



Influência da esteatose hepática e da Síndrome metabólica na resposta ao tratamento farmacológico antiviral de portadores de hepatite B crônica

Influence of hepatic steatosis and metabolic syndrome on the response to antiviral pharmacological treatment in patients with chronic hepatitis B

Lorenzo Nico Gavazza¹, Kamilla Ramos Folli¹, Tania Reuter^{2,3}

¹ Programa de Residência Médica de Doenças Infecciosas, Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

² Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

³ Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência:

lorenzongavazza@gmail.com

Direitos autorais:

Copyright © 2023 Lorenzo Nico Gavazza, Kamilla Ramos Folli, Tania Reuter.

Licença:

Este é um artigo distribuído em Acesso Aberto sob os termos da Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

Submetido:

3/12/2022

Aprovado:

1/4/2023

ISSN:

2446-5410

RESUMO

Introdução: A influência da Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e da Síndrome metabólica (SM) no tratamento antiviral dos portadores de hepatite B crônica (HBC) ainda é incerta na literatura. O aumento da prevalência dessas comorbidades na população geral, pode influenciar a resposta antiviral nos portadores de HBC. **Objetivo:** Avaliar a influência da DHGNA e SM no tempo de resposta virológica completa (RVC) em pacientes portadores de HBC. **Métodos:** Estudo transversal retrospectivo em que pacientes portadores de HBC foram divididos em dois grupos: sem comorbidades (G1) e portadores de DHGNA e/ou SM (G2). Após descrever suas características clínico-epidemiológicas e bioquímicas, avaliamos os grupos em dois momentos, no início de terapia antiviral e no momento em que foi atingido RVC, comparando o tempo em meses de ambos os grupos até a negatização. **Resultados:** Foram avaliados 65 pacientes após critérios de exclusão (G1:48; G2:17). Após descrição da população, foi possível avaliar o perfil de pacientes da população e encontrado tempo médio até RVC no G1 de 10,5 meses e no G2 de 14 meses ($p=0,019$). **Conclusão:** A presença de DHGNA e/ou SM retarda a resposta virológica completa em indivíduos em tratamento de hepatite B crônica. A avaliação conjunta dessas comorbidades podem beneficiar a resposta terapêutica nos indivíduos com hepatite B crônica.

Palavras-chave: Hepatite B Crônica; Síndrome Metabólica; Hepatopatia Gordurosa não Alcoólica; Tratamento Farmacológico; Resultado do Tratamento.

ABSTRACT

Introduction: The influence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and metabolic syndrome (MS) in the antiviral treatment of patients with chronic hepatitis B (CHB) is still unclear in the literature. The increased prevalence of these comorbidities in the general population may influence the antiviral response in patients with CHB. **Objectives:** Evaluate the influence of NAFLD and MS on the complete virological response (CVR) time in patients with CHB. **Methods:** Retrospective cross-sectional study in which patients with CHB were divided into two groups: without comorbidities (G1) and with NAFLD and/or MS (G2). After describing their clinical, epidemiological and biochemical characteristics, we evaluated the groups in two moments, at the beginning of antiviral therapy and at the moment when CVR was reached, comparing the time in months for both groups until negative results. **Results:** 65 patients were evaluated after exclusion criteria (G1:48; G2:17). After describing the population, it was possible to assess the profile of patients in the population and found a mean time until CVR in G1 of 10.5 months and in G2 of 14 months ($p=0.019$). **Conclusion:** The presence of NAFLD and/or MS delays the complete virological response in individuals being treated for chronic hepatitis B. The joint assessment of these comorbidities may benefit the therapeutic response in individuals with chronic hepatitis B.

Keywords: Chronic Hepatitis B; Metabolic Syndrome; Non-alcoholic Fatty Liver Disease; Drug Therapy; Treatment Outcome.

INTRODUÇÃO

Com o desenvolvimento da sociedade contemporânea e sua economia global, doenças metabólicas relacionadas com maus hábitos de alimentação e estilo de vida têm se tornado cada vez mais prevalentes, levando ao aumento da incidência de obesidade, diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e doenças cardiovasculares¹.

Síndrome Metabólica (SM) é uma síndrome composta por fatores de risco para doença cardiovascular (DCV), mais notavelmente, obesidade, hipertensão, dislipidemia, esteatose hepática - forma clínica de denominação do depósito de gordura no fígado, e diabetes tipo 2 cuja fisiopatologia se atribui à resistência à insulina².

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma grande causa mundial de doença hepática crônica, que junto com obesidade e SM chegam atualmente a prevalências de até 25%³. Nesses pacientes, embora as complicações cardiovasculares sejam as principais causas de morbidade e mortalidade, também tem sido descrita elevada mortalidade por doença hepática crônica (DHC) e carcinoma hepatocelular (CHC)⁴.

Outra doença hepática prevalente na sociedade é a hepatite B crônica (HBC). Trata-se de uma infecção viral de grande desafio global em saúde pública, com estimados 292 milhões de casos no mundo⁵. No Brasil, o Ministério da Saúde estima que cerca de 0,52% da população brasileira esteja infectado pelo vírus da Hepatite B (VHB), o que corresponde a aproximadamente 1,1 milhão de pessoas⁶. Segundo estudo recente de 2022, o Estado do Espírito Santo está entre os estados brasileiros com maiores taxas de infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) no país. A prevalência da HBC é cerca de três vezes maior do que a média nacional, que está em torno de 0,5% da população, com predomínio do componente familiar na transmissão do HBV⁷.

HBC é a segunda maior causa de óbitos entre as hepatites virais. De 2000 a 2020, foram registrados 17.540 óbitos relacionados com esse agravo no Brasil e, semelhantemente à DHGNA, podem evoluir para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular⁸.

Na prática clínica, não é incomum a ocorrência de DHGNA e/ou SM em pacientes portadores de HBC⁹. Entretanto, o impacto desses fatores metabólicos na progressão e no prognóstico da HBC não está claro. Estudo recente, demonstrou a SM como fator independente de pior prognóstico em pacientes com HBC tratados com análogos nucleosídicos (AN)¹⁰.

Há um crescente interesse nas possíveis interações entre HBC e DHGNA, sobretudo porque a influência da DHGNA na HBC, prognóstico e resposta terapêutica antiviral ainda não estão bem estabelecidos¹¹. Dois estudos longitudinais estudando essa correlação, demonstraram que pacientes portadores de HBC com esteatose hepática apresentavam taxas menores de resposta virológica completa (RVC) e tempo mais prolongado para normalização de transaminases durante tratamento com AN por via oral^{12,13}.

Este trabalho objetiva descrever as características clínico-epidemiológicas e bioquímicas da população portadora de HBC em tratamento antiviral, e avaliar a influência da DHGNA e SM na resposta virológica completa durante tratamento da hepatite B crônica.

MÉTODOS

A população amostral é um subgrupo do estudo REOT-B (Relapse after End Off-Treatment in chronic hepatitis B patients, ensaio clínico aberto, prospectivo, intervencionista), desenvolvido no ambulatório de hepatites virais do Serviço de Infecologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM), em indivíduos tratando hepatite B crônica (CAAE 54373621.7.0000.5071). Os indivíduos deste sub estudo foram avaliados de forma observacional e transversal em duas etapas durante tratamento da hepatite B crônica.

Como critérios de inclusão, observou-se as seguintes condições: serem maior de 18 anos; pacientes portadores de Hepatite B crônica em tratamento antiviral baseado em tenofovir ou entecavir há pelo menos 3 anos; disponibilidade de exames de imagem do fígado durante seguimento

do estudo; e ter exames laboratoriais disponíveis durante seguimento.

Já como critérios de exclusão, observou-se as condições a seguir: pacientes cirróticos; pacientes coinfectados com HIV, Hepatite C ou Hepatite D; pacientes portadores de neoplasias ativas; pacientes gestantes; pacientes alcoolistas crônicos (>40g/dia) ativos; e pacientes que realizaram quantificação de carga viral do HBV com intervalos superiores a 2 anos.

Como variáveis epidemiológicas, empregou-se: idade, sexo, raça e escolaridade. Para variáveis clínicas, observou-se SM, HAS, DM, esteatose hepática, antiviral utilizado e tempo (em meses) até resposta virológica completa. E para variáveis laboratoriais, foram empregadas HBV-DNA, APRI e FIB-4 pré-tratamento, TGO e TGP antes e após tratamento.

No que se refere aos grupos de estudo e critérios diagnósticos, os pacientes foram divididos em dois grupos: um de portadores de HBC sem comorbidades relacionadas à disfunção metabólica (G1) e outro de portadores de HBC com esteatose hepática confirmada através da identificação de infiltrado gorduroso hepático por ultrassonografia (USG) e/ou Síndrome Metabólica (G2).

Para critério diagnóstico de síndrome metabólica, foi observado pelo menos 3 das comorbidades a seguir simultaneamente: obesidade (circunferência abdominal superior a 102cm em homens e 88cm em mulheres ou IMC>30), diabetes mellitus, dislipidemia (triglicerídeos acima de 150 e/ou estar em uso de fibratos ou HDL <40 mg/dl para homens e <50 mg/dl para mulheres) e pressão arterial acima de 135/85 mmHg ou necessidade de anti-hipertensivo para normalização pressórica. Já como critério de resposta virológica completa (RVC), a carga viral do HBV (HBV DNA) deveria estar abaixo do limite de detecção (<10UI/mL).

Na análise estatística, para as variáveis qualitativas nominais e ordinais, avaliou-se a frequência utilizando o número absoluto e percentagem na população estudada. Para as variáveis contínuas, foi utilizado média ou mediana com valores de 1º e 3º quartis conforme apresentarem ou não normali-

dade de distribuição, respectivamente. Para a comparação entre os grupos quanto a valores de transaminases antes e após o tratamento e ao tempo de resposta até RVC, foi realizado teste de Levene para avaliação de homogeneidade entre amostras e avaliada também normalidade de distribuição por teste de Shapiro-wilk, sendo então comparados os grupos por teste t de Student ou teste U de Mann-Whitney conforme normalidade da distribuição (Considerado p 0,05 em todos os casos).

Assim, teve-se como objetivo geral caracterizar a frequência de Esteatose hepática e SM nos indivíduos portadores de HBC em tratamento antiviral e avaliar o tempo de resposta virológica nessa população. Como objetivos específicos buscou-se descrever o perfil clínico-epidemiológico e bioquímico da população estudada.

RESULTADOS

Foram avaliados 76 indivíduos para elegibilidade para o estudo. Foram excluídos 11 pacientes por apresentarem durante o tratamento, avaliação laboratorial da carga viral do HBV com intervalo superior a 2 anos. Foram selecionados 65 indivíduos portadores de HBC em tratamento antiviral regular, sendo 48 indivíduos sem comorbidades (G1) e 17 indivíduos no grupo 2 (G2). A média de idade nessa população foi 46,3 anos, sendo média de 44,5 anos no G1, e 51,2 anos no G2 (p 0,027). A distribuição de gênero foi de 39 homens para 26 mulheres (60% homens), sendo 58,3% e 64,7% homens em G1 e G2, respectivamente. Foi identificada uma proporção maior de brancos e pardos com predomínio de baixo grau de escolaridade. Esses dados estão descritos na Tabela 1.

A frequência de esteatose hepática foi de 21,5%, distribuídos por gravidade em grau leve (grau 1) 78,57%, moderado (grau 2) 7,14% e grave (grau 3) 14,28%.

Em relação a SM, a frequência foi de 7,69% na população total, sendo que 3,07% apresentavam essas duas comorbidades simultaneamente. A proporção e distribuição das comorbidades na

TABELA 1. Características clínico-epidemiológicas dos portadores hepatite B crônica

N = 65	GRUPO 1 (N=48)	GRUPO 2 (N=17)	VALOR P
Homens	28 (58.3%)	11 (64.7%)	
Idade (média / anos)	44.5 (+- 11.2)	51.5 (+- 10.2)	0.027
Raça/cor			
Branca	22 (45,8%)	4 (23,5%)	
Parda	13 (27.1%)	11 (64.7%)	
Preta	8 (16.67%)	1 (5.88%)	
Escolaridade			
Fundamental incompleto	11 (22.91)	6 (35.3%)	
Fundamental completo	13 (27.08%)	4 (23.52%)	
Médio incompleto	8 (16.67%)	0	
Médio completo	7 (14.58%)	3 (17.65%)	
Superior incompleto	1 (2.08%)	0	
Superior completo	8 (16.67%)	1 (5.88%)	

*Legenda: dados n, n (%), média (+-desvio padrão) teste de levene, foi identificado homogeneidade entre os grupos, pelo teste de Shapiro-Wilk foi identificado normalidade de distribuição em ambos os grupos. Fonte: Autoria própria.

população total estudada foram resumidas na Tabela 2. (Não foram levados em consideração os pacientes que apresentassem 2 ou menos comorbidades metabólicas isoladas sem fechar critérios para SM).

TABELA 2. Frequência das comorbidades da população total

COMORBIDADE	N = 65
Esteatose	14 (21.5%)
Grau 1	11 (78.57%)
Grau 2	1 (7.14%)
Grau 3	2 (14.28%)
Síndrome Metabólica	5 (7.69%)
Obesidade	9 (13.8%)
Diabetes mellitus	9 (13.8%)
Dislipidemia	14 (21.5%)
HAS	23 (35.4%)

*Legenda: dados n (%). HAS, hipertensão arterial sistêmica. Fonte: Autoria própria.

Em relação ao tratamento, 61,8% (40) foram tratados com Tenofovir (TDF) e 38,2% (25) tratados com Entecavir (ETV). Quando o tratamento

foi estratificado por grupo, observamos que no grupo com comorbidades, o uso do entecavir foi mais frequente que o de tenofovir (58,8% / 31,25%). Os scores bioquímicos de fibrose, APRI e FIB-4, mostraram baixo grau de fibrose hepática nos dois grupos, porém com baixa evidência para comparação (p 0,894 e 0,341).

Valores de transaminases no início do tratamento e após controle virológico, foram semelhantes nos dois grupos, tanto no início do tratamento como no momento da resposta virológica completa.

No G1, os indivíduos apresentaram média de 10,5 meses até a resposta virológica completa, enquanto que o grupo com comorbidades (G2) apresentou um tempo médio de 14 meses, e essa diferença foi estatisticamente significativa. E, assim, através do teste t Student foi encontrada diferença estatística entre os grupos (p=0,019), corroborando com indícios de prejuízo no controle virológico na população com comorbidades de forma significativa.

Na Tabela 3, estão demonstrados os dados de frequência de antivirais usados, dados bioquímicos do início do tratamento e comparativo dos valores de transaminases e tempo até RVC entre os grupos estudados.

TABELA 3. Frequência de antiviral, dados laboratoriais do início do tratamento e comparativo após RVC

N=65	GRUPO 1 (N=48)	GRUPO 2 (N=17)	VALOR DE P
Antiviral			
Tenofovir	33 (68,75%)	7 (41%)	
Entecavir	15 (31,25%)	10 (58,8%)	
APRI	0.31 (0.24, 0.62)	0.46	0.894
FIB-4	1.06 (0.82, 1.49)	1.35	0.341
Resposta viral completa (meses)	10,5	14	0.019
HBV DNA início do tratamento (log ₁₀ ui/mL)	5854 (3265, 38301)	9847 (4185, 23624)	0.492
TGO (u/L)			
Início tratamento	26,5 (20.3, 33,8)	26 (20.5, 33.5)	0.867
Na RVC	25 (20, 30.5)	22 (19.5, 30.5)	0.448
TGP (u/L)			
Início tratamento	28 (20, 42.8)	26,5 (20.8, 44)	0.894
Na RVC	28.0 (19, 33.3)	28	0.821

*Legenda: dados n (%), média ou mediana (valores interquartis). APRI, Índice de Relação Aspartato aminotransferase sobre Plaquetas; FIB-4, Índice de fibrose-4 para fibrose hepática; HBV-DNA, Carga viral; TGO, transaminase oxalacética; TGP, Transaminase pirúvica; RVC, resposta virológica completa. Fonte: Autoria própria.

DISCUSSÃO

A correlação entre DHGNA, SM e HBC é um tema polêmico e controverso, visto que poucas evidências nos confirmam correlações bem estabelecidas de causa-consequência entre as entidades.

Estudos recentes realizados no continente asiático, região de alta prevalência de HBC, têm demonstrado correlação negativa entre a infecção pelo vírus da Hepatite B e a incidência de esteatose hepática. Ainda não está bem estabelecida essa fisiopatogenia, mas tem sido relatado como provável fator de proteção que a presença de HBC e altos níveis de HBV-DNA reduzem o risco e a persistência da esteatose hepática^{9,14-17}.

A despeito de tal correlação complexa entre esses dois agravos, novos estudos têm buscado entender a interferência desses fatores de risco (DHGNA e SM) na terapia antiviral, com cada vez mais indícios de prejuízo neste tratamento, o que pode interferir no manejo da crescente população de portadores de HBC com tais comorbidades.

Isso nos motivou a estudar a replicabilidade de tais achados em nossa população de pacientes.

Um estudo publicado em 2022 avaliou de forma comparativa dois grupos de pacientes portadores de HBC que se diferenciavam pela presença de DHGNA confirmada por biópsia. Ele mostrou que a incidência cumulativa de resposta virológica completa (RVC) no grupo DHGNA foi significativamente menor (74% vs 89% com $p=0,0002$) e o tempo médio até a RVC no grupo DHGNA foi significativamente maior do que nos pacientes sem comorbidades (11 vs 7 meses, $p<0,001$). E quando graduados os níveis de esteatose, houve também diferença de tempo conforme o nível de acometimento, se Grau 1 ou Graus 2/3 conferindo um tempo médio de RVC de 9 e 13 meses, respectivamente.¹¹

Outro estudo, caso-controle, prospectivo, mostrou associação de esteatose com falha terapêutica com entecavir e correlaciona com a teoria de que o acúmulo de gordura no hepatócito reduz área de contato da droga com a célula hepática, podendo assim, diminuir a biodisponibilidade do medicamento, o que pode este ser um dos fatores influenciadores nos achados.¹²

Nosso estudo conseguiu apresentar dados que seguem a mesma linha de achados dos estudos

recentes que encontram influência negativa na resposta virológica ao antiviral em pacientes com DHGNA e SM.

Apesar da limitação da estruturação do estudo ter se dado de forma transversal e a subpopulação alvo apresentar um número limitado de pacientes (mesmo em um ambulatório referência do estado), foi também demonstrado um prolongamento do tempo de HBV-DNA positivo até atingir RVC, o que foi confirmado de forma estatisticamente significativa.

Isso sugere que devemos estar atentos no tratamento dessa população estudada, para que, esperando um potencial maior tempo para RVC, sejam reforçadas as medidas de adesão e avaliar um acompanhamento mais criterioso conforme cada caso.

Além disso, identificamos uma proporção de pacientes portadores de SM abaixo do que o esperado na população geral e abaixo, inclusive, da incidência esperada na população de portadores de HBC que é mais baixa do que na população em geral. Enquanto que os estudos mais recentes estimam incidência de 12-22% de SM nos portadores de HBC¹⁸⁻²⁰, em nosso estudo foi encontrado uma incidência de 7,69%. O que fala a favor da correlação inversamente proporcional entre a presença de DHGNA e SM e os níveis iniciais de HBV-DNA, visto que a nossa população de estudo era composta de portadores de HBC com indicação de tratamento medicamentoso, logo, esperado maiores níveis de HBV-DNA.

Outra variável que podemos avaliar é a escolha do antiviral para terapia, já que na população do G2 houve uma maior proporção de uso de Entecavir ao invés de Tenofovir quando comparado ao grupo controle, o que possivelmente pode se dar pela presença de maiores comorbidades neste grupo e assim, a preferência pela droga de menores efeitos colaterais, mas o que pode ser motivo para investigação em novos estudos como outro fator confundidor a influenciar no achado de maior tempo para RVC. Além disso, os estudos mais robustos que confirmam a hipótese testada, foram realizados em grandes populações do continente asiático, raça que não teve representatividade em nosso perfil epidemiológico que foi composto apenas por brancos, pardos e pretos.

É importante destacar que este estudo teve a limitação prática de, por se tratar de estudo retrospectivo, contar com a avaliação real prévia do manejo clínico de pacientes do ambulatório do HUCAM, o que prejudicou o controle de irregularidades no tempo preciso e frequência da repetição semestral de exames de HBV-DNA dos pacientes sob tratamento, fato pode ter atrapalhado o tempo exato de identificação da RVC. Outra limitação foi a avaliação de esteatose ter sido por USG – exame examinador-dependente de menor grau de acurácia quando comparado a métodos mais modernos para determinação de DHGNA, que, porém, não são de amplo acesso em nosso país.

CONCLUSÃO

A população em estudo apresentou uma distribuição etária e de gênero dentro do encontrado na literatura, identificou-se uma frequência de indivíduos com DHGNA e SM inferior a estudos semelhantes em portadores de HBC, entretanto, foi evidenciado que a presença de tais comorbidades retardam de forma significativa a resposta virológica completa no tratamento medicamentoso da hepatite B crônica.

REFERÊNCIAS

1. Alberti KGM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, Philip TJ, Loria CM, Smith SC. Harmonizing the Metabolic Syndrome, *Circulation*, 2009; 120:1640-45.
2. Kahn R, Buse JMD, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(9):2289–304.
3. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Myer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology* 2016; 64(1):73-84.
4. Meneses I, Lima MÊS, Albuquerque MCF, Veloso AFH, Bachur TPR. Esteato-hepatite não alcoólica: uma síndrome em evidência, *Braz. J. Hea. Rev.*, 2020; 3(1):1077-94
5. Razavi-Shearer D, Gamkrelidze I, Nguyen MH, Chen DS, Van Damme P, Abbas Z. Global prevalence, treatment and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modeling study. *Lan-*

- cet Gastroenterol Hepatol 2018; 3(6):383 – 403.
6. Benzaken AS, Razavi H, Schmelzer J, Razavi-shearer D, Pereira G, Catapan E. Hepatitis B Elimination in Brazil: revisiting the current strategy. *Hepatology*. 2019; 70(1):251-2.
 7. Reuter TQ, Gouvea MG, Chuffi S, Duque UH, Carvalho JA, Perini W, Queiroz MM, Segal IM, Azevedo RS, Pinho JRR. Hepatitis B virus genotypes and subgenotypes and the natural history and epidemiology of hepatitis B, *Annals of Hepatology*, 2022; 27:1665-81.
 8. Miranda AEB, Pereira GFM. Boletim epidemiológico - Hepatites Virais, Secretaria de vigilância em saúde, MS. 2022.
 9. Diao Y, Tang J, Wang X, Deng W, Tang J, You C. Metabolic Syndrome, Nonalcoholic Fatty Liver disease, and Chronic Hepatitis B: A Narrative Review, *Infect Dis Ther*. 2023; 12:53-66
 10. NamHee k, Yong KC, Byung IK, Hong JK. Effect of Metabolic Syndrome on the Clinical Outcomes of Chronic Hepatitis B Patients with Nucleos(t)ide Analogues Treatment, *Digestive Diseases and Sciences*. 2018; 63:2792–9
 11. Siyu Z, Xiaoxiao Z, Huiming J, Yao D, Lu L, Xiwei Y, Chen D, Mengmeng H, Yue-min N, Jia S. Adverse Effect of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on the Therapeutic Response in Patients with Chronic Hepatitis B, *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2023; 11(1):67-75
 12. Chen J, Wang ML, Long Q, Bai L, Tang H. High value of controlled attenuation parameter predicts a poor antiviral response in patients with chronic hepatitis B. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2017;16(4):370–374.
 13. Jin X, Chen YP, Yang YD, Li YM, Zheng L, Xu CQ. Association between hepatic steatosis and entecavir treatment failure in Chinese patients with chronic hepatitis B. *PLoS One*. 2012;7(3):341-98.
 14. Wang MF, Bo W, Yin-Lian W, Jiao-Feng H, Yue-Yong Z, You-Bing Li. Clinic-pathological features of metabolic associated fatty liver disease with hepatitis B virus infection, *WJG*. 2021; 27(4):336-344.
 15. Huang S, Kao J. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and chronic hepatitis B, *JFMA*. 2022; 121:2148-51.
 16. Mak LY, Wan-Hin HR, Fung J, Liu F, Ka-Ho WD, Cheung KS, Yuen MF, Seto WK. Diverse effects of hepatic steatosis on fibrosis progression and functional cure in virologically quiescent chronic hepatitis B, *Journal of Hepatology*. 2020; 73(4):800-6.
 17. Gomes MA, Priolli DG, Tralhão JG, Botelho MF. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias, *rev assoc med bras*. 2013; 59(5):514–24.
 18. Huang CY, Lu CW, Liu YL, Chiang CH, Lee LT, Huang KC. Relationship between chronic hepatitis B and metabolic syndrome: a structural equation modeling approach. *Obesity*. 2016; 24:483–9.
 19. Yan LB, Liao J, Han N, Zhou LY, Wang XE, Wang YJ, Tang H. Association between hepatitis B virus infection and metabolic syndrome in Southwest China: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2020; 10:673-8.
 20. Khalili M, Shuhart MC, Lombardero M, Feld JJ, Kleiner DE, Chung RT, Terrault NA, Lisker-Melman M, Sanyal A, Lok AS. Relationship between metabolic syndrome, alanine aminotransferase levels, and liver disease severity in a multiethnic North American cohort with chronic hepatitis B. *Diabetes Care*. 2018; 41:1251–9.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Todos os autores contribuíram igualmente para a redação, metodologia, coleta de dados, pesquisa, revisão e edição final deste artigo.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Espírito Santo (Ufes), sob o número 54373621.7.0000.5071.

Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais

Dados de pesquisa e outros materiais podem ser obtidos por meio de contato com os autores.

Editores responsáveis

Carolina Fiorin Anhoque, Blima Fux, José Geraldo Mill.

Endereço para correspondência

Avenida Antonio Gil Veloso, 2232, apto. 1001, Itapuã, Vila Velha/ES, Brasil, CEP: 29101-735.