Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO XII

Capítulo 36

COINFECÇÃO HIV/HBV: BIOMARCADORES PROGNÓSTICOS NA EVOLUÇÃO DA DOENÇA HEPÁTICA







MONIZE LAUREN IGNACIO RAMOS[1]
ISABEL MONTAGNER PINTO RICARDO[1]
KAREN FERREIRA GOMES[1]
GIOVANA MEIRELES AUN BARBOSA[1]
GABRIELA DO AMARAL GURGEL CRUZ[1]
TAIS PINHEIRO[1]
FLAVIA FRUGOLI RAMOS[1]
MARCELO NEUBAUER DE PAULA[2]

1. Discente – Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Campinas.
2. Docente – Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Palavras-chave: *HIV; Hepatite B; Biomarcadores.*

DOI 10.59290/8305158680

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A coinfecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e pelo vírus da hepatite B (HBV) constitui uma condição de importante relevância clínica, associada à maior morbidade e mortalidade relacionadas à doença hepática quando comparada às infecções isoladas. Estima-se que entre 5% e 20% das pessoas vivendo com HIV apresentem também infecção crônica pelo HBV, o que pode ser favorecido pelo compartilhamento das principais vias de transmissão desses vírus. A interação entre HIV e HBV pode acelerar a evolução da doença hepática, favorecendo a persistência viral, a progressão da fibrose e o desenvolvimento de complicações hepáticas (RUTA *et al.*, 2023).

A imunossupressão associada ao HIV pode comprometer o controle imunológico da infecção pelo HBV, favorecendo sua persistência e maior atividade viral. Paralelamente, a ativação imunológica e a inflamação crônica podem contribuir para a manutenção da lesão hepática e progressão da fibrose, mesmo em indivíduos submetidos à terapia antirretroviral. Nesse contexto, fatores relacionados à resposta imune, como a contagem de linfócitos T CD4+, apresentam importância na evolução da doença hepática. Em indivíduos com HIV/HBV submetidos à terapia antirretroviral supressiva, menor nadir de CD4+ esteve associado à progressão da fibrose hepática, reforçando a relação entre imunossupressão e comprometimento hepático (SINGH *et al.*, 2024).

A progressão da doença hepática pode culminar em fibrose avançada, cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC). Na coinfecção HIV/HBV, a persistência viral, a inflamação crônica, a imunossupressão e as alterações da resposta imune atuam conjuntamente na progressão da lesão hepática e na carcinogênese. Além disso, o HBV possui mecanismos de carcinogênese direta, permitindo o desenvolvimento de CHC mesmo na ausência de cirrose. Em indivíduos coinfectados, o CHC pode ocorrer em idades mais jovens e estar associado a doença hepática mais avançada, reforçando a necessidade de identificar aqueles com maior risco de evolução e estabelecer estratégias adequadas de vigilância (WAN *et al.*, 2022).

Embora a terapia antirretroviral com atividade contra o HBV contribua para a redução da replicação viral e da progressão da doença, ela não representa necessariamente a eliminação do vírus. O DNA circular covalentemente fechado (cccDNA) pode permanecer nos hepatócitos como reservatório viral e servir como molde para a transcrição de componentes virais, contribuindo para a persistência da infecção (GIRAUD; TESTONI, 2025). Além disso, a coinfecção pode interferir na resposta imunológica e na interpretação dos marcadores sorológicos utilizados no acompanhamento da hepatite B.

Nesse contexto, marcadores como HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc e HBV-DNA, associados a índices de fibrose, como APRI e FIB-4, podem fornecer informações sobre atividade viral e comprometimento hepático, enquanto marcadores emergentes, como HBcrAg, HBV-RNA, cccDNA e microRNAs, vêm sendo investigados para ampliar a caracterização da persistência viral e do risco de progressão (OSASONA *et al.*, 2021; HAWKINS *et al.*, 2022; RUTA *et al.*, 2023; YANG *et al.*, 2023).

Dessa forma, a análise integrada de biomarcadores que refletem diferentes etapas da evolução da doença pode contribuir para uma avaliação prognóstica mais abrangente. Além dos marcadores virológicos e dos índices de fibrose, marcadores inflamatórios e imunológicos,

como HMGB1 e CD4+, e abordagens moleculares e proteômicas vêm sendo investigados como potenciais ferramentas para aprimorar a estratificação prognóstica na coinfecção HIV/HBV (SINGH *et al.,* 2024; KE *et al.*, 2023).

O objetivo deste capítulo é avaliar o papel de biomarcadores na coinfecção HIV/HBV, com ênfase em sua utilização na avaliação da atividade e persistência viral, do comprometimento hepático, da fibrose e do risco de progressão para doença hepática avançada e CHC.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada por meio de pesquisa na base de dados PubMed. A estratégia de busca utilizou os termos "HIV/HBV *coinfection*" e "*biomarkers*", combinados por operadores booleanos. Foram identificados 21 artigos, posteriormente avaliados quanto à sua pertinência ao tema e ao objetivo proposto. Foram incluídos estudos publicados em inglês ou português, entre 2021 e 2026, disponíveis na íntegra e que abordassem a relação entre coinfecção HIV/HBV, biomarcadores, progressão da doença hepática e/ou desenvolvimento de CHC. Foram excluídos artigos duplicados, disponíveis apenas em resumo ou que não apresentassem relação direta com o tema.

Após a aplicação dos critérios de seleção, 17 estudos foram incluídos e submetidos à leitura integral. Os dados foram organizados e analisados de forma descritiva, considerando os principais biomarcadores investigados e suas associações com atividade e persistência viral, lesão hepática, fibrose, alterações inflamatórias e imunológicas e risco de progressão da doença hepática e desenvolvimento de CHC.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mecanismos da progressão da doença hepática e do carcinoma hepatocelular na coinfecção HIV/HBV

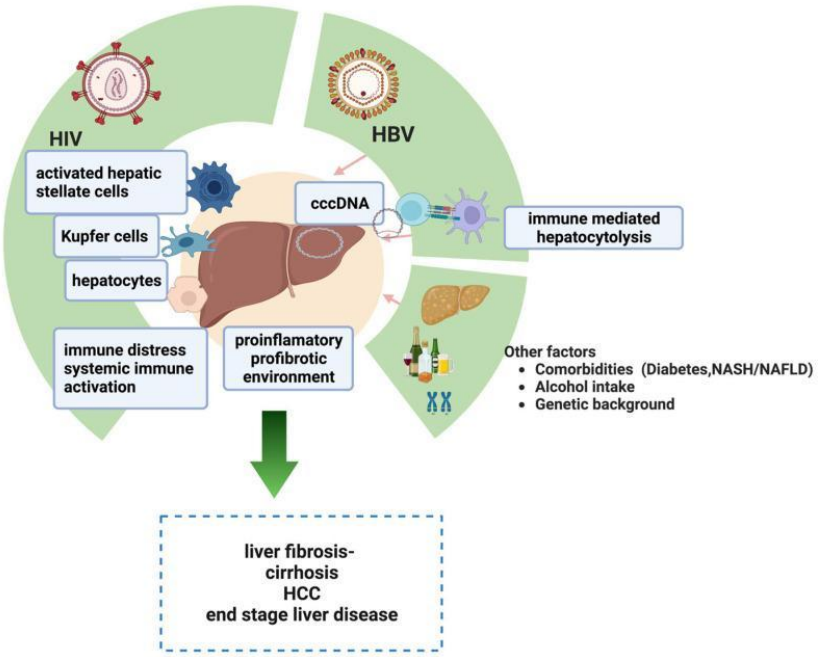
Os estudos analisados indicam que a evolução da doença hepática na coinfecção HIV/HBV resulta da interação entre fatores virais, imunológicos, inflamatórios e metabólicos. A imunossupressão relacionada ao HIV pode comprometer o controle da infecção pelo HBV, favorecendo sua persistência e atividade viral, enquanto alterações inflamatórias, imunológicas e metabólicas podem intensificar a lesão hepatocelular e a fibrogênese. Mesmo com terapia antirretroviral eficaz, a persistência da ativação inflamatória e imunológica pode contribuir para a progressão da fibrose, **Figura 36.1** (RUTA *et al.*, 2023; PATEL; SEBATIANI, 2025; SINGH *et al.*, 2024).

No desenvolvimento do CHC, a persistência do HBV e a desregulação da resposta imune podem favorecer diferentes mecanismos envolvidos na carcinogênese. Clinicamente, indivíduos coinfectados apresentam maior tendência ao diagnóstico do CHC em idades mais jovens e em estágios mais avançados da doença, características associadas a pior prognóstico e menor sobrevida (WAN *et al.*, 2022).

Papel do HIV

A infecção pelo HIV provoca redução dos linfócitos T CD4+ e alterações persistentes na resposta imunológica. Na coinfecção HIV/HBV, a imunossupressão pode comprometer o controle da replicação do HBV, favorecendo a persistência viral e contribuindo para a progressão da doença hepática. Mesmo com terapia antirretroviral eficaz, os efeitos da imunossupressão acumulada ao longo da infecção podem permanecer relevantes para a evolução hepática (RUTA *et al.*, 2023; SINGH *et al.*, 2024).

Figura 36.1 Mecanismos envolvidos na lesão hepática na coinfecção HIV/HBV



Legenda: A progressão da doença hepática na coinfecção HIV/HBV resulta da interação entre a replicação viral, alterações imunológicas, lesão e morte dos hepatócitos mediadas pelo sistema imunológico e fatores relacionados ao hospedeiro, favorecendo a fibrose, cirrose e o desenvolvimento do carcinoma hepatocelular. **Fonte:** RUTA *et al.*, 2023.

Em estudo longitudinal com pessoas com HIV/HBV em terapia antirretroviral, a progressão da fibrose esteve associada a níveis elevados de HMGB1 e menor nadir de CD4+. Esses achados sugerem que a intensidade da imunossupressão e a manutenção de processos inflamatórios ao longo da infecção pelo HIV podem influenciar a evolução hepática, mesmo durante o tratamento (SINGH *et al.*, 2024).

Além da imunossupressão, a infecção pelo HIV pode promover alterações na ativação celular e na resposta imunológica, contribuindo para um ambiente favorável à persistência do HBV e à manutenção da inflamação hepática. Proteínas virais, como Tat e Nef, podem participar desses processos por meio da modulação da sinalização celular e da resposta imune, embora sua participação específica na carcinogênese hepática ainda não esteja clinicamente estabelecida (RUTA *et al.*, 2023; WAN *et al.*, 2022).

Assim, o HIV contribui para a evolução hepática principalmente ao comprometer o controle imunológico do HBV e favorecer a manutenção de processos inflamatórios, que podem intensificar a lesão hepática ao longo do tempo.

Papel do HBV

O HBV desempenha papel central na evolução da doença hepática devido à sua capacidade de estabelecer infecção crônica e persistir nos hepatócitos. A resposta imunológica contra as células infectadas contribui para o controle viral, mas também pode provocar lesão hepatocelular persistente. A manutenção desse processo favorece a fibrose e pode culminar em cirrose e CHC. A persistência do vírus está relacionada, entre outros mecanismos, à manutenção do DNA circular covalentemente fechado (cccDNA) nos hepatócitos (RUTA *et al.*, 2023; GIRAUD; TESTONI, 2025; PATEL; SEBASTIANI, 2025).

Além da lesão hepática decorrente da resposta imunológica, a infecção crônica pelo HBV está associada a alterações celulares que podem favorecer a carcinogênese. Dessa forma, o vírus pode contribuir diretamente para o desenvolvimento do CHC, que pode ocorrer mesmo na ausência de cirrose, demonstrando que a carcinogênese relacionada ao HBV não depende exclusivamente da presença de doença hepática avançada (WAN *et al.*, 2022).

Na coinfecção HIV/HBV, a imunossupressão e a desregulação imunológica provocadas pelo HIV podem dificultar o controle da infecção pelo HBV, potencializando os efeitos da persistência viral sobre a evolução hepática. Assim, o HBV contribui tanto para a manutenção da lesão hepática quanto para os processos envolvidos no desenvolvimento do CHC (RUTA *et al.*, 2023; WAN *et al.*, 2022).

Biomarcadores tradicionais e atividade viral

Os biomarcadores tradicionais são fundamentais para o diagnóstico, caracterização da infecção e monitoramento do tratamento do HBV. Entre os principais estão HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc e HBV-DNA. Na coinfecção HIV/HBV, entretanto, a interpretação desses marcadores deve considerar as alterações imunológicas associadas ao HIV, que podem modificar determinados perfis sorológicos e influenciar a dinâmica da infecção pelo HBV (RUTA *et al.*, 2023; OSASONA *et al.*, 2021).

O HBsAg constitui um dos principais marcadores utilizados no diagnóstico e acompanhamento da infecção pelo HBV. A persistência desse marcador está relacionada à manutenção da infecção, enquanto sua negativação após o tratamento representa um importante desfecho terapêutico. Entretanto, a negativação do HBsAg não implica necessariamente a eliminação completa do vírus, destacando a importância de outros marcadores capazes de fornecer informações adicionais sobre a persistência viral (GIRAUD *et al.*, 2025; BEGRÉ *et al.*, 2025). O HBsAg quantitativo (qHBsAg) permite avaliar a concentração de HBsAg circulante. Em pessoas com HIV/HBV tratadas com tenofovir, valores de qHBsAg ≤ 1.000 UI/mL entre indivíduos HBeAg-negativos foram associados a maior probabilidade de perda do HBsAg em até dois anos (BEGRÉ *et al.*, 2025).

O HBeAg está tradicionalmente associado à maior atividade replicativa e infectividade do HBV, enquanto o anti-HBe geralmente está relacionado à soroconversão do HBeAg. Esses marcadores, contudo, não devem ser interpretados isoladamente, sendo necessária sua avaliação em conjunto com o HBV-DNA e outros parâmetros clínicos e laboratoriais. Na população coinfectada, diferenças nos perfis de HBeAg e anti-HBe em comparação com indivíduos monoinfectados sugerem influência do HIV sobre a resposta ao HBV (OSASONA *et al.*, 2021).

O anti-HBc indica contato prévio ou atual com o HBV e auxilia na interpretação dos diferentes perfis sorológicos. Na população vivendo com HIV, a presença isolada desse marcador pode ocorrer em diferentes situações clínicas, sendo necessária sua interpretação em conjunto com HBsAg, anti-HBs, HBV-DNA e o contexto clínico do paciente (OSASONA *et al.*, 2021).

O HBV-DNA é um dos principais marcadores da replicação viral e apresenta papel central na avaliação da atividade da infecção e da resposta ao tratamento. A supressão sustentada do HBV-DNA constitui um dos principais objetivos terapêuticos, mas não permite, isoladamente, determinar a eliminação completa do vírus. Dessa forma, sua avaliação pode ser complementada por marcadores capazes de fornecer

informações adicionais sobre a persistência viral (RUTA *et al.*, 2023; GIRAUD; TESTONI, 2025).

Além das implicações relacionadas à doença hepática, os marcadores de infecção pelo HBV também podem estar associados à evolução do tratamento do HIV. Em um estudo de coorte, indivíduos HBsAg-positivos apresentaram maior risco de retorno da viremia do HIV após alcançar supressão viral, enquanto aqueles com anti-HBc positivo e HBsAg negativo também apresentaram aumento desse risco, embora de forma menos expressiva. Esses achados reforçam a importância do acompanhamento integrado das duas infecções durante a terapia antirretroviral (MALAGNINO *et al.*, 2024).

Novos biomarcadores de persistência viral

As limitações dos marcadores tradicionais, especialmente na identificação da atividade viral residual após a supressão do HBV-DNA ou a negativação do HBsAg, estimularam a investigação de biomarcadores capazes de fornecer informações adicionais sobre a persistência do HBV. Entre os principais marcadores estudados estão o HBcrAg, o HBV-RNA, especialmente o RNA pré-genômico (pgRNA), e o cccDNA, que podem complementar a avaliação da atividade e da persistência viral (GIRAUD; TESTONI, 2025; BEGRÉ *et al.*, 2025).

O HBcrAg fornece informações complementares ao HBV-DNA e pode auxiliar na avaliação da persistência viral, inclusive em situações de baixa carga viral. Seus níveis também foram associados à perda do HBsAg, especialmente em indivíduos HBeAg-negativos. Apesar disso, sua aplicação clínica ainda é limitada pela falta de padronização entre os diferentes ensaios (GIRAUD; TESTONI, 2025; BEGRÉ *et al.*, 2025).

O HBV-RNA, especialmente o pgRNA, tem sido investigado como marcador da atividade transcricional do HBV. Por estar relacionado à atividade do cccDNA, sua detecção pode fornecer informações adicionais sobre a persistência viral mesmo diante de baixos níveis de outros marcadores séricos. Em indivíduos coinfectados com perda do HBsAg, o pgRNA permaneceu detectável em 43,9% dos participantes, indicando que a negativação do HBsAg não exclui a persistência de atividade transcricional do HBV. Além disso, a redução do HBsAg e do HBV-RNA durante o tratamento não ocorreu de forma paralela, sugerindo que a análise conjunta desses marcadores pode fornecer informações complementares sobre a resposta ao tratamento e a persistência viral (GU *et al.*, 2024; HAWKINS *et al.*, 2022).

O cccDNA representa o principal reservatório intra-hepático do HBV e pode permanecer nos hepatócitos mesmo após a supressão do HBV-DNA sérico e a negativação do HBsAg. Sua persistência ajuda a explicar a manutenção do vírus no fígado mesmo diante da redução dos marcadores séricos. Entretanto, por ser um marcador intra-hepático, sua avaliação direta depende da análise de tecido hepático. Nesse contexto, o HBcrAg e o HBV-RNA têm sido investigados como possíveis marcadores indiretos relacionados à atividade do cccDNA (GIRAUD; TESTONI, 2025).

Em conjunto, esses biomarcadores ampliam a avaliação da infecção pelo HBV. O HBcrAg e o HBV-RNA podem auxiliar na identificação de atividade viral residual, enquanto o cccDNA representa a base da persistência intra-hepática do vírus, complementando a avaliação dos marcadores séricos tradicionais (BEGRÉ *et al.*, 2025; GU *et al.*, 2024; GIRAUD; TESTONI, 2025).

Biomarcadores de lesão hepática e fibrose

A avaliação da coinfecção HIV/HBV não deve se limitar à atividade viral, sendo necessário investigar também a repercussão da infecção sobre o tecido hepático. Nesse contexto, aminotransferases, contagem de plaquetas e índices não invasivos de fibrose podem auxiliar na identificação de indivíduos com maior comprometimento hepático.

A alanina aminotransferase (ALT) e a aspartato aminotransferase (AST) são marcadores de lesão hepatocelular e podem auxiliar na avaliação da atividade inflamatória e da resposta ao tratamento. Entretanto, seus valores isolados não permitem estimar adequadamente o grau de fibrose, podendo haver doença hepática significativa mesmo com níveis normais (RUTA *et al.*, 2023; PATEL; SEBASTIANI, 2025).

A contagem de plaquetas contribui para a avaliação indireta da doença hepática e integra diferentes índices de fibrose. O APRI (*AST to Platelet Ratio Index*) relaciona AST e contagem de plaquetas, enquanto o FIB-4 considera idade, AST, ALT e plaquetas para estimar o risco de fibrose (ABDI *et al.*, 2023).

Em estudo com 460 pacientes com coinfecção HIV/HBV, a avaliação do APRI e do FIB-4 em comparação com a elastografia transitória demonstrou utilidade na avaliação da fibrose. Esses achados sugerem que os índices podem ser utilizados na estratificação inicial, especialmente quando métodos mais avançados não estão disponíveis (YANG *et al.*, 2023).

Entretanto, APRI e FIB-4 apresentam limitações e não devem ser interpretados isoladamente. Esses índices podem ter desempenho insuficiente na identificação de determinados graus de fibrose e no acompanhamento de sua progressão. A elastografia transitória pode complementar essa avaliação, especialmente na investigação de fibrose avançada (PATEL; SEBASTIANI, 2025).

Biomarcadores inflamatórios e imunológicos

A progressão da doença hepática na coinfecção HIV/HBV também pode estar relacionada à inflamação persistente e às alterações imunológicas. Nesse contexto, biomarcadores relacionados ao dano celular e ao estado imunológico podem complementar a avaliação da evolução hepática.

O HMGB1 (*high mobility group box 1*) é uma proteína associada ao dano celular e à resposta inflamatória e imunológica. Níveis elevados de HMGB1 estiveram associados à progressão da doença hepática em indivíduos com HIV/HBV sob terapia antirretroviral eficaz, sugerindo que mecanismos relacionados à inflamação e à ativação imunológica podem permanecer envolvidos na progressão da fibrose mesmo diante do controle virológico (SINGH *et al.*, 2024).

O menor nadir de linfócitos T CD4+ também foi associado à progressão da doença hepática em indivíduos com HIV/HBV. Esse achado sugere que a intensidade da imunossupressão acumulada ao longo da infecção pelo HIV pode contribuir para a evolução hepática (SINGH *et al.*, 2024).

Assim, o HMGB1 e o nadir de CD4+ podem complementar a avaliação prognóstica, embora ainda não apresentem aplicação clínica consolidada para o acompanhamento rotineiro.

Biomarcadores proteômicos emergentes

A análise proteômica permite identificar alterações na expressão de proteínas associadas à progressão da doença hepática. Na coinfecção HIV/HBV, essa abordagem tem sido investigada na identificação de marcadores relacionados à fibrose, cirrose e CHC.

No contexto da fibrose hepática, em um estudo foram identificadas 97 proteínas diferencialmente expressas entre indivíduos com diferentes graus de comprometimento hepático. As alterações observadas estavam relacionadas principalmente à resposta imune humoral, ao sistema complemento e às vias de complemento e coagulação. A partir desses achados, foi desenvolvido um modelo composto pelas proteínas IGHV3-20, IGHV1-24 e CSF1R, demonstrando o potencial da análise proteômica para diferenciar indivíduos com diferentes graus de fibrose (YUAN *et al.*, 2023).

Em relação à cirrose, em um outro estudo foram identificadas 111 proteínas diferencialmente expressas entre indivíduos com e sem cirrose. As alterações observadas estavam relacionadas principalmente à resposta imunológica, ao sistema complemento e à coagulação. Entre os marcadores avaliados, a L-selectina (CD62L) apresentou níveis elevados nos pacientes com cirrose, com confirmação desse achado em uma coorte independente. Nesse grupo, apresentou sensibilidade de 75,6% e especificidade de 84,4% para a identificação de cirrose (YANG *et al.*, 2025).

A proteômica também tem sido investigada na identificação de biomarcadores associados ao desenvolvimento de CHC. Em indivíduos coinfectados por HIV/HBV, uma análise de 653 proteínas identificou 124 diferencialmente expressas entre participantes com e sem CHC. Dentre elas, 11 foram selecionadas para um modelo de predição, e a combinação de GAPR1 e IGHV1-69D apresentou o melhor desempenho, com AUC de 0,96 no grupo de treinamento e 0,89 no grupo de teste, além de sensibilidade de 76,9% e especificidade de 92%. Esses achados demonstram o potencial da proteômica na identificação de indivíduos com maior risco de CHC, embora sejam necessários estudos maiores para validação desses marcadores (KE *et al.*, 2023).

Em conjunto, os achados demonstram o potencial da proteômica na identificação de alterações associadas à fibrose, cirrose e CHC. Entretanto, esses marcadores ainda requerem validação em populações maiores e diversificadas antes da aplicação clínica.

MicroRNAs como biomarcadores moleculares

Os microRNAs (miRNAs) são pequenas moléculas de RNA não codificante que regulam a expressão gênica principalmente em nível pós-transcricional. Por participarem de processos como resposta imunológica, inflamação, proliferação e apoptose, têm sido investigados como potenciais biomarcadores em infecções virais e doenças hepáticas (HUSSEN *et al.*, 2023).

Na infecção pelo HIV e nas coinfecções com HBV ou HCV, alterações nos perfis de expressão dos miRNAs podem refletir a interação entre os vírus e as células do hospedeiro. Essas moléculas estão envolvidas na regulação da replicação viral, da resposta imune e de processos inflamatórios, e diferentes padrões de expressão têm sido associados às características e à evolução das infecções. Nesse contexto, os miRNAs apresentam potencial para contribuir tanto na identificação de alterações relacionadas à infecção quanto na avaliação de sua progressão (HUSSEN *et al.*, 2023; ABDI *et al.*, 2023).

A relevância dos miRNAs também está relacionada à sua participação em processos celulares envolvidos na progressão da doença hepática, incluindo inflamação, fibrose, proliferação celular e apoptose. Essas características fazem com que sejam considerados potenciais biomarcadores para diferentes etapas da evolução da

doença. Entretanto, apesar do potencial apresentado, os miRNAs ainda apresentam limitações para aplicação clínica, sendo necessários mais estudos para validar seu uso e sua aplicação (HUSSEN *et al.*, 2023).

Integração dos biomarcadores na estratificação prognóstica

A análise dos estudos demonstra que a progressão da doença hepática na coinfecção HIV/HBV envolve diferentes mecanismos e, consequentemente, não pode ser adequadamente representada por um único biomarcador. Os marcadores avaliados fornecem informações sobre diferentes aspectos da evolução da doença, incluindo atividade e persistência viral, lesão hepatocelular, fibrose, inflamação, alterações imunológicas e desenvolvimento do CHC.

Os biomarcadores virológicos tradicionais, como HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc e HBV-DNA, permanecem essenciais para caracterizar a infecção e acompanhar sua atividade. Entretanto, a supressão do HBV-DNA ou a negativação do HBsAg não permitem, isoladamente, determinar a eliminação completa do vírus. Nesse contexto, qHBsAg, HBcrAg e HBV-RNA/pgRNA podem fornecer informações adicionais sobre a persistência e a atividade viral residual, enquanto o cccDNA está relacionado à persistência do HBV no fígado (GIRAUD; TESTONI, 2025; BEGRÉ *et al.*, 2025; GU *et al.*, 2024).

Na avaliação da repercussão hepática, ALT e AST fornecem informações sobre lesão hepatocelular, enquanto plaquetas, APRI e FIB-4 podem auxiliar na estratificação não invasiva da fibrose. Entretanto, esses parâmetros apresentam limitações e devem ser interpretados em conjunto com outros dados clínicos e, quando disponível, com métodos de imagem, como a elastografia transitória (PATEL; SEBASTIANI, 2025; YANG *et al.*, 2023).

Os marcadores imunológicos e inflamatórios acrescentam informações sobre a resposta do hospedeiro. O HMGB1 e o nadir de CD4+ estiveram associados à progressão da doença hepática, indicando que alterações inflamatórias e o grau de imunossupressão podem permanecer relacionados à evolução hepática mesmo durante o tratamento antirretroviral (SINGH *et al.*, 2024).

Por sua vez, os biomarcadores proteômicos e os miRNAs representam abordagens emergentes, com potencial para identificar alterações associadas à fibrose, cirrose, CHC e à progressão da doença hepática. Apesar dos resultados promissores, ainda são necessários estudos adicionais para validar esses biomarcadores e estabelecer sua aplicabilidade no acompanhamento e prognóstico da coinfecção HIV/HBV (HUSSEN *et al.*, 2023).

Dessa forma, a estratificação prognóstica da coinfecção HIV/HBV deve considerar a avaliação conjunta de diferentes biomarcadores. A combinação de marcadores de atividade e persistência viral com indicadores de lesão hepática, fibrose, inflamação, alterações imunológicas e marcadores moleculares permite uma avaliação mais abrangente da evolução da doença.

CONCLUSÃO

A análise dos estudos demonstrou que a coinfecção HIV/HBV apresenta uma evolução hepática complexa, influenciada pela persistência viral, imunossupressão e resposta inflamatória, o que limita a avaliação prognóstica por meio de um único marcador. Os biomarcadores atualmente disponíveis contribuem para diferentes aspectos do acompanhamento, desde a atividade viral e o comprometimento hepático até a identificação de indivíduos com maior risco de progressão da doença.

Os achados também evidenciaram avanços na investigação de marcadores capazes de complementar a avaliação convencional, especialmente aqueles relacionados à persistência viral e às alterações inflamatórias, imunológicas, proteômicas e moleculares. Entretanto, apesar do potencial prognóstico demonstrado por algumas dessas ferramentas, sua incorporação à prática clínica ainda é limitada pela necessidade de maior padronização, validação e disponibilidade.

Dessa forma, a avaliação prognóstica da coinfecção HIV/HBV deve ser compreendida de maneira integrada, considerando a evolução virológica e o grau de comprometimento hepático em conjunto com as características clínicas e imunológicas do paciente. A combinação dessas informações pode favorecer uma estratificação de risco mais adequada e contribuir para o acompanhamento individualizado, enquanto a validação de novos biomarcadores poderá ampliar as possibilidades de monitoramento e identificação precoce de pacientes com maior risco de doença hepática avançada e CHC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDI, M. *et al.* Biomarkers for assessment of human immunodeficiency virus and its co-infection with hepatitis B and hepatitis C viruses: a comprehensive review. Iranian Journal of Pathology, v. 18, p. 230, 2023. doi: 10.30699/IJP.2023.1972384.3009.

AKILLI, F.M. *et al.* Investigation of hepatitis C, D, and HIV seroprevalence and evaluation of APRI and FIB-4 scores in HbsAg-positive patients. Viruses, v. 17, p. 568, 2025. doi: 10.3390/v17040568.

BEGRÉ, L. *et al.* Circulating HBV RNA and hepatitis B core-related antigen as determinants of HBsAg loss in persons with HIV in Europe. JHEP Reports, v. 8, p. 101671, 2025. doi: 10.1016/j.jhepr.2025.101671.

GIRAUD, G.; TESTONI, P. Role of cccDNA in the quest for HBV cure: implications for HIV-HBV coinfection. Current HIV/AIDS Reports, v. 22, p. 57, 2025. doi: 10.1007/s11904-025-00766-9.

GU, F. *et al.* Measuring HBV pregenomic RNA may be a potential biomarker to determine HBV functional cure in HIV/HBV-co-infected patients with HBsAg loss. Journal of Medical Virology, v. 96, e29762, 2024. doi: 10.1002/jmv.29762.

HAWKINS, C. *et al.* Hepatitis B surface antigen and hepatitis B RNA changes in HIV/hepatitis B virus co-infected participants receiving hepatitis B virus-active antiretroviral therapy. AIDS, v. 36, p. 975, 2022. doi: 10.1097/QAD.0000000000003193.

HUSSEN, B.M. *et al.* New potential MicroRNA biomarkers in human immunodeficiency virus elite controllers, human immunodeficiency virus infections, and coinfections with hepatitis B virus or hepatitis C virus. Intervirology, v. 66, p. 122, 2023. doi: 10.1159/000533595.

KE, H. *et al.* Serum protein biomarkers for HCC risk prediction in HIV/HBV co-infected people: a clinical proteomic study using mass spectrometry. Frontiers in Immunology, v. 14, p. 1282469, 2023. doi: 10.3389/fimmu.2023.1282469.

MALAGNINO, V. *et al.* Association between markers of hepatitis B virus infection and risk of virological rebound in people with HIV receiving antiretroviral therapy. HIV Medicine, v. 25, p. 1101, 2024. doi: 10.1111/hiv.13680.

OSASONA, O.G. *et al.* Comparative serologic profiles of hepatitis B Virus (HBV) between HIV/HBV co-infected and Hbv mono-infected patients in Ile-Ife, Nigeria. Journal of Immunoassay and Immunochemistry, v. 42, p. 633, 2021. doi: 10.1080/15321819.2021.1924197.

PATEL, K.; SEBASTIANI, G. Current and investigational biomarkers of liver disease in HIV-HBV co-infection. Current HIV/AIDS Reports, v. 22, p. 46, 2025. doi: 10.1007/s11904-025-00756-x.

RUTA, S. *et al.* HIV-HBV coinfection: current challenges for virologic monitoring. Biomedicines, v. 11, p. 1306, 2023. doi: 10.3390/biomedicines11051306.

SINGH, K.P. *et al.* Predictors of liver disease progression in people living with HIV-HBV co-infection on antiretroviral therapy. EBioMedicine, v. 102, p. 105054, 2024. doi: 10.1016/j.ebiom.2024.105054.

WAN, Q. *et al.* Hepatocellular carcinoma in hepatitis B and human immunodeficiency virus coinfection in Africa: a focus on surveillance. Hepatoma Research, v. 8, p. 39, 2022. doi: 10.20517/2394-5079.2022.32.

YANG, R. *et al.* Accuracy of FIB-4 and APRI scores compared to transient elastography for liver fibrosis in patients with HIV and HBV co-infection. International Journal of STD & AIDS, v. 34, p. 18, 2023. doi: 10.1177/09564624221116530.

YANG, R. *et al.* A novel model for predicting the risk of liver cirrhosis in people living with HIV/HBV coinfection: a study based on proteomic analysis. BMC Infectious Diseases, v. 26, p. 56, 2025. doi: 10.1186/s12879-025-12298-z.

YUAN, R. *et al.* A novel plasma proteomic-based model for predicting liver fibrosis in HIV/HBV co-infected adults. Journal of Medical Virology, v. 95, e28222, 2023. doi: 10.1002/jmv.28222.