,1% dos portadores inativos e 57,1% dos portadores de hepatite B crônica ativa HBeAg-). Não houve diferença estatística significativa na análise de fibrose hepática entre os Grupos 1 e 2 ( $p=0,46$  para APRI e  $p=0,98$  para FIB-4).

Tabela 2 – Características clínicas e laboratoriais dos 200 indivíduos com Hepatite B crônica em seguimento no HUCAM

Variáveis	n (%)		P
	Portador inativo	Hepatite B crônica ativa e negativa	
<b>Medicação</b>			
Não	128 (98,5)	0 (0)	-
Tenofovir	2 (1,5)	46 (65,7)	
Entecavir	0 (0)	24 (34,3)	
<b>Tempo de tratamento</b>			
Média - meses (DP)	9 (12,7)	89 (33,7)	-
<b>HBV-DNA</b>			
Mediana em UI/ml (DP)	184,5 (1140,4)	0 (0)	-
Mediana do Log	2,27	-	
<b>TGO</b>			
Média (DP)	22,9 (7,0)	23,8 (10,1)	0,48
<b>TGP</b>			
Média (DP)	24,2 (13,2)	24 (10,2)	0,91
<b>Plaquetas</b>			
Média (DP)	229.702 (62.528,6)	224.839 (57.674,1)	0,59
<b>APRI</b>			
Média (DP)	0,32 (0,21)	0,32 (0,16)	0,90
<b>FIB-4</b>			
Média (DP)	1,28 (1,07)	1,25 (0,57)	0,81
<b>Ultrassonografia</b>			
Normal	80 (61,5)	48 (68,6)	0,07
Esteatose	27 (20,8)	17 (24,3)	
Hepatopatia Crônica	7 (5,4)	4 (5,7)	
Desconhecido	16 (12,3)	1 (1,4)	

Fonte: Elaboração dos autores.

Tabela 3 – Morfologia do fígado e biomarcadores de fibrose hepática em 200 indivíduos acompanhados no HUCAM

	n (%)		P
	Sem fibrose significativa (F0-F1)	Com fibrose significativa (F3-F4)	
<b>APRI</b>			
Portador inativo	109 (83,8)	1 (0,8)	0,46
Hepatite B crônica ativa e negativa	61 (87,1)	0 (0,0)	
<b>FIB-4</b>			
Portador inativo	82 (63,1)	4 (3,1)	0,98
Hepatite B crônica ativa e negativa	40 (57,1)	2 (2,9)	
<b>Ultrassonografia</b>			
Portador inativo	107 (82,3)	3 (2,3)	0,30
Hepatite B crônica ativa e negativa	65 (92,9)	4 (5,7)	

Fonte: Elaboração dos autores.

## DISCUSSÃO

A infecção por HBV é um processo dinâmico e a fase clínica de apresentação da doença influencia no manejo dos indivíduos na assistência em saúde pública<sup>11</sup>. As formas clínicas HBeAg negativas predominam na apresentação clínica da hepatite B crônica na Europa e Américas, diferentemente da Ásia onde predominam as formas HBeAg positivas. Nossos resultados, refletem nossa população imigrante composta por negros africanos e europeus entre os séculos XVI e XIX e são semelhantes a outras coortes da literatura que demonstram hepatopatia não avançada no seguimento desses indivíduos<sup>12</sup>, e em sua maioria não necessitam de tratamento exceto em situações especiais como apresentação tardia da doença, cirrose hepática, ou histórico familiar de CHC<sup>13,14</sup>, como ocorreu em 1,5% dos portadores inativos deste estudo.

Na análise de associação de características epidemiológicas entre os dois grupos do estudo, a etnia e o histórico de etilismo apresentaram significância estatística. Esses achados podem estar relacionados com genótipos do HBV circulantes nas diferentes etnias que influenciam na virulência e, conseqüentemente, na evolução natural da doença, progressão e prognóstico. No Brasil, o genótipo A é o mais frequente. Coorte anterior desse mesmo serviço evidenciou predomínio dos sub genótipos A1/D3, que reforça essa hipótese<sup>14</sup>.

Comparativamente com dados nacionais, também se observou a maior dificuldade na definição da transmissibilidade, sendo a forma “desconhecida” de maior prevalência em ambos os grupos, seguido pela forma “vertical/intrafamiliar”, o que difere do último boletim epidemiológico nacional, que identifica a via sexual

como a segunda via de transmissão mais frequente<sup>15,16</sup>. Isso reforça a importância da investigação epidemiológica sistematizada como a realizada por Reuter e col.<sup>4</sup> para melhor direcionamento das políticas públicas.

Da mesma forma, histórico de etilismo, reconhecido como fator acelerador para progressão de doença hepática, também apresentou relevância estatística quando comparado entre portadores inativos e portadores de hepatite B crônica ativa HBeAg negativa<sup>16</sup>. Essa diferença pode estar relacionada à maior flexibilidade no manejo clínico de consultas semestrais/anuais, menor rigor na investigação de hábitos, dentre outros, nos portadores inativos que pode justificar a baixa frequência do histórico recente de etilismo nesse grupo de indivíduos. Desta forma, a investigação sistemática em todas as consultas, independentemente de estar ou não em tratamento, contribui na prevenção de doença hepática avançada<sup>17,18</sup>.

Quanto ao acompanhamento destes pacientes, APRI, FIB-4 e ultrassonografia não demonstraram relevância estatística, refletindo o tratamento de antirretroviral utilizado em pacientes portadores crônicos ativos HBeAg negativos, os quais resultam em estabilidade de doença e não progressão de fibrose, resultando em similaridade clínica após tratamento contínuo. Tais dados também são refletidos em literaturas internacionais, os quais compõem inclusive guias para manejos clínicos<sup>19,20</sup>.

## CONCLUSÃO

O uso de antiviral em pacientes portadores de hepatite B crônica ativa HBeAg negativa modifica a evolução da

doença e desacelera o processo de inflamação e fibrose hepática e se assemelham a de pacientes portadores inativos do vírus da hepatite B. A utilização de marcadores indiretos de fibrose hepática, APRI e FIB-4, é benéfica como ferramenta adicional na avaliação e classificação dos portadores crônicos do vírus da hepatite B nas formas ativa e inativas da doença e auxilia no manejo adequado destes pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2000; 64:51–68.
2. Parikh, P, Ryan, JD, & Tsochatzis, EA. Fibrosis assessment in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. *Annals of Translational Medicine.* 2017; 5(3).
3. Vachon, A, & Osiowy, C. Novel biomarkers of Hepatitis B virus and their use in chronic hepatitis B patient management. *Viruses.* 2021; 13(6), 951.
4. Reuter, TQ, Gomes-Gouvea, M, Chuffi, S, Duque, UH, Carvalho, JA, Perini, W, ... & Pinho, JRR. Hepatitis B virus genotypes and subgenotypes and the natural history and epidemiology of hepatitis B. *Annals of Hepatology.* 2022; 27, 100574.
5. Luo, JY, Niu, CY, Wang, XQ, Zhu, YL, & Gong, J. Effect of a single oral dose of rabeprazole on nocturnal acid breakthrough and nocturnal alkaline amplitude. *World Journal of Gastroenterology.* 2003; 9(11), 2583.
6. Jieanu, CF, Ungureanu, BS, Săndulescu, DL, Gheonea, IA, Tudorașcu, DR, Ciurea, ME, & Purcărea, VL. Quantification of liver fibrosis in chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Medicine and Life.* 2015; 8(3), 285.
7. Lin, Z. H., Xin, Y. N., Dong, Q. J., Wang, Q., Jiang, X. J., Zhan, S. H., ... & Xuan, S. Y. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology.* 2011; 53(3), 726-736.
8. Sterling, RK, Lissen, E, Clumeck, N, Sola, R, Correa, MC, Montaner, J, ... & Nelson, M. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006; 43(6), 1317-1325.
9. Vallet-Pichard, A, Mallet, V, Nalpas, B, Verkarre, V, Nalpas, A, Dhalluin-Venier, V, & Pol, S. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology.* 2007; 46(1), 32-36.
10. Castera, L. Hepatitis B: are non-invasive markers of liver fibrosis reliable?. *Liver International.* 2014; 34, 91-96.
11. Assis, DRD, Tenore, SDB, Pinho, JRR, Lewi, DS, & Ferreira, PRA. Characteristics of an outpatient chronic hepatitis B virus infection cohort. *Einstein (São Paulo).* 2015; 13, 189-195.
12. Sharma, SK, Saini, N, & Chwla, Y. Hepatitis B virus: inactive carriers. *Virology Journal.* 2005; 2(1), 1-5.
13. Cunha-Silva, M, Marinho, FR, Oliveira, PF, Lopes, TM, Sevá-Pereira, T, Lorena, SL, & Almeida, JR. Retrospective analysis of hepatitis B virus chronic infection in 247 patients: clinical stages, response to treatment and poor prognostic factors. *Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 2017; 21, 441-447.
14. Devesa, M, & Pujol, FH. Hepatitis B virus genetic diversity in Latin America. *Virus Research.* 2007; 127(2), 177-184.
15. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais (BR). Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite B e Confecções [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2017. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-b-e-coinfecoes>.
16. Ministério da Saúde. (2021). Hepatites virais 2021. Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2021/boletim-epidemiologico-de-hepatite-2021.pdf>
17. Shi, YH, & Shi, CH. Molecular characteristics and stages of chronic hepatitis B virus infection. *World Journal of Gastroenterology: WJG.* 2009; 15(25), 3099.



18. Iida-Ueno, A, Enomoto, M. Tamori, A. & Kawada, N. Hepatitis B virus infection and alcohol consumption. *World Journal of Gastroenterology*. 2017; 23(15), 2651–2659.
19. Udompap, P, Sukonrut, K, Suvannarerg, V, Pongpaibul, A, & Charatcharoenwitthaya, P. Prospective comparison of transient elastography, point shear wave elastography, APRI and FIB-4 for staging liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *Journal of Viral Hepatitis*. 2020; 27(4), 437-448.
20. Hadziyannis, SJ, Vassilopoulos, D, & Hadziyannis, E. The natural course of chronic hepatitis B virus infection and its management. *Advances in Pharmacology*. 2013; 67, 247-291.

*Correspondência para/Reprint request to:*

**Tania Reuter**

*Av. Desembargador Santos Neves, 560, apto. 01,*

*Santa Helena, Vitória, ES, Brasil*

*CEP: 2955-100*

*E-mail: [tania.reuter@gmail.com](mailto:tania.reuter@gmail.com)*

Recebido em: 12/05/2022

Aceito em: 12/08/2022