

COINFEÇÃO HIV/HBV: FATORES ASSOCIADOS À CURA FUNCIONAL DA HBV

HIV/HBV COINFECTION: ASSOCIATED FACTORS WITH HBV FUNCTIONAL CURE

COINFECCIÓN VIH/VHB: FACTORES ASOCIADOS A LA CURA FUNCIONAL DEL VHB

✉ Laila Maria Teixeira Amorim¹, ✉ Lara Gurgel Fernandes Távora²

RESUMO

As pesquisas sobre o HIV permanecem frequentes desde sua descoberta. A coinfeção HIV/HBV tem grande importância, pois tem impacto na história natural da infecção crônica pelo HBV, aumentando a morbi-mortalidade. **Objetivo:** Identificar a prevalência de cura funcional nos pacientes com a coinfeção HIV/HBV e os possíveis fatores associados a essa cura. **Método:** Trata-se de uma coorte retrospectiva, conduzida entre julho/2023 a agosto/2024 em dois centros de saúde de Fortaleza. **Resultados:** Dos 175 pacientes com a coinfeção incluídos no estudo, somente 146 tiveram acesso ao HBsAg de controle. Na análise comparativa entre os dois grupos, fatores como ausência de HBeAg positivo e indetecção do HBV-DNA foram estatisticamente significativos para negatização do HBsAg. **Conclusão:** Esses resultados sugerem que o bom controle do HBV, principalmente em pacientes com HBeAg negativo, estão associados a uma maior prevalência de cura funcional.

Descritores: HIV; Virus da Hepatite B; Terapia Antirretroviral de Alta Atividade; Antígenos de Superfície da Hepatite B.

ABSTRACT

HIV research has remained frequent since its discovery. HIV/HBV co-infection is highly significant as it impacts on the natural history of chronic HBV infection, increasing morbidity and mortality. **Objective:** To identify the prevalence of functional cure in patients with HIV/HBV coinfection and the possible factors associated with this cure. **Method:** This is a retrospective cohort study conducted between July 2023 and August 2024 in two healthcare centers in Fortaleza. **Results:** Of the 175 coinfecting patients included in the study, only 146 had access to control HBsAg. In the comparative analysis between the two groups, factors such as the absence of positive HBeAg and lack of detection of HBV-DNA were statistically significant for HBsAg clearance. **Conclusion:** These results suggest that proper control of HBV, particularly in patients with negative HBeAg, is associated with a higher prevalence of functional cure.

Keywords: HIV; Hepatitis B Virus; Highly Active Antiretroviral Therapy; Hepatitis B Surface Antigens.

RESUMEN

Las investigaciones sobre el VIH siguen siendo frecuentes desde su descubrimiento. La coinfección VIH/VHB tiene gran importancia, ya que impacta la historia natural de la infección crónica por el VHB, aumentando la mortalidad. **Objetivo:** Identificar la prevalencia de la cura funcional en pacientes con coinfección VIH/VHB y los posibles factores asociados a esta cura. **Método:** Se trata de una cohorte retrospectiva realizada entre julio de 2023 y agosto de 2024 en dos centros de salud de Fortaleza. **Resultados:** De los 175 pacientes con coinfección incluidos, solo 146 tuvieron acceso al HBsAg de control. En el análisis comparativo entre los dos grupos, factores como la ausencia de HBeAg positivo y la indetección del ADN del VHB fueron estadísticamente significativos para la negatización del HBsAg. **Conclusión:** Estos resultados sugieren que un buen control del VHB, especialmente en pacientes con HBeAg negativo, está asociado con una mayor prevalencia de cura funcional.

Descriptores: VIH; Virus de la Hepatitis B; Terapia Antirretroviral Altamente Activa; Antígenos de Superficie de la Hepatitis B.

INTRODUÇÃO

Mesmo após quarenta anos da sua descoberta, o HIV continua sendo amplamente estudado, permanecendo com o status de uma pandemia diversa e

1 Hospital São José de Doenças Infecciosas. Fortaleza/CE - Brasil.

2 Hospital São José de Doenças Infecciosas e Universidade de Fortaleza. Fortaleza/CE - Brasil.

duradoura, de modo que, no Brasil, no ano de 2023, foram notificados 46.495 novos casos de infecção pelo HIV^{1,2}. Entretanto, com o advento da terapia antirretroviral (TARV), a história natural da doença foi modificada³.

Atualmente, cerca de 250 milhões de pessoas vivem com o vírus da hepatite B (HBV) em todo o mundo. No Brasil, no ano de 2023, foram notificados 10.091 novos casos de infecção pelo HBV⁴. Por apresentar um modo de transmissão semelhante ao do HIV, alguns pacientes adquirem coinfeção por esses dois agentes. Segundo dados mundiais, entre 7- 8% das pessoas diagnosticadas com HIV são coinfectadas com HBV^{5,6}. Essa prevalência pode variar, a depender da população avaliada. Em um estudo realizado no estado do Ceará, entretanto, a prevalência da coinfeção foi menor (3,7%)⁷.

A associação HIV/HBV tem um impacto significativo na história natural da infecção crônica pelo HBV, de modo que pode exacerbar a doença hepática, aumentar mortalidade, podendo resultar em aumento da replicação, reativação do HBV e maior cronicidade. Também pode haver risco aumentado de hepatotoxicidade da TARV. A imunodeficiência induzida pelo HIV pode, ainda, ser agravada naqueles com replicação ativa do HBV^{5,8}.

Com a introdução da TARV eficaz, houve diminuição da mortalidade dos pacientes coinfectados. Entretanto, quando comparados aos pacientes monoinfectados com HIV, observam-se ainda morbidade e mortalidade significativamente maiores⁹.

A perda do antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) é a meta terapêutica da infecção pelo HBV, embora nem sempre signifique erradicação viral. A definição de cura funcional é representada pela perda do HBsAg, com ou sem a soroconversão do Anti-HBs, e está associada a uma redução no risco de carcinoma hepatocelular. Essa cura funcional, embora seja um evento pouco frequente em pacientes portadores de HBV crônica monoinfectados, apresenta uma prevalência um pouco maior entre os pacientes coinfectados^{9,10}.

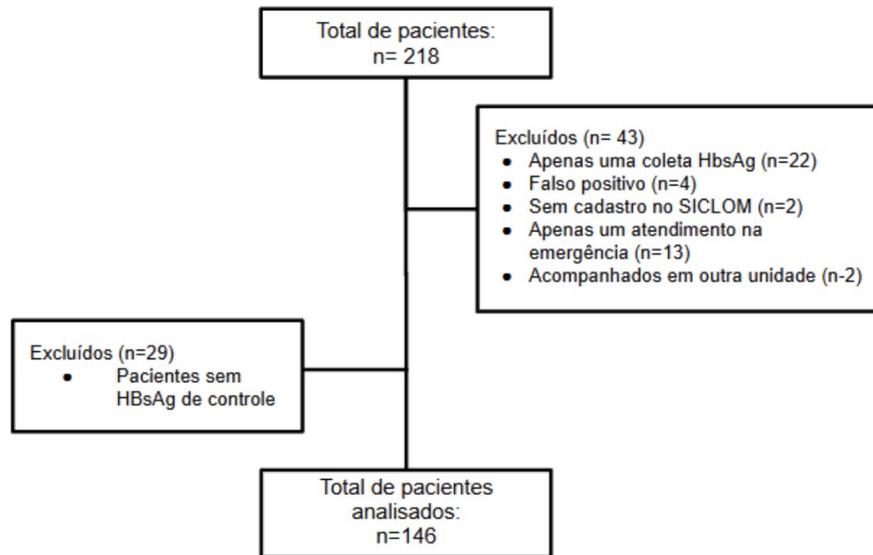
O objetivo do presente estudo é identificar a prevalência de cura funcional nos pacientes com a coinfeção HIV/HBV e os possíveis fatores associados a essa cura.

MÉTODOS

Trata-se de uma coorte retrospectiva conduzida entre julho/2023 a agosto/2024 em dois centros de saúde de Fortaleza, Ceará: um hospital público de referência especializado na assistência em doenças infecciosas (Hospital São José de Doenças Infecciosas) e um serviço de atendimento especializado em HIV/AIDS (NAMI - Núcleo de Atenção Médica Integrada). Todos os dados dos pacientes foram retirados de prontuários físicos e eletrônicos.

A coorte contemplou todos os pacientes coinfectados com HBV-HIV desses centros, adultos, com idade ≥ 18 anos, que fizeram acompanhamento entre 2014-2024, com pelo menos duas consultas num intervalo de seis meses. Os pacientes foram considerados portadores do HBV crônico apenas se fossem HBsAG positivos por mais de 6 meses. Foi considerada cura funcional a perda sustentada de HBsAg. A supressão do HBV-DNA foi definida como a indetecção de seus níveis séricos. Foram excluídos do estudo os casos de hepatite B aguda, pacientes com somente um atendimento e pacientes sem dados laboratoriais disponíveis (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma de seleção da amostra de pacientes com coinfeção HIV/HBV acompanhados no HSJ* e NAMI** (2014-2024).



*Hospital São José de Doenças Infecciosas, ** Núcleo de atenção médica integrada.

Foi utilizado o programa SPSS 16.0 para análise dos dados. Os pacientes foram classificados em dois grupos: com e sem cura funcional. Foram calculadas medidas de frequência e tendência central. Para a comparação entre os dois grupos, foi realizado teste de qui-quadrado para variáveis categóricas e teste t de *student* ou Mann-Whitney para as variáveis numéricas, dependendo do teste de Kolmogorov-Smirnov. Considerou-se significativo um valor de $p < 0,05$. O estudo foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética das instituições (nº 6.113.810).

RESULTADOS

Foram avaliados 218 pacientes, sendo excluídos 43 deles: 22 por apresentarem apenas uma coleta de HBsAg isolado e sem acompanhamento; 4 foram considerados falso positivos; 2 não possuíam cadastro no sistema de controle logístico de medicamentos (SICLOM); 13 tinham apenas um atendimento na emergência e 2 eram acompanhados em outra unidade (Figura 1).

Dos 175 pacientes restantes, em 146 foi possível ter acesso ao HBsAg de controle, nos quais, em 23 pacientes (15,75%), observou-se a negatificação do antígeno de superfície. Desses, 17 soroconverteram o Anti-HBs.

Entre os participantes, 91 eram homens (62%), 57 (39%) tinham pelo menos 1º ou 2º grau completos, 79 solteiros (54%), 50 homossexuais (34%) e 130 estavam em tratamento com tenofovir (89%). A análise univariada das variáveis epidemiológicas não mostrou diferença estatisticamente significante entre os dois grupos estudados (Tabela 1).

Na análise das variáveis clínico-laboratoriais, ambos os grupos apresentavam uma média de CD4 inicial acima de 300 células/dL e cargas virais do HIV um pouco maior que 3 log, sugerindo não haver diferença significativa na situação da infecção

pelo HIV no início do acompanhamento. Ao longo do acompanhamento, ambos os grupos mostraram uma melhora semelhante na recuperação imune (aumento dos níveis de CD4) e no controle virológico do HIV (redução da carga viral do HIV). A não indetecção de carga viral HBV e a positividade do antígeno HBeAg foi mais prevalente no grupo sem cura funcional ($p = 0,01$ e $p = 0,001$ respectivamente). Mais de 90% dos pacientes, em ambos os grupos, fizeram uso de tenofovir, não havendo também diferença no tempo de tratamento do HBV. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes na análise das demais variáveis clínico-epidemiológicas analisadas (Tabela 1).

O exame de imagem mais solicitado foi a ultrassonografia abdominal, realizada em 111 pacientes (63,4%), com 17% já apresentando sinais de hepatopatia crônica ao exame. Apenas 19 pacientes (13%) realizaram elastografia hepática. Ausência de fibrose (F0) foi identificada em 10 (52,6%) dos pacientes.

Durante o período de coleta de dados, foram detectados 9 pacientes sem tratamento para HBV. Desses pacientes, 2 estavam em perda de seguimento, 1 foi transferido para outra cidade, 4 receberam esquemas sem droga com ação contra HBV. Houve um óbito por recidiva de leishmaniose visceral. Por fim, um paciente não iniciou terapia contra HBV, pois estava com HBV-DNA indetectável.

Tabela 1 - Análise comparativa das variáveis epidemiológicas e clínico-laboratoriais de pacientes coinfectados com HIV/HBV com e sem cura funcional (Julho/2023-Agosto/2024).

Variável		HBsAg negativo	HBsAg positivo	<i>p</i>
Variáveis epidemiológicas				
Sexo	Masculino	17 (73,9%)	74 (60,2%)	0,21
	Feminino	6 (26,1%)	49 (39,8%)	
Idade média (em anos)		49,3 (+/- 11,6)	51,3 (+/-10,3)	0,40
Escolaridade	Analfabeto	2 (8,7%)	4 (3,2%)	0,58
	1º completo ou incompleto	4 (17,4%)	25 (20,3%)	
	2º completo ou incompleto	8 (34,8%)	20 (12,3%)	
	Nível superior completo ou incompleto	0	8 (6,5%)	
Estado civil	Casado(a)/união estável	6 (26%)	27 (21,9%)	0,72
	Solteiro(a)	13 (56,5%)	66 (53,7%)	
	Viúvo(a)	2 (8,7%)	2 (1,6%)	
Orientação sexual	Homossexual	7 (30,4%)	43 (34,9%)	0,60
	Heterossexual	7 (30,4%)	31 (25,2%)	
	Bissexual	2 (8,7%)	9 (7,3%)	
Uso de drogas ilícitas		8 (34,8%)	37 (30%)	0,74
Uso de álcool		4 (17,4%)	26 (21,1%)	0,78
Tabagismo		3 (13%)	16 (13%)	1,0
Portador de HCV		1 (4,3%)	2 (1,6%)	0,40
Variáveis clínico-laboratoriais				
Tempo médio de diagnóstico do HBV (em anos)		9,8 (+/-2,9)	12 (+/-6)	0,20
Tempo médio de Tratamento HBV (em anos)		7,3 (+/-2,6)	8,2 (+/-5,3)	0,77
Carga viral HIV inicial (em log)		3,5 (+/-1,9)	3,3 (+/-1,8)	0,54
CD4 inicial (em céls/dL)		389,9 (+/-344)	301,7 (+/-236)	0,47
Carga viral HIV antes do diagnóstico de HBV (em log)		2,88 (+/-2,1)	2,7 (+/-2)	0,58
CD4 antes do diagnóstico de HBV (em céls/dL)		389,6 (+/-317)	341,3 (+/-267,5)	0,68
Última carga viral HIV (em log)		0,6 (+/-0,3)	0,7 (+/-0,12)	0,23
Último CD4 (em céls/dL)		582,9 (+/-75)	525,5 (+/-27,8)	0,44
Carga viral HBV inicial (em log)		2,67 (+/-1,5)	3,1 (+/-2,8)	0,75
TGO antes do tratamento para HBV (em U/L)		60 (+/-10,3)	54 (+/-6,7)	0,56

TGP antes do tratamento para HBV (em U/L)		98,3 (+/-20,2)	57 (+/-6)	0,30
Albumina antes do tratamento para HBV (em g/dL)		3,9 (+/-0,66)	3,8 (+/-0,76)	0,90
INR antes do tratamento para HBV		1,0 (+/-0,06)	1,1 (+/-0,42)	0,51
Plaquetas antes do tratamento para HBV (U/mL)		205.000 (+/-72.466)	185.000 (+/-64.757)	0,32
Tratamento para HBV		21 (91,3%)	116 (94,3%)	0,63
	TDF	20 (95,2%)	103 (88,9%)	0,69
	Entecavir	1 (4,8%)	6 (5,1%)	0,70
	TAF	0	7 (6,0%)	0,30
Presença de fibrose na elastografia hepática		1 (4,3%)	7 (5,7%)	0,70
	Grau de fibrose			
	F1	0	2 (28,5%)	
	F2	0	1 (14,5%)	
	F3	1 (100%)	2 (28,5%)	0,86
	F4	0	2 (28,5%)	
FIB4	≤0,7	1 (4,3%)	4 (3,2%)	
	>0,7	22 (95,7%)	119 (96,8%)	0,58
Cirrose		1 (4,3%)	13 (10,5%)	1,0
	CHILD-PUGH 1	1 (100%)	10 (76,9%)	
	CHILD-PUGH 2	0	3 (23,1%)	0,78
Supressão Carga viral HBV		14 (60,9%)	57 (46,3%)	0,01
HBeAg positivo		1 (4,3%)	52 (42,2%)	0,001
Total		23 (15,8%)	123 (84,2%)	

DISCUSSÃO

Segundo dados brasileiros de 2024, cerca de 5% dos casos de infecção pelo HBV são coinfectados com HIV⁴. A supressão prolongada do HBsAg, chamada de cura funcional, é um dos desfechos ideais para o tratamento do HBV, bem como a indetecção dos níveis de HBV-DNA¹¹.

Dos 146 pacientes analisados, 15,8% alcançaram cura funcional, taxa elevada comparada a outras coortes. Chihota *et al.*, em um estudo de coorte realizado na Zâmbia, evidenciou uma taxa de cura funcional de 10,2% em dois anos após início de TARV contendo tenofovir⁹. Dois outros estudos de coorte, conduzidos na China, evidenciaram resultados semelhantes, com uma incidência de cura funcional entre 8,1% - 11,3%^{12,13}. Em um outro estudo de coorte, conduzido na Alemanha, entretanto, foi observada uma taxa mais elevada de *clearance* sorológica do HBsAg (18%). Nesse estudo, o tempo médio de acompanhamento dos pacientes em tratamento com tenofovir foi de 11 anos. Os autores concluem que o tempo prolongado de uso de terapia com tenofovir pode ser um fator associado a essa elevada taxa de cura funcional¹⁴.

Vários são os fatores possivelmente associados à ocorrência da cura funcional do HBV em pacientes coinfectados HIV/HBV citados na literatura: níveis basais iniciais menores de carga viral para o HBV, idade média mais alta, maior aumento nos níveis de linfócitos CD4 após início da TARV, níveis de linfócitos CD4 basal pré-tratamento muito baixos, presença do HBV genótipo B, tempo maior de uso de TARV contendo tenofovir^{10,12-14}.

No presente estudo, não houve diferença na análise comparativa entre os dois grupos quando avaliados vários desses fatores, tais como idade média, níveis de linfócitos CD4 e carga viral para o HIV (tanto antes do início do tratamento, quanto o último exame realizado). Da mesma forma, não foi observada diferença estatística significativa quando comparados os percentuais de pacientes que foram tratados para

hepatite B adequadamente ($p = 0,63$). Ademais, observou-se um percentual elevado de uso de tenofovir e um tempo médio de tratamento para HBV semelhante em ambos os grupos, possivelmente pelo tenofovir ser a droga de escolha para o tratamento do HBV.

Na análise univariada, a perda sustentada de HBsAg foi associada à manutenção de supressão da carga viral do HBV ($p = 0,01$). Segundo dados da literatura, o controle virológico do HBV com a supressão da carga viral reduz o risco de ocorrência de complicações, tais como o hepatocarcinoma, elevação das transaminases hepáticas e a cirrose^{15,16}. Desta forma, manter a carga viral HBV indetectável é uma meta importante no tratamento de pacientes coinfectados. Além disso, a não supressão da carga viral HBV está relacionada a uma menor chance de alcançar a cura funcional. A não supressão viral do HBV estaria relacionada à progressão de doença hepática, muitas vezes associada a níveis aumentados de ALT, e associada a uma negatificação do HBsAg menos provável^{17,18}.

Neste estudo, pacientes com HBeAg positivo foram menos propensos à cura funcional ($p = 0,001$). Jain *et al*, em uma coorte multicêntrica americana, onde foram acompanhados 571 pacientes por infecção crônica por HBV durante 88 meses, observaram que, aqueles coinfectados HIV/HBV que negativaram o HBsAg mais frequentemente, apresentavam HBeAg negativo no início do estudo. Nos indivíduos coinfectados que apresentavam HBeAg positivos inicialmente, a incidência de cura funcional era menor. Na população monoinfectada com HBV e, portanto, HIV negativa, esse fator não foi estatisticamente relevante. E esse resultado sugere que a negatividade do HBeAg, ou seja, bom controle viral, esteja associada com uma maior chance de cura funcional^{19,20}.

Durante o estudo, foi detectado que nove pacientes não estavam realizando o tratamento adequado contra HBV. Em três casos, houve perda de seguimento (dois por abandono e outro por transferência), ficando impossível a identificação de início de tratamento em momento posterior. Outro paciente findou por evoluir para óbito por leishmaniose visceral. Entretanto, nos demais casos, não foi possível identificar condição que justificasse o não início do tratamento adequado para HBV. Esse achado aponta para a necessidade de realização de treinamentos mais frequentes no manejo adequado do paciente com a coinfeção HIV/HBV com os profissionais atuantes na assistência desses indivíduos.

Chamou a atenção o fato de um número muito pequeno de pacientes ter tido acesso ao exame de avaliação de fibrose hepática (13%). A elastografia hepática é uma excelente modalidade não invasiva para prever fibrose hepática em pacientes com hepatite B crônica²¹. A indicação para realização desse exame seria para pacientes acima de 30 anos e um valor de FIB-4 maior que 0,7¹¹. Nesta coorte, dos 146 pacientes, 139 tinham FIB-4 maior que 0,7 e idade acima de 30 anos, indicando a necessidade da realização do exame para melhor avaliar o grau de progressão da doença.

CONCLUSÃO

Este estudo apresentou algumas limitações. Por tratar-se de estudo retrospectivo, com coleta de dados de fontes secundárias, houve dificuldade na obtenção de alguns dados. Ademais, não foi possível avaliar com precisão a adesão dos pacientes ao tratamento. Além disso, parte da amostra foi excluída por falta de dados laboratoriais.

Em conclusão, esses achados sugerem que o tratamento adequado do HBV e a ausência da positividade do HBeAg possivelmente estão associados a uma maior chance de cura funcional do HBV em pacientes coinfectados. Aponta também para a necessidade de pesquisas com amostras maiores e deixa o alerta em relação à necessidade de treinamento contínuo dos profissionais à frente da assistência desses pacientes, especialmente no que concerne ao uso de TARV, sempre garantindo a manutenção de um agente ativo contra HBV no esquema. Vale ressaltar a importância de realização de medidas para tornar mais acessíveis os exames necessários para o acompanhamento adequado desses pacientes, incluindo a elastografia hepática.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR). Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Boletim Epidemiológico, HIV e AIDS 2024. Brasília, DF, n. esp., p. 1-82, dez. 2024. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2024/boletim_hiv_aids_2024e.pdf/view.
2. Pereira AC, Sales WB, Oliveira ASC, Pereira LEA, França JGM. Percepção de enfermeiros frente ao HIV/AIDS: uma revisão integrativa. *Cadernos ESP*. 2023 Ago;17(1):e841. DOI: <https://doi.org/10.54620/cadesp.v17i1.841>.
3. Cock KMD, Jaffe HW, Curran JW. Reflections on 40 Years of AIDS. *Emerg Infect Dis*. 2021 Jun;27(6):1553–1560. DOI: 10.3201/eid2706.210284.
4. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Hepatites Virais: 2024. Boletim Epidemiológico, Brasília, DF, n. esp., p. 1-84, jul. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2024/boletim-epidemiologico-hepatites-virais-2024/view>.
5. Platt L, French CE, McGowan CR, Sabin K, Gower E, Trickey A, et al. Prevalence and burden of HBV co-infection among people living with HIV: A global systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2020 Mar;27(3):294-315. DOI: 10.1111/jvh.13217.
6. Audsley J, Anchalee A, Littlejohn M, Bowden S, Matthews GV, Fairley CK, et al. Long-Term TDF-Inclusive ART and Progressive Rates of HBsAg Loss in HIV-HBV Coinfection —Lessons for Functional HBV Cure? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020 Aug;84(5):527-533. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002386.
7. Távora LGF, Hyppolito EB, Cruz JNM, Portela NMB, Pereira SM, Veras CM. Hepatitis b, c and HIV co-infections seroprevalence in a northeast brazilian center. *Arq. Gastroenterol*. 2013. 50(4). DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-28032013000400007>.
8. Bollinger RC, Thio CL, Sulkowski MS, McKenzie-White J, Thomas DL, Flexner C. Addressing the global burden of hepatitis B virus while developing long-acting injectables for the prevention and treatment of HIV. *The Lancet HIV*. 2020 Jun;7(6):e443–8. DOI: 10.1016/S2352-3018(19)30342-X.
9. Chihota BV, Wandeler G, Chilengi R, Mulenga L, Chung RT, Bhattacharya D, et al. High Rates of Hepatitis B Virus (HBV) Functional Cure Among Human Immunodeficiency Virus-HBV Coinfected Patients on Antiretroviral Therapy in Zambia. *J Infect Dis*. 2020 Jan;221(2):218-222. DOI: 10.1093/infdis/jiz450.

10. Boyd A, Lorenza, Lacombe K. Functional Cure of Hepatitis B Virus Infection in Individuals With HIV-Coinfection: A Literature Review. *Viruses*. 2021 Jul;13(7):1341. DOI: 10.3390/v13071341.
11. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Hepatite B e Coinfecções, Brasília, DF, p. 1-144, 2023. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeuticas_hepbdigital.pdf.
12. He Y, Lin W, Li H, Gu F, Zhong H, Lan Y, et al. Incidence and factors associated with hepatitis B surface antigen seroclearance in patients co-infected with HBV/HIV during antiretroviral therapy in Guangdong, China. *Chin Med J (Engl)*. 2023 Nov;136(22):2686-2693. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002886.
13. Xia H, Gao L, Hu Y, Huang X, Wu H, Ma P. High rates of hepatitis B virus (HBV) functional cure among HIV/HBV coinfecting Chinese adults on antiretroviral therapy. *Chin Med J (Engl)*. 2022 Nov; 135(22):2744–2746. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002501.
14. Kathrin van Bremen, Hoffmann C, Mauss S, Lutz T, Ingiliz P, Spinner CD, et al. Obstacles to HBV functional cure: Late presentation in HIV and its impact on HBV seroconversion in HIV/HBV coinfection. *Liver Int*. 2020 Oct;40(12):2978-2981. DOI: 10.1111/liv.14684.
15. Kim HN, Newcomb CW, Carbonari DM, Roy JA, Torgersen J, Althoff KN, et al. Risk of HCC with hepatitis B viremia among HIV/HBV-Coinfected Persons in North America. *Hepatology*. 2021 Sep;74(3):1190-1202. DOI: 10.1002/hep.31839.
16. Lo Re V 3rd, Newcomb CW, Carbonari DM, Roy JA, Althoff KN, Kitahata MM, et al. Determinants of liver complications among HIV/hepatitis B virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019 Sep;82(1):71–80. Epub 2019/05/21. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002094.
17. Vinikoor MJ, Hamusonde K, Muula G, Asombang M, Riebensahm C, Chitundu H, et al. Long-term Hepatitis B and Liver Outcomes Among Adults Taking Tenofovir-Containing Antiretroviral Therapy for HBV/HIV Coinfection in Zambia. *Clin Infect Dis*. 2024 Jun;78(6):1583-1590. DOI: 10.1093/cid/ciad654.
18. Hofmann E, Surial B, Boillat-Blanco N, Günthard HF, Stöckle M, Bernasconi E, et al. Swiss HIV Cohort Study. Hepatitis B Virus (HBV) Replication During Tenofovir Therapy Is Frequent in Human Immunodeficiency Virus/HBV Coinfection. *Clin Infect Dis*. 2023 Feb;76(4):730-733. DOI: 10.1093/cid/ciac823.
19. Jain MK, Vigil KJ, Parisot P, Go G, Vu T, Li X, et al. Incidence and predictors of Hepatitis B Surface Antigen Clearance in HIV Patients: A Retrospective Multisite Study. *Open Forum Infect Dis*. 2021 July;8(7):ofab116. DOI: 10.1093/ofid/ofab116.
20. Yeo YH, Ho HJ, Yang HI, Tseng TC, Hosaka T, Trinh HN, et al. Factors Associated With Rates of HBsAg Seroclearance in Adults With Chronic HBV Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2019 Feb;156(3):635-646.e9. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.10.027.
21. Wei H, Jiang HY, Li M, Zhang T, Song B. Two-dimensional shear wave elastography for significant liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2020 Mar;124:108839. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.108839.