

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
DOUTORADO

ALESSANDRA PORTO DE MACEDO COSTA

CARCINOMA HEPATOCELULAR EM PORTADORES
CRÔNICOS DO VÍRUS DA HEPATITE B: INCIDÊNCIA,
FATORES DE RISCO E ACURÁCIA DE ESCORES
PREDITORES

São Luís

2022

ALESSANDRA PORTO DE MACEDO COSTA

**CARCINOMA HEPATOCELULAR EM PORTADORES
CRÔNICOS DO VÍRUS DA HEPATITE B: INCIDÊNCIA,
FATORES DE RISCO E ACURÁCIA DE ESCORES
PREDITORES**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão como requisito parcial para obtenção do título de doutor em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof. Dra. Adalgisa de Souza
Paiva Ferreira

São Luís

2022

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Porto de Macedo Costa, Alessandra.

Carcinoma Hepatocelular em Portadores Crônicos do Vírus da Hepatite B : incidência, fatores de risco e acurácia de escores preditores / Alessandra Porto de Macedo Costa. - 2023.

88 f.

Orientador(a): Adalgisa de Souza Paiva Ferreira.
Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2023.

1. Carcinoma hepatocelular. 2. Fatores de risco. 3. Hepatite B crônica. 4. Incidência. 5. Vigilância. I. de Souza Paiva Ferreira, Adalgisa. II. Título.

ALESSANDRA PORTO DE MACEDO COSTA

**CARCINOMA HEPATOCELULAR EM PORTADORES
CRÔNICOS DO VÍRUS DA HEPATITE B: INCIDÊNCIA,
FATORES DE RISCO E ACURÁCIA DE ESCORES
PREDITORES**

Aprovada em / /

BANCA EXAMINADORA

Prof.^ª. Dra. Adalgisa de Souza Paiva Ferreira (Orientadora)
Universidade Federal do Maranhão

Prof.^ª. Dra. Maria Lúcia Cardoso Gomes Ferraz
Universidade Federal de São Paulo

Prof.^ª. Dra. Renata de Mello Perez
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof.^º. Dr. Orlando Jorge Martins Torres
Universidade Federal do Maranhão

Prof.^ª. Dra. Conceição de Maria Pedrozo e Silva de Azevedo
Universidade Federal do Maranhão

Dedico essa tese ao meu querido pai,
que permanece vivo e presente em meu coração e
em todos os momentos da minha vida.

AGRADECIMENTOS

“Se você quer ir rápido, vá sozinho. Se quer ir mais longe, vá acompanhado”

(provérbio africano)

À professora Dra. Adalgisa de Souza Paiva Ferreira, pela sua orientação, amizade, incentivo e total colaboração no solucionar das dúvidas e problemas que foram surgindo e por sempre me fazer pensar e questionar sobre o tema deste trabalho. Sou muito grata pela parceria e presença na minha trajetória desde a graduação. Eu sempre aprendo muito com você!

Aos meus pais, Macedo e Maria da Paz, que sempre primaram pela minha educação e sempre estiveram ao meu lado me apoiando ao longo de toda minha vida. Deram-me o seu melhor e me ensinaram a nunca desistir dos meus sonhos.

Ao meu irmão, Manuel Macedo, pela amizade, apoio e confiança no meu progresso.

Aos meus filhos, João Carlos e Júlia, pelo amor, paciência e por compreenderem as várias horas em que estive ausente por causa deste trabalho.

Ao meu eterno chefe, Dr. Dominici, pela amizade e pelos ensinamentos. Muito do que sei em Gastroenterologia certamente é devido ao tempo que convivi com ele.

Aos amigos de trabalho, Rogério, Ana Leatrice e Iris, pelo apoio e incentivo recebidos durante estes anos, pelas conversas e por me socorrerem nos momentos mais complicados.

Ao amigo, Marcos Custódio, pela troca de ideias, ajuda na elaboração deste estudo e disponibilidade em me ajudar na revisão dos artigos, frutos desta tese.

Aos Residentes da Gastro, pela convivência agradável no dia a dia, troca de conhecimentos e ajuda nos ambulatórios.

Aos queridos, Paulo Gabriel, Anna Isabel, Lorena, Rebeca e Isabella, pelo apoio e valiosa ajuda na coleta dos dados.

À Patrícia Fukuta, pela colaboração na análise estatística e disponibilidade em tirar todas as minhas dúvidas.

À equipe do Núcleo do Fígado, Elizabeth, Pollyanna, Sandra, Iraneide, Tereza Cristina, Simone, Nelda, Mauro e Cláudio, pelo apoio, paciência, compreensão, colaboração no ambulatório e pelo café de todas as manhãs.

Aos amigos da “turma do quinto” do Ceuma, que sempre torceram por mim e que se mostravam prontos para me ajudar sempre que necessário.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, pelos ensinamentos durante esses anos.

“Com as perdas, só há um jeito: perdê-las.
Com os ganhos, o proveito é saborear cada um
como uma boa fruta de estação”

Lya Luft

RESUMO

Introdução e objetivo: A infecção crônica pelo vírus da hepatite (VHB) é um dos principais fatores de risco para o carcinoma hepatocelular (CHC). A incidência do CHC em portadores de VHB, assim como sua ocorrência na ausência de cirrose hepática, permanece incerta no Brasil. Este estudo teve como objetivo avaliar a efetividade do rastreamento do CHC em portadores do VHB, em um serviço especializado, visando identificar pacientes de alto risco. **Materiais e métodos:** Este foi um estudo de coorte retrospectivo envolvendo 1.040 portadores crônicos do VHB, acompanhados em um único serviço de um estado do nordeste do Brasil. A densidade da incidência do CHC foi calculada considerando os novos casos que ocorreram durante o período do estudo. A análise de Kaplan-Meier foi usada para estimar a incidência cumulativa de CHC. Para a análise dos fatores preditores de desenvolvimento de CHC a técnica de regressão de Cox foi utilizada. **Resultados:** Entre os 1.040 pacientes, 53,7% eram mulheres e a mediana da idade foi de 48 anos. A mediana do tempo de acompanhamento foi de 52 meses. A mediana do intervalo entre as consultas foi de 6,55 meses, sendo que em 75% da amostra o intervalo foi de até 8 meses e o acompanhamento regular foi feito por no mínimo 96 meses. Foram identificados 30 casos de CHC (2,9%) durante o acompanhamento. Todos os casos ocorreram em cirróticos. A taxa de incidência de CHC para toda a população foi de 5,3 por 1000 pessoas/ano de observação. Apenas a idade e o HBeAg positivo estiveram independentemente associados a um risco aumentado de desenvolvimento de CHC. **Conclusão:** A presença de cirrose em todos os pacientes que desenvolveram CHC em uma amostra de portadores do VHB de um único centro brasileiro, em que a vigilância foi efetiva em 75% da amostra, é um dado bastante relevante, reforçando a importância da vigilância rigorosa e periódica nos pacientes cirróticos.

Palavras-chave: Hepatite B crônica, cirrose hepática, carcinoma hepatocelular, incidência, vigilância, fatores de risco.

Artigo 2 (publicado): A infecção crônica pelo vírus da hepatite (VHB) é um dos principais fatores de risco para o carcinoma hepatocelular (CHC) no mundo. Este estudo tem como objetivo avaliar a acurácia dos escores PAGE-B e REACH-B em prever o risco de desenvolver CHC em pacientes com hepatite B crônica acompanhados regularmente em um serviço de referência no Estado do Maranhão. Estudo de coorte histórica, longitudinal, retrospectivo, realizado a partir da revisão de prontuários de pacientes com hepatite B crônica. Foram calculados os escores PAGE-B e REACH-B e a acurácia dos escores em prever o risco de CHC na população estudada foi avaliada. Foram incluídos 978 pacientes, com mediana de idade em torno de 47 anos, a maioria do sexo feminino e não cirróticos. CHC foi identificado em 34 pacientes. Trombocitopenia, carga viral elevada, sexo masculino e idade estiveram associados à ocorrência de CHC. A curva ROC para o escore PAGE-B apresentou valor de 0,78 e para o escore REACH-B de 0,79. O ponto de corte para PAGE-B foi de 11 pontos para maior sensibilidade e para REACH-B 7,5 pontos considerando maior sensibilidade e 9,5 pontos considerando maior especificidade. Os escores PAGE-B e REACH-B foram capazes de prever o risco de desenvolver CHC na população estudada. O uso de escores de estratificação de risco é útil para reduzir os custos associados ao rastreamento do CHC.

Palavras-chave: Hepatite B crônica, carcinoma hepatocelular, prevalência, vigilância, PAGE-B, REACH-B

ABSTRACT

Article 1: Background: Chronic hepatitis virus (HBV) infection is one of the main risk factors for hepatocellular carcinoma (HCC). The incidence of HCC in HBV carriers, as well as its occurrence in the absence of liver cirrhosis, remains uncertain in Brazil. This study aimed to evaluate the effectiveness of HCC screening in HBV carriers, in a specialized service, in order to identify high-risk patients. **Methods:** This was a retrospective cohort study involving 1,040 chronic HBV carriers, followed in a single service in a state in northeastern Brazil. The HCC incidence density was calculated considering the new cases that occurred during the study period. Kaplan-Meier analysis was used to estimate the cumulative incidence of HCC. For the analysis of predictors of HCC development, the Cox regression technique was used. **Results:** Among the 1,040 patients, 53.7% were women and the median age was 48 years. The median follow-up time was 52 months. The median interval between visits was 6.55 months, and in 75% of the sample the interval was up to 8 months and regular follow-up was carried out for at least 96 months. Thirty cases of HCC (2.9%) were identified during follow-up. All cases occurred in cirrhotic patients. The HCC incidence rate for the entire population was 5.3 per 1000 person-years of observation. Only age and positive HBeAg were independently associated with an increased risk of developing HCC. **Conclusion:** The presence of cirrhosis in all patients who developed HCC in a sample of HBV carriers from a single Brazilian center where surveillance was effective in 75% of the sample, it is a very relevant fact, reinforcing the importance of strict and periodic surveillance in cirrhotic patients.

Keywords: Chronic hepatitis B, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, incidence, surveillance, risk factors.

Article 2 (published): Chronic hepatitis B virus (HBV) infection is the leading cause of hepatocellular carcinoma (HCC) worldwide. This study aims to evaluate the accuracy of the PAGE-B and REACH-B scores in predicting the risk of developing HCC in patients with chronic hepatitis B regularly followed up at a reference service in the State of Maranhão. A historical, longitudinal, retrospective cohort study, carried out from the review of medical records of patients with chronic Hepatitis B. PAGE-B and REACH-B scores were calculated and the accuracy of the scores in predicting the risk of HCC in the studied population was evaluated. A total of 978 patients were included, with a median age of around 47 years, most of them female and not cirrhotic. HCC was identified in 34 patients. Thrombocytopenia, high viral load, male gender and age were associated with the occurrence of HCC. The ROC curve for the PAGE-B score showed a value of 0.78 and for the REACH-B score of 0.79. The cutoff point for PAGE-B was 11 points for greater sensitivity and for REACH-B 7.5 points considering greater sensitivity and 9.5 points considering greater specificity. PAGE-B and REACH-B scores were able to predict the risk of developing HCC in the studied population. The use of risk stratification scores is useful to reduce costs associated with HCC screening.

Keywords: Chronic hepatitis B; hepatocellular carcinoma; prevalence; surveillance; PAGE-B; REACH-B

LISTA DE ABREVIATURAS

AFP	Alfa-fetoproteína
ALT	Alanina aminotransferase
Anti-HBe	Anticorpo contra o antígeno e
Anti-HCV	Anticorpo contra o vírus da hepatite C
Anti-HIV	Anticorpo contra o vírus da imunodeficiência humana
cccDNA	DNA circular fechado covalentemente
CHC	Carcinoma hepatocelular
DNA	Ácido desoxirribonucleico
HBcAg	Antígeno do core do vírus da hepatite B
HBeAg	Antígeno e do vírus da hepatite B
HBsAg	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HBV-DNA	DNA do vírus da hepatite B
HBxAg	Antígeno x do vírus da hepatite B
rcDNA	DNA circular relaxado
RNA	Ácido ribonucleico
RNA _m	RNA mensageiro
RNA _{pg}	RNA pré-genômico
US	Ultrassonografia
VHB	Vírus da hepatite B

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Prevalência global da infecção crônica pelo vírus da hepatite B	15
Figura 2	Distribuição das taxas de prevalência e mortalidade por idade do vírus da hepatite B	16
Figura 3	Genoma do vírus da hepatite B	17
Figura 4	Esquema de replicação do vírus da hepatite B	19
Figura 5	Fases da hepatite B crônica	22

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1. Hepatite B crônica	14
2.1.1. Epidemiologia	14
2.1.2. Estrutura e replicação viral	16
2.1.3. História natural	19
2.2. Carcinoma hepatocelular na hepatite B crônica	22
3. OBJETIVOS	30
3.1. Geral	30
3.2. Específicos	30
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
4.1. Capítulo 01: Artigo 1 – Não se identificou Carcinoma Hepatocelular em Não Cirróticos de uma Coorte de Portadores Crônicos do Vírus da Hepatite B em um Estado do Nordeste do Brasil	32
4.2. Capítulo 02: Artigo 2 – PAGE-B and REACH-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients from northeast, Brazil	53
5. CONCLUSÃO DA TESE	67
REFERÊNCIAS DA TESE	68
ANEXOS	79
Anexo 1: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa	79

1. INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite B (VHB) é um vírus do tipo DNA, hepatotrópico, que pode causar uma infecção crônica ao longo da vida e os indivíduos cronicamente infectados apresentam alto risco de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (CHC) (MANNO et al, 2004; MCMAHON, 2009), sendo este último a terceira causa mais comum de mortalidade por câncer. (SUNG et al, 2021). Atualmente, 3,5% da população mundial está cronicamente infectada pelo VHB. Em adultos, a prevalência é maior na região do Pacífico Ocidental e menor nas regiões da América do Norte e do Sul (WHO, 2017).

A prevalência crônica do VHB diminuiu globalmente desde a introdução da vacinação contra hepatite B, e as taxas de mortalidade relacionadas ao VHB também caíram nas últimas três décadas. As contagens de mortes relacionadas ao VHB, no entanto, estão aumentando em muitos países devido ao crescimento e envelhecimento da população (SHEENA et al, 2022).

O VHB leva à infecção crônica como resultado da persistência de seu genoma de DNA circular fechado covalentemente (cccDNA) nos núcleos dos hepatócitos e da falha das respostas imunes ao eliminar as células infectadas (GANEM; PRINCE, 2004).

A infecção crônica VHB é um processo dinâmico caracterizado por fases replicativas e não replicativas baseadas na interação vírus-hospedeiro, que estão presentes de alguma forma em todos os pacientes infectados (EASL, 2017).

Em todo o mundo, a infecção crônica pelo VHB é a causa mais comum de CHC. Mais de 50% dos casos globais e 70-80%, em regiões altamente endêmicas da infecção, são atribuídos ao VHB (NGUYEN et al, 2009; BAECKER et al, 2018; ROBERTS et al, 2021). Os dados disponíveis fornecem evidências de que a infecção pelo VHB está associada ao risco de desenvolver CHC com ou sem cirrose hepática subjacente, devido a vários mecanismos diretos e indiretos que promovem a carcinogênese hepática (VALLET-PICHARD; POL, 2021).

Uma revisão de trabalhos publicados em várias regiões do mundo estimou que a incidência anual de CHC é de 2 a 5% para portadores de cirrose hepática e menos de 1% para aquelas sem cirrose (RAFFETTI et al, 2016).

A cirrose é o fator de risco mais importante para CHC. Além da cirrose, fatores de risco relacionados ao hospedeiro (principalmente idade, etnia asiática, sexo masculino, história familiar de CHC) e fatores de risco virais (níveis de HBV-DNA, HBeAg positivo) foram associados ao risco de CHC e isso foi confirmado por vários estudos (FATTOVICH et al,

2008a; WONG; WONG, 2013c; THIELE et al, 2014; PAPTAEODORIDIS et al, 2015a; RAFFETTI et al, 2016).

Alguns desses fatores de risco compõem vários escores, desenvolvidos para prever o risco de CHC em pacientes com hepatite B crônica. A previsão de risco de CHC auxilia no prognóstico e nas decisões sobre a necessidade de vigilância. Esses escores de risco são considerados um instrumento clínico, que pode melhorar o manejo do paciente por meio de uma intervenção apropriada, garantindo que os recursos sejam alocados de maneira ideal priorizando aqueles com maior risco (LEE; AHN, 2016).

No estado do Maranhão, um serviço de referência especializado tem acompanhado sistematicamente, a cada 6 meses, um elevado número de portadores da infecção pelo VHB para diagnóstico precoce de CHC. A análise desta casuística pode fornecer informações importantes sobre a história da hepatite B em nosso meio, identificando fatores de risco de progressão para formas mais graves da doença.

Como a incidência do CHC em pacientes com hepatite B crônica, assim como a extensão em que o tumor se desenvolve na ausência de cirrose, permanecem incertas no Brasil, decidiu-se realizar esse estudo nos portadores de hepatite B crônica para avaliar a efetividade do rastreamento do CHC e determinar a incidência nestes pacientes, com ênfase nos fatores de risco, visando identificar pacientes de alto risco. Estas informações, ainda não disponíveis no Brasil, serão de grande valia na elaboração de programas efetivos de prevenção.

Esta tese apresenta-se no formato de artigo, no qual os resultados estão divididos em dois capítulos:

Capítulo 1: Artigo “Não se identificou carcinoma hepatocelular em não cirróticos de uma coorte de portadores crônicos do vírus da hepatite B em um estado do nordeste do Brasil.” Após avaliação da banca examinadora o artigo será submetido à publicação.

Capítulo 2: Artigo “*PAGE-B and REACH-B Predicts the Risk of Developing Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B Patients from Northeast, Brazil*”.

O artigo 2 está publicado no periódico *Viruses* 2022, 14 (4): 732.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

A prevalência crônica do VHB diminuiu globalmente desde a introdução da vacinação contra hepatite B, e as taxas de mortalidade relacionadas ao VHB também caíram nas últimas três décadas (SHEENA et al, 2022). Porém, a hepatite B continua sendo um problema de saúde pública mundial, já que continua a ser uma das principais causas de mortalidade prematura.

Em 2016, a Assembleia Mundial da Saúde aprovou uma estratégia global para eliminar a hepatite pelo VHB como uma ameaça à saúde pública até 2030. Para que isso aconteça, uma das metas que precisa ser alcançada é a redução da incidência (em 90%) e da mortalidade (em 65%) da infecção (WHO, 2017).

Embora não exista cura virológica para a infecção crônica pelo VHB, as terapias atuais, que controlam a replicação viral, e a profilaxia para diminuir, principalmente, a transmissão de mãe para filho podem tornar possível a eliminação do VHB (RAZAVI-SHEARER et al, 2018). Assim, essas intervenções devem ser estrategicamente apoiadas e ampliadas para alcançar a eliminação dessa infecção (SHEENA et al, 2019).

2.1 Hepatite B crônica

2.1.1 Epidemiologia

A hepatite B crônica é uma das principais causas de doença hepática, com grande impacto em saúde pública, podendo causar uma infecção crônica ao longo da vida e que ainda permanece endêmica em muitos países, apesar da implementação mundial da vacinação (YUEN et al, 2018). Dados da OMS relataram que cerca de 257 milhões de pessoas, ou 3,5% da população, estão cronicamente infectadas pelo VHB em todo o mundo, sendo as regiões da África e do Pacífico ocidental responsáveis por cerca de 70% dos infectados. A prevalência é menor na Europa e nas regiões da América do Norte e do Sul (WHO, 2017) (Figura 1). A prevalência da infecção em diferentes regiões também foi afetada pela imigração, devido à tendência de indivíduos de países endêmicos do VHB imigrarem para países de baixa prevalência (SHARMA et al, 2015). Nos EUA, as pessoas nascidas no exterior ou imigrantes, particularmente os asiáticos, têm uma prevalência mais alta do VHB do que os nascidos no próprio país (LIM et al, 2020).

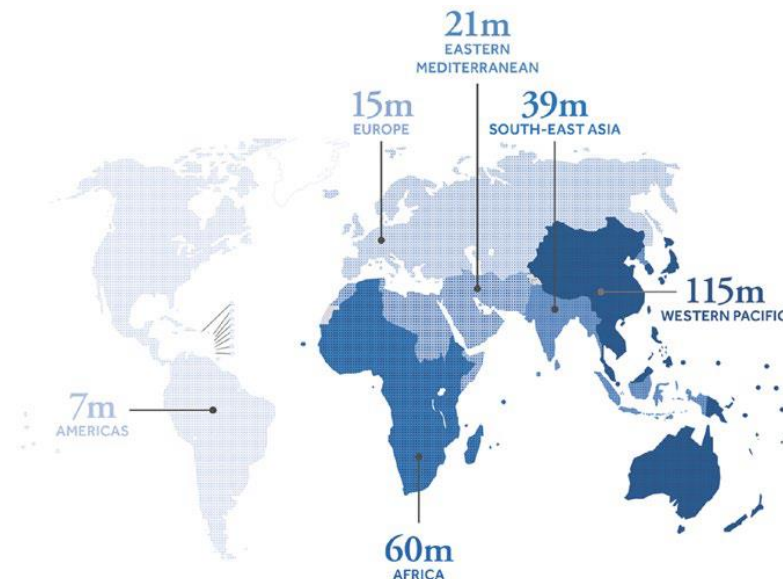


Figura1: Prevalência global da infecção crônica pelo vírus da hepatite B. Adaptado de WHO, 2017.

Um estudo de modelagem recente forneceu estimativas a respeito da prevalência e da mortalidade relacionada ao VHB. Apesar da prevalência global estimada para todas as idades em 2019 ter sido de 4,1%, correspondendo a 316 milhões de pessoas infectadas, houve um declínio de 31,3% entre 1990 e 2019, que pode ser explicado pelo aumento da vacinação de recém-nascidos e bebês em todo o mundo (SHEENA et al, 2022). Já que a cobertura vacinal infantil aumentou de 29% para 81% entre 2000 e 2019 (GALLES et al, 2021).

Em relação à mortalidade, em 2019 o VHB causou cerca de 523.000 mortes por cirrose e câncer de fígado, correspondendo a 48,8% de todas as mortes relacionadas à hepatite. Foi a principal responsável pelas mortes por câncer de fígado (SHEENA et al, 2019). A prevalência e as taxas de mortalidade relacionadas ao VHB estão na Figura 2.

Embora o Brasil seja considerado um país com prevalência baixa de portadores de HBsAg (< 1%) (PEREIRA et al, 2009; XIMENES et al, 2015; WHO, 2017), apresenta considerável heterogeneidade entre suas regiões geográficas, com algumas áreas de endemicidade acima de 2%, conforme relatado em uma revisão sistemática de 100 estudos brasileiros (SOUTO, 2016). As maiores taxas encontram-se especialmente em áreas rurais com condições socioeconômicas precárias. Especificamente, no estado do Maranhão, um estudo identificou uma soroprevalência de 2,3% em cinco municípios (NUNES et al, 2021), além de 12,5% em uma comunidade quilombola (descendentes de escravos africanos) (12,5%) (ALVARADO-MORA et al 2011).

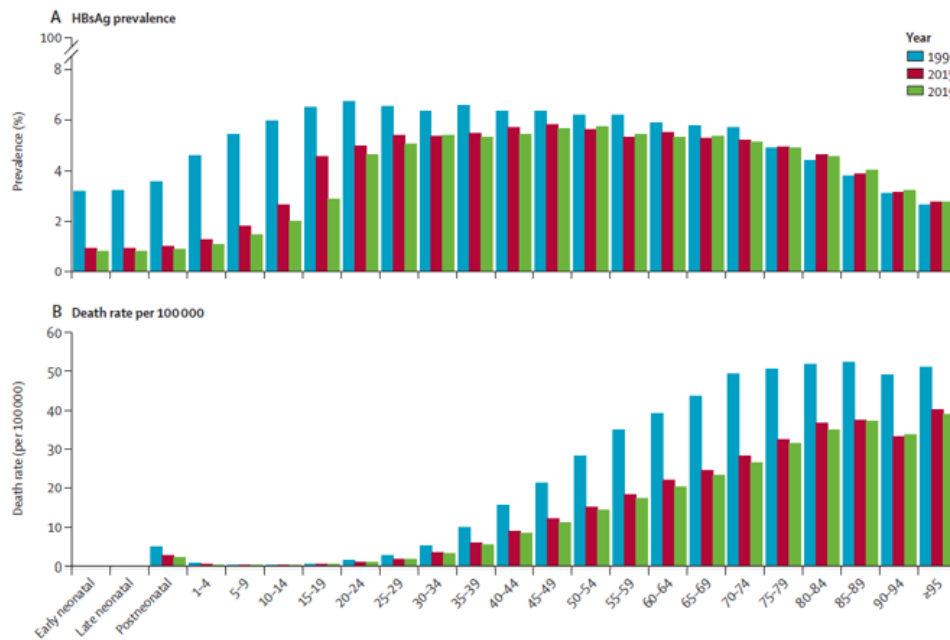


Figura 2: Distribuição das taxas de prevalência e mortalidade por idade do vírus da hepatite B. (A) Prevalência global do HBsAg (B) taxa de mortalidade. HBsAg: antígeno de superfície do vírus da hepatite B Fonte: SHEENA et al, 2022.

2.1.2 Estrutura e Replicação Viral

O VHB pertence à família *Hepadnaviridae*, uma família de vírus pequenos, envelopados e que apresentam um tropismo pelos hepatócitos. Tem cerca de 42 nm de diâmetro e seu nucleocapsídeo contém o genoma, um DNA extremamente compacto e pequeno (3,2 kb), de fita dupla parcial, circular e relaxado (rcDNA) e que possui aproximadamente 3.200 pares de bases, que formam quatro fases de leitura aberta sobrepostas – *pré-S/S*, *pré-C/C*, *P* e *X* – que codificam as proteínas virais (Figura 3). A *Pré-S/S* codifica as proteínas do envelope, a *pré-C/C* controla a síntese das proteínas do nucleocapsídeo (HBcAg e HBeAg) e a *X* codifica uma proteína chamada HBxAg, necessária para a replicação do vírus e envolvida na oncogênese. A *P* é o maior gene do VHB, se sobrepõe a todas as outras e codifica a polimerase viral (SEEGER; MASON, 2015; VALAYDON; LOCARNINI, 2017). Mutações de ocorrência natural, incluindo mutações nas regiões *pré-C/C*, *pré-S/S* e *X* foram relatados como associados à patogênese da doença hepática progressiva (LIN; KAO, 2017).



Figura 3: Genoma do vírus da hepatite B. O genoma do vírus é organizado de forma circular com o DNA de fita positiva incompleta formando o círculo interno e o DNA de fita negativa completa formando o círculo externo. Os quatro genes sobrepostos são P para traduzir a polimerase, Pré-S/S para o antígeno de superfície (HBsAg), Pré-C/C para proteína do núcleo e o X para proteína HBx. A proteína P tem atividade de transcriptase reversa. Adaptado de Yuen et al, 2018.

A replicação viral ocorre nos hepatócitos e baseia-se em três pontos fundamentais: ligação e penetração (por endocitose) do VHB na célula; no núcleo o rcDNA é convertido em cccDNA (DNA circular e fechado covalentemente); e a partir do cccDNA são transcritos os vários RNAs mensageiros (RNAm) virais (BECK; NASSAL, 2007; CHUANG et al, 2022).

Na Figura 4 encontra-se o esquema de replicação do VHB de forma resumida. Após o contato do vírus com a membrana da célula, há o processo de endocitose (1). No interior celular, ocorre a fusão do envelope viral com a membrana do endossomo e a liberação do nucleocapsídeo no interior deste (2). A fita positiva do DNA é concluída e todo o DNA é levado para o núcleo (3), onde acontece a conversão do rcDNA em cccDNA (4). Ainda no núcleo, ocorre a transcrição de vários RNAm (5), que irão codificar as proteínas estruturais e não estruturais e também o RNA pré-genômico (RNAPg) (6). Os capsídeos são montados (7) e o RNAPg é empacotado nos nucleocapsídeos (8). Em seguida, este é reversamente transcrito em novos rcDNAs (9). O RNAPg é reversamente transcrito pela proteína P, que também é empacotada nos capsídeos. A fita negativa do DNA é sintetizada (10). No retículo endoplasmático, ocorre a maturação das partículas, e o HBsAg é incorporado (11). Nesse

momento, alguns nucleocapsídeos são transportados de volta para o núcleo, onde irão gerar novos cccDNAs e manter um estoque de moldes para a transcrição do RNAm do vírus. Já alguns outros são incorporados em *virions* que, por brotamento, são liberados da célula (12) (GANEM; PRINCE, 2004; BECK; NASSAL, 2007).

A formação do cccDNA é uma característica importante da infecção pelo VHB que garante a cronicidade e persistência no hepatócito ao longo da vida, carcinogênese e ineficácia relativa do tratamento antiviral, já que a erradicação permanente do VHB é praticamente impossível de ser alcançada (GANEM; PRINCE, 2004).

Como a transcriptase reversa do VHB não tem função de revisão, muitos genótipos, subgenótipos e mutantes VHB surgem a cada dia devido às diferenças genéticas geradas na evolução viral no hospedeiro ao longo dos séculos (SUNBUL, 2014). Até o momento, foram identificados dez genótipos (A – J), a maioria deles com vários subgenótipos. A análise filogenética das sequências de nucleotídeos de todo o genoma do VHB define os diferentes genótipos e subgenótipos (POURKARIM et al., 2014; CHUANG et al, 2022).

Os dez genótipos do HBV estão espalhados pelo mundo com variações entre países e até mesmo entre regiões dentro dos países (CHUANG et al, 2022). No Brasil, quase todos os genótipos do VHB já foram relatados nas diferentes regiões do país. Os genótipos A, D e F são os mais frequentes e provavelmente foram introduzidos a partir de imigrações humanas de diferentes países (WOLF et al, 2021).

Uma maior compreensão da relação entre os genótipos do VHB, a progressão da hepatite B e os resultados clínicos surgiu ao longo do tempo. Por exemplo, o genótipo A tem uma tendência à cronicidade, enquanto as mutações virais são frequentemente encontradas no genótipo C. Tanto a cronicidade quanto a frequência de mutação são comuns no genótipo D. A cirrose e a progressão para CHC são mais comumente encontradas nos genótipos C do que nos outros genótipos (CHAN et al, 2004; SUNBUL, 2014). Os genótipos podem servir como marcadores virais para estratificação de risco de pacientes com hepatite B crônica.

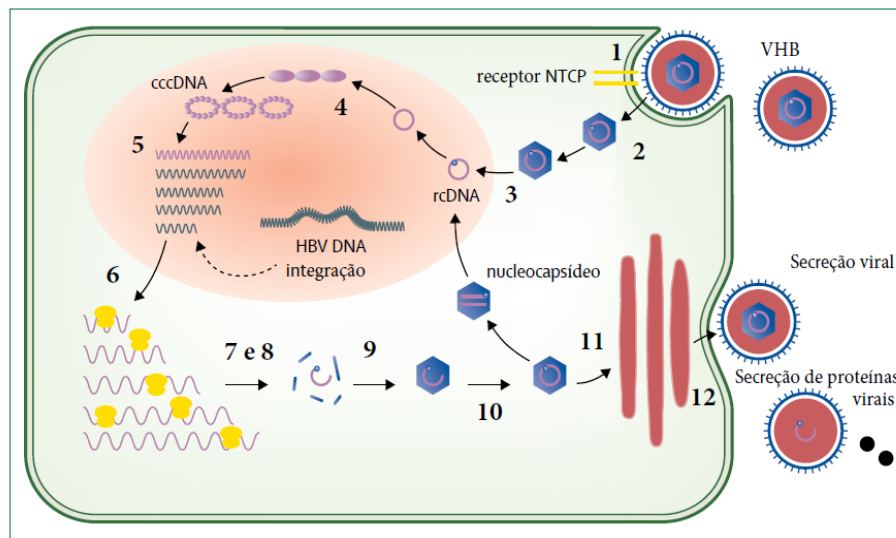


Figura 4: Esquema de replicação do vírus da hepatite B. O vírus liga-se ao receptor de superfície e é internalizado (1 e 2). As partículas do núcleo viral migram para o núcleo do hepatócito (3), onde vai ser formado um DNA circular covalentemente fechado (cccDNA) (4) que é o molde para a transcrição do RNA mensageiro viral (mRNA) (5). O mRNA viral resultante é traduzido no citoplasma para produzir as proteínas virais (6). O capsídeo viral é montado (7), incorporando o RNA viral pré-genômico (pgRNA) (8). Este pgRNA é transcrito de forma reversa em DNA viral (9). Síntese da fita negativa do DNA (10). No retículo endoplasmático ocorre a maturação dos vírions e incorporação do HBsAg (11). Os vírions por brotamento são exportados da célula ou reciclados os seus genomas no núcleo para conversão em cccDNA. Adaptado de Ganem & Prince, 2004.

2.1.3 História natural

O VHB é transmitido através do contato com sangue e fluidos corporais infectados. Três principais modos de transmissão prevalecem. Em áreas de alta endemicidade, como a África subsaariana e no leste asiático, o VHB é transmitido principalmente no período perinatal, de mães infectadas para recém-nascidos ou no início da infância de forma horizontal. Em áreas de baixa endemicidade, a maioria das infecções ocorre em adultos, de forma horizontal, por meio do contato sexual ou exposição a sangue contaminado com VHB, tanto em ambientes de atenção à saúde, quanto no contexto de uso de drogas intravenosas (TRÉPO et al, 2014; KIM; KIM, 2018; TORRE et al, 2021).

Após exposição ao vírus, o curso clínico da doença é muito variável, desde formas assintomáticas até a ocorrência de sintomas durante a infecção aguda. A progressão para hepatite crônica depende principalmente da idade em que a infecção é adquirida. Ocorre em

cerca de 90% dos recém-nascidos infectados no período perinatal, em 30% a 50% das crianças menores de 6 anos e em menos de 5% se adquirida na idade adulta (FATTOVICH et al, 2008a).

A história natural da infecção crônica pelo VHB envolve uma interação dinâmica entre o vírus e a resposta imune do hospedeiro e podem, portanto, ser amplamente variáveis. Uma proporção substancial de pacientes desenvolve cirrose, complicações da cirrose e CHC, enquanto outros têm atividade da doença quiescente por toda a vida, não exigindo terapia antiviral (SETO et al, 2018).

O curso natural da infecção crônica pelo VHB pode ser dividido em quatro fases de acordo com o *status* do HBeAg, o HBV-DNA sérico e o nível de alanina aminotransferase (ALT) (FATTOVICH, 2003; EASL, 2017).

Primeiro, a fase de tolerância imunológica (imunotolerância), é caracterizada pela presença do HBeAg, níveis bastante elevados de HBV-DNA ($>10^7$ UI/mL), ALT normal e histologia hepática quase normal. Na maioria dos portadores com a infecção adquirida no período perinatal, esta fase pode persistir por 10 a 30 anos, enquanto é de curta duração, ou mesmo ausente, na infância ou na infecção adquirida em adultos (FATTOVICH et al, 2008a; MCMAHON, 2009). A ausência de doença hepática apesar da alta viremia ocorre pelo fato do HBeAg atuar como um tolerógeno, ou seja, uma proteína capaz de induzir tolerância, ajudando o vírus a não ser detectado pelo sistema imunológico (MCMAHON, 2009). Durante esta fase, níveis persistentemente altos de HBV-DNA ao longo de muitos anos, provavelmente, levam a um acúmulo de pontos de integração do HBV-DNA no hepatócito, aumentando o risco de CHC ao longo do tempo, mesmo na ausência de inflamação hepática ativa e fibrose (MCMAHON, 2009).

Em seguida, os pacientes podem entrar na fase de atividade imunológica (imunoadatividade), onde o desencadeamento de resposta imune mediada por células T contra hepatócitos infectados, leva a citólise e liberação de ALT com aumento dos seus níveis séricos, redução dos níveis de HBV-DNA (geralmente excede 20.000 UI/ml) e atividade necroinflamatória na histologia hepática (TRÉPO et al, 2014; YUEN et al, 2018). O dano hepático prolongado causado pelos surtos de hepatite com insucesso a depuração imune pode levar a diferentes graus de fibrose, cirrose e CHC (CHEN; YANG, 2011; LIKHITSUP; LOK, 2019). Esta fase pode ter uma duração variável e terminar com a soroconversão do HBeAg para anti-HBe, o HBV-DNA diminui para níveis baixos (< 2.000 UI/mL) ou indetectáveis e os níveis de ALT normalizam (EASL, 2017).

Esses achados definem a fase de portador inativo, que mesmo com ausência de replicação viral, pode apresentar uma fibrose mínima, dependendo do grau de acometimento hepático prévio (FATTOVICH et al, 2008a; YUEN et al, 2018). Esses pacientes, permanecendo nessa fase, têm baixo risco de progressão da doença hepática e seu prognóstico é excelente se não tiverem sofrido dano hepático significativo antes de entrar nessa fase (MANNO et al, 2004; CHEN; YANG, 2011).

Entretanto, alguns pacientes podem evoluir diretamente para a fase de reativação da infecção, na qual o HBeAg permanece negativo (com anti-HBe positivo), mas com aumento dos níveis de HBV-DNA e da ALT. Exacerbações de hepatite crônica podem ser observadas durante esta fase. A replicação contínua do VHB na ausência de HBeAg é frequentemente explicada pela presença de mutações nas regiões pré-core/core, que regulam negativamente a produção de HBeAg (LIKHITSUP; LOK, 2019). Essas mutações podem ocorrer no momento da soroconversão do HBeAg. Pacientes HBeAg negativo com doença ativa também têm risco aumentado de cirrose hepática e CHC (FATTOVICH et al, 2008b; LIKHITSUP; LOK, 2019).

Uma nova terminologia foi sugerida para as fases da infecção crônica pelo VHB. Os termos anteriormente usados de tolerância imunológica, atividade imunológica, fase de portador inativo e fase de reativação foram substituídos por infecção crônica HBeAg positiva, hepatite crônica HBeAg positiva, infecção crônica HBeAg negativa e hepatite crônica HBeAg negativa, respectivamente (EASL, 2017). (Figura 5)

Porém, apesar dessa nomenclatura, em um número significativo de pacientes, uma única determinação dos marcadores de replicação do VHB, bem como dos marcadores de atividade da doença, não permite uma classificação imediata para uma das fases. O monitoramento em série dos níveis séricos de HBeAg, HBVDNA e ALT é necessário na maioria dos casos (HUANG et al, 2022).

O risco de progressão para cirrose e CHC é variável. Uma vez estabelecida a infecção crônica, a taxa de incidência anual para o desenvolvimento de cirrose hepática é de 2% a 6% para pacientes HBeAg positivos e de 8% a 10% para pacientes HBeAg negativos (FATTOVICH et a, 2008a). Aproximadamente 3% dos pacientes com cirrose desenvolvem descompensação anualmente e o risco de CHC é de 2% a 5% ao ano em pacientes com cirrose e menos de 1% ao ano naqueles sem cirrose (FATTOVICH, 2003; VILLENEUVE, 2005; FATTOVICH et al, 2008a). Vários fatores de risco que estão envolvidos com essa progressão serão abordados posteriormente.

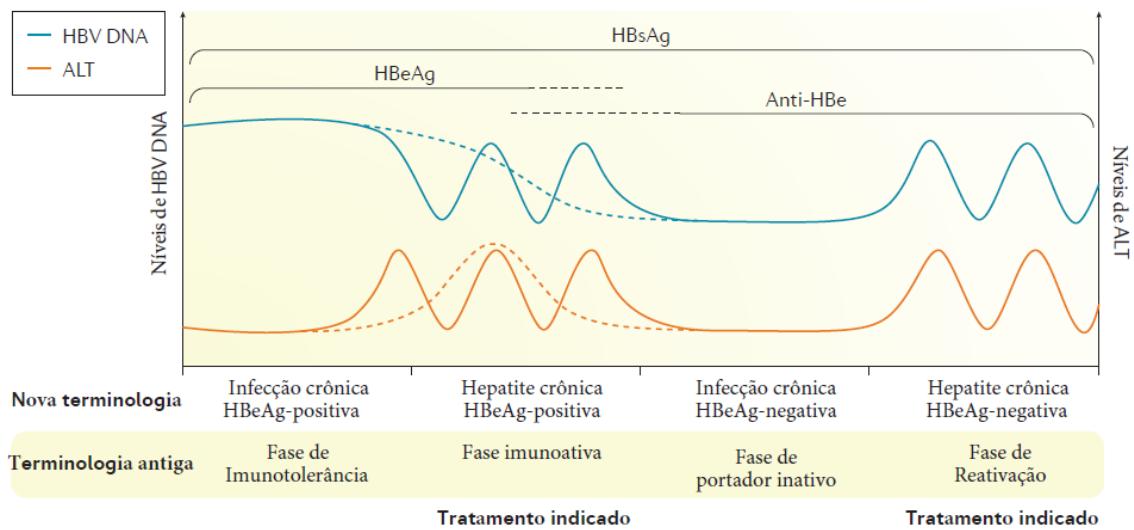


Figura 5: Fases da Hepatite B crônica. Relação entre os níveis do DNA do vírus da hepatite B (HBV-DNA) e os níveis de alanina aminotransferase (ALT) com as diferentes fases da infecção crônica pelo vírus da hepatite B, usando terminologia nova e antiga. HBsAg, antígeno de superfície da hepatite B; HBeAg, antígeno e da hepatite B; anti-HBe, anticorpos contra HBeAg. Adaptado de Yuen et al, 2018.

2.2 Carcinoma hepatocelular na hepatite B crônica

De acordo com as estatísticas globais de câncer em 2020, descritas antes do impacto da pandemia da Covid-19, o câncer primário do fígado foi o sexto câncer mais comum e a terceira principal causa de morte por câncer em todo o mundo, com aproximadamente 906.000 novos casos e 830.000 mortes, sendo as taxas de incidência e mortalidade 2 a 3 vezes maiores entre os homens do que entre as mulheres na maioria das regiões (SUNG et al, 2021).

O CHC tem taxas de incidência variáveis em todo o mundo, dependendo dos vários fatores de risco em diferentes áreas geográficas, estando a maioria dos casos documentada na região da Ásia-Pacífico, com a China respondendo por mais de 50% de todos os casos (OMATA et al, 2017). A principal causa de CHC é a infecção crônica pelo VHB, sendo responsável por 44% a 55% de todos os casos de CHC em todo o mundo (BAECKER et al, 2018; SAGNELLI et al, 2020) e o VHB é responsável por 33% das mortes por CHC (AKINYEMIJU et al, 2017).

A relação causal entre VHB e CHC está bem estabelecida em estudos epidemiológicos asiáticos, americanos ou europeus (BEASLEY, 1988; FATTOVICH et al, 2008b; VARBOBITIS; PAPTAEODORIDIS, 2016). A positividade do HBsAg está associada a um

risco 10 a 100 vezes maior de CHC do que a negatividade do HBsAg (VALLET-PICHARD; POL, 2021).

O VHB contribui para o desenvolvimento do CHC através de mecanismos diretos e indiretos. Além de desencadear a inflamação crônica do fígado e a necrose hepática mediada pela resposta imune, a integração do DNA do vírus ao genoma do hospedeiro induz instabilidade genômica ou envolvimento direto (mutagênese de inserção) de genes relacionados ao câncer. Outro mecanismo direto da carcinogênese do VHB é baseado na habilidade das proteínas virais, do tipo selvagem e mutadas (HBx, HBc e pré-S/S), de afetar as funções celulares, incluindo proliferação e viabilidade celular e de sensibilizar as células hepáticas a fatores carcinogênicos (LEVRERO; ZUCMAN-ROSSI, 2016; TORRE et al, 2021).

A cirrose é um importante fator de risco para CHC e está presente em mais de 80% dos CHC (EASL et al, 2017; TERRAULT et al, 2018; MARRERO et al, 2018). O estudo de coorte longitudinal REVEAL em pacientes HBsAg positivos acompanhados por 13 anos, encontrou um risco de 9,1 e uma incidência cumulativa de CHC em 5 anos de 1% em infecção HBeAg negativa, 3% em hepatite B crônica e 17% em cirróticos no leste da Ásia (CHEN et al, 2006); os riscos são menores na Europa: 0,1%, 1% e 10%, respectivamente (FATTOVICH et al, 2008a). Na cirrose relacionada ao VHB o risco cumulativo de CHC em 5 anos é de 15% em áreas altamente endêmicas e de 10% no Ocidente (FATTOVICH et al, 2004).

Uma metanálise calculou a incidência anual de CHC em pacientes não cirróticos e cirróticos de acordo com a etiologia da doença hepática subjacente: a incidência de CHC aumentou de 0,37% sem cirrose para 3,23% com cirrose (8,73 vezes) na infecção pelo VHB em comparação com 0,68% a 4,81% (7,07 vezes) na infecção pelo VHC, de 0,26% a 1,79%, (6,88 vezes) na colangite biliar primária, de 0,19% a 0,53% (2,79 vezes) na hepatite autoimune e de 0,03% a 1,35% (45,0 vezes) na esteato-hepatite não alcoólica (TARAO et al, 2019).

Como já abordado, embora a cirrose seja a lesão precursora do CHC, pacientes com infecção crônica pelo VHB não cirróticos também desenvolvem CHC (CHAYANUPATKUL et al, 2017). Em uma coorte de veteranos norte-americanos, 9,5% dos pacientes com CHC não tinham nenhuma evidência de cirrose no momento do diagnóstico de CHC (MITTAL et al, 2018). Essa estimativa de CHC sem cirrose é comparável a outros estudos na Europa (SINCLAIR et al, 2013; ALLAIRE et al, 2021), mas bem menor do que a relatada em estudos da Ásia (KIM et al, 2014; HWAN et al, 2020). Essa disparidade na prevalência do CHC entre

os estudos, pode ser resultado das diferenças na duração ou tempo de aquisição da infecção ou outros fatores relacionados ao paciente (FATTOVICH et al, 2008a).

Entretanto, uma limitação importante nos estudos é a definição da cirrose hepática. Os critérios diagnósticos de cirrose não são os mesmos, com poucos utilizando histopatologia e a maioria baseia-se no diagnóstico clínico, usando exames de imagem, achados endoscópicos e até mesmo dados laboratoriais (VALLET-PICHARD et al, 2007). Assim, a definição de cirrose entre os estudos pode variar e o seu diagnóstico pode ser subestimado.

O estudo de coorte longitudinal REVEAL em pacientes portadores do VHB acompanhados por 13 anos (CHEN et al, 2006; ILOEJE et al, 2007) demonstrou que, além da cirrose, fatores de risco relacionados ao hospedeiro e fatores de risco virais foram associados ao risco de CHC e isso foi confirmado por vários estudos (FATTOVICH et al, 2008a; MCMAHON, 2009; IELUZZI et al, 2014).

Os fatores de risco para progressão da doença em pacientes com hepatite B crônica podem ser divididos em três categorias: fatores relacionados ao hospedeiro, fatores virais e fatores ambientais (ROBERTS et al, 2021; PANDYARAJAN et al, 2021).

Os fatores do hospedeiro bem estabelecidos são idade avançada, gênero masculino, história familiar de CHC, etnia asiática e síndrome metabólica. A incidência de CHC aumenta com a idade e no gênero masculino, como demonstrado desde a década de 80 por Beasley (1988). Este achado foi confirmado em vários estudos subsequentes (YUEN et al, 2009; PAPATHEODORIDIS et al, 2015a; RAFFETTI et al, 2016). As mulheres podem ser protegidas do desenvolvimento de CHC por meio de efeitos mediados por estrogênio, enquanto os andrógenos podem promover a oncogênese em homens (HASSAN et al, 2017).

Os fatores genéticos do hospedeiro desempenham um papel importante no desenvolvimento do CHC em pacientes com infecção crônica pelo VHB. Estudos de coorte examinaram o papel de uma história familiar de CHC e descobriram que pacientes com parentes de primeiro grau com CHC relacionado ao VHB apresentavam maior risco de desenvolver CHC (YU et al, 2000; LOOMBA et al, 2013). A origem étnica também é um preditor independente de CHC, razão pela qual a Associação Americana para o Estudo de Doenças do Fígado (AASLD) recomenda a triagem precoce para pacientes de origem asiática ou afro-americana, pela alta prevalência da transmissão vertical do VHB nessas populações, levando a uma maior duração da infecção (MARRERO et al, 2018).

A síndrome metabólica (incluindo obesidade e diabetes) aumenta a incidência de CHC. Um índice de massa corporal ≥ 35 aumenta o risco de morte por câncer, especialmente CHC, com uma taxa de risco de 4,52 (CALLE et al, 2003), bem como diabetes em uma coorte dos EUA (EL-SERAG et al, 2004). A correlação entre obesidade/diabetes e CHC pelo VHB foi examinada também em uma grande coorte de pacientes em Taiwan, com aumento acentuado do risco de CHC (CHEN et al, 2008).

Já os fatores ambientais mais implicados no risco de desenvolvimento do CHC estão a exposição à aflatoxina, principalmente nos países asiáticos (CHU et al, 2017) e a ingestão excessiva de álcool (LOOMBA et al, 2010; ROBERTS et al, 2021).

Fatores virais associados ao risco aumentado de CHC pelo VHB envolve os marcadores de replicação viral, incluindo a positividade do HBeAg (YANG et al, 2002), níveis elevados do HBsAg, notavelmente maior que 1.000 UI/mL (VO et al, 2019) e os níveis elevados de HBV-DNA. Quando o HBV-DNA estava persistentemente > 20.000 UI/mL, os pacientes tinham 10 vezes mais chances de desenvolver CHC do que naqueles com DNA do VHB < 2.000 UI/mL (CHEN et al, 2006; ILOEJE et al, 2007). Muitos estudos apoiam um forte papel do genótipo do VHB no CHC, sendo o genótipo C o mais associado, baseado em estudos observacionais. Isso explica, em parte, um maior risco de CHC entre os pacientes no sudeste da Ásia, onde o genótipo C é prevalente (WONG et al, 2013a). Finalmente, outros fatores virais associados a um risco aumentado de CHC nos pacientes portadores do VHB são as mutações basais da região pré-core/core do vírus (WEI et al, 2017).

Os fatores de risco individuais têm valor limitado na classificação precisa do risco de CHC, então vários sistemas de pontuação (escores de risco) foram desenvolvidos para melhor prever o risco de CHC relacionado ao VHB. Os escores de risco podem estimar a probabilidade individualizada de desenvolver CHC, o que pode ajudar a melhorar a eficiência e a implementação da estratégia de vigilância (WONG; JANSSEN, 2015; VOULGARIS et al, 2020).

Esses escores geralmente são derivados em uma coorte de pacientes com hepatite B e incorporam fatores de risco independentes. A pontuação é derivada com base na importância dos diferentes fatores de risco. A pontuação desenvolvida em uma determinada população, deve ser validada em outra, independente, para confirmação do seu desempenho diagnóstico (LEE; AHN, 2016; PAPTAEODORIDIS et al, 2020).

Os primeiros escores de risco de CHC publicados, como GAG-HCC, CU-HCC e REACH-B, que utilizam variáveis comuns como idade, sexo, níveis de HBV-DNA, dentre outras, foram desenvolvidos e validados em coortes de pacientes asiáticos não tratados com hepatite B crônica (YUEN et al, 2009; WONG et al, 2010; YANG et al, 2011). Posteriormente, esses três escores foram validados em pacientes tratados. Em uma coorte de pacientes de Hong Kong, em tratamento com entecavir, esses três escores apresentaram uma boa acurácia após dois anos de tratamento (WONG et al, 2013b; WONG; WONG, 2013c). Ao longo do tempo, modificações foram feitas nesses sistemas de pontuação para melhorar sua acurácia, incluindo a adição de medição da rigidez hepática e HBsAg quantitativo (LEE; AHN, 2016).

Entretanto, quando esses escores foram aplicados a pacientes caucasianos com infecção crônica pelo VHB, houve pouca aplicabilidade e previsibilidade para o desenvolvimento de CHC (ARENDS et al, 2015; PAPTAEODORIDIS et al, 2015b).

Isso ocorre porque existem diferenças significativas entre asiáticos e não asiáticos no modo de transmissão, genótipo do VHB e distribuição de outros fatores de risco, como idade, raça e obesidade, que podem resultar em diferenças na história natural e na progressão da doença para CHC (ROBERTS et al, 2021).

Em 2016, foi desenvolvido o escore PAGE-B, método simples e confiável, que ofereceu uma previsão precisa para o desenvolvimento de CHC em pacientes caucasianos nos primeiros 5 anos de tratamento com os análogos de núcleos(t)ídeos, entecavir ou tenofovir (PAPTAEODORIDIS et al, 2016). O PAGE-B ofereceu também uma previsão precisa de CHC em várias coortes independentes caucasianas e asiáticas tratadas (VOULGARIS et al, 2020) e foi incluído nas recentes diretrizes europeias para o tratamento do VHB e do CHC (EASL, 2017; GALLE et al, 2018). Na Tabela 1 encontram-se os escores de risco para desenvolvimento de CHC em indivíduos com hepatite B crônica. Todos os escores possuem altos valores preditivos negativos (acima de 96%) na exclusão do CHC nos pacientes com infecção crônica pelo VHB. Isso sugere que as pontuações podem identificar com segurança um grupo de baixo risco em que a vigilância frequente do CHC pode não ser necessária (XU et al, 2017).

Mais recentemente, foi desenvolvido e validado um escore de risco de CHC aplicando-se tecnologia de inteligência artificial, chamado PLAN-B em mais de 13.000 pacientes tratados com antivirais com hepatite B crônica. Foi desenvolvido em uma população asiática e validado em duas coortes independentes: uma asiática (coreana) e uma caucasiana. O modelo formado

por 10 variáveis (idade, sexo, plaquetas, ALT, albumina, bilirrubina, HBV-DNA, HBeAg, cirrose e tipo de antiviral) demonstrou desempenho bem superior na estratificação de risco em comparação com as pontuações de risco anteriores (CU-HCC, REACH-B e PAGE-B). Este modelo também identificou um grupo de pacientes com risco mínimo de desenvolver CHC, que poderiam ser indicados para vigilância menos intensiva do CHC (KIM et al, 2022). O uso da inteligência artificial na área da saúde vem ganhando cada vez mais espaço pela qualidade e agilidade, que processos guiados pelo aprendizado de máquinas são capazes de fornecer.

Tabela 1: Escores de risco para desenvolvimento de carcinoma hepatocelular em pacientes com hepatite B crônica.

Escore	Nº pacientes	Variáveis	Raça	Características	Ponto de corte	Acurácia
GAC-HCC* (Yuen, 2009)	820	Idade Sexo HBV-DNA Cirrose	Asiáticos (Hong Kong)	Cirrose – 15% Sem TTO Validado externamente	B: < 100 A: ≥ 100	VPN: 99% (10 anos)
CU-HCC (Wong, 2010)	1005	Idade Albumina Bilirrubina HBV-DNA Cirrose	Asiáticos (Hong Kong)	Cirrose – 38% TTO – 15% Validado externamente	B: < 5 I: 5 – 19 A: > 19	VPN: 97% (10 anos)
REACH-B (Yang, 2011)	3584	Idade Sexo ALT HBeAg HBVDNA	Asiáticos (Taiwan)	Cirrose – 0% Sem TTO Validado externamente	B: ≤ 5 I: 6 - 11 A: ≥ 12	VPN: 98% (10 anos)
PAGE-B (Papatheodoridis, 2016)	1325	Idade Sexo Plaquetas	Caucasianos (Europa)	Cirrose – 20% TTO – 100% Validado externamente	B: ≤ 9 I: 10 – 17 A: ≥ 18	VPN: 100% (5 anos)

*modificado – sem a variável mutação do pré-core/core, que pode não estar disponível em alguns centros; TTO, tratamento; B, baixo; I, intermediário; A, alto.

Atualmente, a vigilância do CHC está associada à detecção precoce do tumor, recebimento de tratamento curativo e melhora da sobrevida global (SINGAL et al, 2014). Todas as diretrizes recomendam ultrassonografia (US) abdominal semestral com ou sem alfa-fetoproteína (AFP) para vigilância do CHC em pacientes com hepatite B crônica que correm o risco de desenvolver CHC (OMATA et al, 2017; MARRERO et al, 2018; GALLE et al, 2018). Assim, o uso da AFP pode ser considerado tendo em vista as peculiaridades regionais,

principalmente a expertise dos profissionais que realizam o exame ultrassonográfico (FERRAZ et al, 2020).

Dados que suportam a vigilância do CHC, vem de um estudo clínico randomizado controlado conduzido na China com mais de 18.000 pessoas com infecção crônica pelo VHB. A mortalidade relacionada ao CHC diminuiu em 37% em pacientes randomizados para vigilância em comparação com aqueles que não foram rastreados para CHC (ZHANG et al, 2004).

Assim, as sociedades profissionais recomendam a vigilância do CHC em indivíduos com infecção pelo VHB de alto risco, incluindo aqueles com cirrose e alguns subgrupos de pacientes (Tabela 2). A vigilância deve ser oferecida para pacientes com cirrose quando o risco de CHC é de 1,5% por ano ou maior. Na hepatite B, uma análise de custo-efetividade da vigilância usando US e AFP sugeriu que a vigilância se tornou custo-efetiva quando a incidência de CHC excede 0,2% por ano (BRUIX; SHERMAN, 2011).

Tabela 2: Estratégias de vigilância nos pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B. Adaptado de Llovet et al, 2021.

Pacientes com Hepatite B ^a	Incidência	Limite de incidência por custo-efetividade
CIRROSE, Child-Pugh A ou B	3 – 8% por ano	0,2 – 1,5%
SEM CIRROSE:		
- Homens asiáticos > 40 anos	0,4 – 0,6% por ano	0,2%
- Mulheres asiáticas > 50 anos	0,3 – 0,6% por ano	0,2%
- Africanos	CHC ocorre em < 40 anos	0,2%
- História familiar de CHC	> do que sem história familiar	0,2%
- Pacientes com PAGE-B ≥ 10	IC > 3% em 5 anos	0,2%

CHC, carcinoma hepatocelular; IC, incidência cumulativa. ^a Pacientes de risco nos quais a triagem é recomendada. A triagem não é recomendada para pacientes com risco de CHC abaixo do limiar de custo-efetividade, pacientes nos quais é improvável que a vigilância prolongue a sobrevivência, pacientes com cirrose Child-Pugh C que não são elegíveis para transplante e em pacientes com comorbidades significativas.

A AASLD e a APASL recomendam a vigilância do CHC em pacientes com hepatite B crônica que preenchem os seguintes critérios: homens asiáticos com mais de 40 anos de idade, mulheres asiáticas com mais de 50 anos, africanos ou afro-americanos e história familiar de

CHC (OMATA et al, 2017; MARRERO et al, 2018). A diretriz da EASL utiliza o escore de risco PAGE-B para definir pacientes de alto risco com que se beneficiariam da vigilância (GALLE et al, 2018).

A Sociedade Brasileira de Hepatologia faz recomendações, semelhantes às outras sociedades internacionais, para os portadores de infecção crônica pelo VHB. Ultrassonografia de abdome com ou sem AFP a cada seis meses para pacientes com cirrose e aqueles com fatores de risco: etnia asiática ou afrodescendente e idade > 40 anos para homens e > 50 anos para mulheres, história familiar de CHC em parente de primeiro grau, coinfeção com HCV ou HIV e doença hepática gordurosa não alcoólica associada (FERRAZ et al, 2020; CHAGAS et al, 2020).

3. OBJETIVOS

3.1. Geral

- Analisar os casos de infecção crônica pelo VHB acompanhados no Núcleo do Fígado do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (UFMA).

3.2. Específicos

Nos pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B:

- Avaliar a taxa de adesão ao rastreamento do CHC.
- Estimar a incidência de carcinoma hepatocelular.
- Identificar os fatores de risco associados ao desenvolvimento do CHC.
- Avaliar a acurácia dos escores PAGE-B e REACH-B em prever o risco de CHC.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos e a discussão da pesquisa estão apresentados na forma de artigos científicos

Capítulo 1 – Não se Identificou Carcinoma Hepatocelular em Não Cirróticos de uma Coorte de Portadores Crônicos do Vírus da Hepatite B em um Estado do Nordeste do Brasil

Após avaliação da banca examinadora da tese, o artigo será submetido à publicação.

Capítulo 2 – PAGE-B and REACH-B Predicts the Risk of Developing Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B Patients from Northeast, Brazil

O artigo está publicado no periódico *Viruses*, 2022, 14, 732.

Fator de impacto: 5.818

Open Access Article



PAGE-B and REACH-B Predicts the Risk of Developing Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B Patients from Northeast, Brazil

by Alessandra Porto de Macedo Costa, Marcos Antonio Custódio Neto da Silva, Rogério Soares Castro, Ana Leatrice de Oliveira Sampaio, Antônio Machado Alencar Júnior, Márcia Costa da Silva and Adalgisa de Souza Paiva Ferreira

Viruses 2022, 14(4), 732; <https://doi.org/10.3390/v14040732> - 31 Mar 2022

Cited by 1 | Viewed by 1804

Abstract This study aims to evaluate the accuracy of the PAGE-B and REACH-B scores in predicting the risk of developing HCC in patients with chronic hepatitis B regularly followed up at a reference service in the State of Maranhão. A historical, longitudinal, retrospective cohort [...] [Read more](#).

(This article belongs to the Special Issue *Viral Hepatitis in Brazil*)

[► Show Figures](#)

Capítulo 1

NÃO SE IDENTIFICOU CARCINOMA HEPATOCELULAR EM NÃO CIRRÓTICOS DE UMA COORTE DE PORTADORES CRÔNICOS DO VIRUS DA HEPATITE B EM UM ESTADO DO NORDESTE DO BRASIL

Alessandra Porto de Macedo Costa¹, Adalgisa de Souza Paiva Ferreira¹

¹Centro de Estudo do Fígado, Hospital Universitário Presidente Dutra, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Maranhão, Brasil

Introdução e objetivo: A infecção crônica pelo vírus da hepatite (VHB) é um dos principais fatores de risco para o carcinoma hepatocelular (CHC). A incidência do CHC em portadores de VHB, assim como sua ocorrência na ausência de cirrose hepática, permanece incerta no Brasil. Este estudo teve como objetivo avaliar a efetividade do rastreamento do CHC em portadores do VHB, em um serviço especializado, visando identificar pacientes de alto risco.

Materiais e métodos: Este foi um estudo de coorte retrospectivo envolvendo 1.040 portadores crônicos do VHB, acompanhados em um único serviço de um estado do nordeste do Brasil. A densidade da incidência do CHC foi calculada considerando os novos casos que ocorreram durante o período do estudo. A análise de Kaplan-Meier foi usada para estimar a incidência cumulativa de CHC. Para a análise dos fatores preditores de desenvolvimento de CHC a técnica de regressão de Cox foi utilizada.

Resultados: Entre os 1.040 pacientes, 53,7% eram mulheres e a mediana da idade foi de 48 anos. A mediana do tempo de acompanhamento foi de 52 meses. A mediana do intervalo entre as consultas foi de 6,55 meses, sendo que em 75% da amostra o intervalo foi de até 8 meses e o acompanhamento regular foi feito por no mínimo 96 meses. Foram identificados 30 casos de CHC (2,9%) durante o acompanhamento. Todos os casos ocorreram em cirróticos. A taxa de incidência de CHC para toda a população foi de 5,3 por 1000 pessoas/ano de observação. Apenas a idade e o HBeAg positivo estiveram independentemente associados a um risco aumentado de desenvolvimento de CHC

Conclusão: A presença de cirrose em todos os pacientes que desenvolveram CHC em uma amostra de portadores do VHB de um único centro brasileiro, em que a vigilância foi efetiva em 75% da amostra, é um dado bastante relevante, reforçando a importância da vigilância rigorosa e periódica nos pacientes cirróticos.

Palavras-chave: Hepatite B crônica, cirrose hepática, carcinoma hepatocelular, incidência, vigilância, fatores de risco.

INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) continua sendo um importante problema de saúde pública mundial, apesar da disponibilidade de uma vacina eficaz e tratamentos antivirais potentes. O risco de desenvolver infecção crônica pelo VHB diminui com a idade na infecção, de cerca de 90% quando infectado no período perinatal até 6 meses de idade, para menos de 5% na idade adulta (Fattovich et al, 2008; McMahon 2009).

Cerca de 257 milhões de pessoas estão cronicamente infectadas pelo vírus da hepatite B (HBV) em todo o mundo (WHO, 2017), com uma grande variação nas diversas regiões, o que pode ser explicado pelos diferentes fatores de risco e formas de transmissão. Há uma alta carga de infecção na África subsaariana e em alguns países da região do Pacífico Ocidental (Schweitzer et al, 2015; WHO 2017).

Embora o Brasil seja considerado um país com prevalência baixa de portadores de HBsAg (menos de 1%) (Pereira et al, 2009; Ximenes et al, 2015; WHO, 2017), apresenta considerável heterogeneidade entre suas regiões geográficas, com algumas áreas com endemicidade acima de 2%, conforme relatado em uma revisão sistemática de 100 estudos brasileiros (Souto, 2016). As maiores taxas encontram-se especialmente em áreas rurais com condições socioeconômicas precárias. Especificamente, no estado do Maranhão, um estudo identificou uma soroprevalência de 2,3% em cinco municípios (Nunes et al, 2021), além de 12,5% em uma comunidade quilombola (descendentes de escravos africanos) (12,5%) (Alvarado-Mora et al 2011). Esse achado sugere que o Maranhão é, de fato, um estado brasileiro onde a infecção pelo VHB é um agravo mais significativo do que se considera para a maioria das regiões do país.

A hepatite B crônica é uma doença progressiva e complexa com vários desfechos clínicos, como cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC). Globalmente, cerca de 50% de todos os casos de CHC são atribuíveis ao VHB (Beasley, 1988; Baecker et al, 2018; Roberts et al, 2021) e o VHB é responsável por 33% das mortes por CHC (Akinyemiju et al, 2017).

O risco anual de desenvolver CHC é inferior a 1% em pacientes sem cirrose e de 2% a 5% naqueles cirróticos, independente da área geográfica, após ajuste pela idade (Thiele et al, 2014; Raffetti et al, 2016).

Uma meta-análise recente calculou a incidência anual de CHC em pacientes não cirróticos e cirróticos em várias doenças hepáticas. Foram analisados estudos prospectivos de

história natural, ou seja, sem intervenção terapêutica e a incidência de CHC aumentou de 0,37% sem cirrose para 3,23% com cirrose (8,73 vezes) na infecção pelo VHB (Tarao et al, 2019).

A incidência do CHC em pacientes com hepatite B, assim como a extensão em que o tumor se desenvolve na ausência de cirrose, permanece incerta no Brasil, onde supõem-se que a maioria dos indivíduos adquiriu a infecção durante a idade adulta. Por isso, realizou-se um estudo de coorte retrospectiva em portadores crônicos de hepatite B de um estado do nordeste do Brasil para avaliar o rastreamento do CHC e determinar a incidência nos portadores de hepatite B, com ênfase nos fatores de risco, visando identificar pacientes de alto risco. Estas informações, ainda não disponíveis no Brasil, serão de grande valia na elaboração de programas efetivos de prevenção.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho do estudo e caracterização da amostra

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, realizado a partir da revisão de prontuários de pacientes com diagnóstico de hepatite B crônica acompanhados no Serviço de Hepatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA) no período de novembro de 2000 a julho de 2021. Foram elegíveis os indivíduos que testaram positivo para o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) por mais de 6 meses, de ambos os sexos e com idade ≥ 14 anos. Os pacientes incluídos eram os que apresentavam pelo menos 2 consultas e foram avaliados com exames de imagem. Foram excluídos pacientes com diagnóstico de CHC já na primeira consulta. Os pacientes foram classificados nas fases da infecção crônica pelo VHB, definidas de acordo com as recomendações da Associação Europeia para Estudo do Fígado (EASL, 2017).

Coleta dos dados

Foram extraídos dos prontuários dados demográficos, clínicos, laboratoriais, anatomopatológicos e radiológicos relevantes.

Os dados analisados foram: (1) sexo e idade; (2) presença de comorbidades: uso de álcool e DM; (3) história familiar de CHC; (4) coinfeções com VHC e HIV; (5) presença do antígeno e do VHB (HBeAg); (6) quantificação do HBV-DNA; (7) dosagem da alfafetoproteína

(AFP); (8) ultrassonografia (USG), tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM).

Diagnóstico da cirrose hepática

O diagnóstico da cirrose foi definido por critérios clínicos, histológicos, radiológicos ou endoscópicos descritos a seguir:

- Clínicos: presença de sinais e/ou sintomas atuais ou progressos de descompensação clínica, como ascite, encefalopatia hepática ou hemorragia digestiva alta.
- Histológicos: classificação F4 de Metavir, documentada em uma amostra de ressecção ou biópsia hepática.
- Radiológicos (USG, TC ou RM): características sugestivas de cirrose, como a presença de contorno hepático nodular/irregular ou evidência de hipertensão portal, como esplenomegalia ou circulação colateral. Na elastografia hepática transitória foi considerado o ponto de corte > 12 kPa, de acordo com Li et al (2016).
- Endoscópicos: presença de varizes gastroesofágicas.

Diagnóstico do CHC

O diagnóstico do CHC foi definido de acordo com as recomendações internacionais, baseado em critérios radiológicos não invasivos (em pessoas com cirrose hepática) e/ou biópsia de tecido hepático. As modalidades de imagem comumente usadas incluem TC ou RM multifásicas (GALLE et al, 2018; MARRERO et al, 2018).

Acompanhamento

O ponto de partida foi a primeira consulta de cada paciente no serviço e o desfecho do acompanhamento foi o diagnóstico do CHC ou a última consulta de acompanhamento do paciente sem CHC (censura). O último paciente foi censurado aos 20,66 anos de acompanhamento. O rastreamento do CHC foi realizado por ultrassonografia com ou sem α -fetoproteína sérica aproximadamente a cada 6 meses. Para verificar a taxa de adesão ao rastreamento procedeu-se uma análise descritiva do intervalo entre as consultas.

Análise estatística

Variáveis contínuas seguindo pressupostos de normalidade foram relatadas como média \pm desvio padrão (DP) e como mediana e intervalo interquartil (IQR), caso contrário. As variáveis categóricas foram relatadas como porcentagens.

A taxa de incidência do CHC foi calculada considerando os novos casos que ocorreram durante o período de acompanhamento analisado no estudo.

As taxas anuais de progressão foram definidas como o número de incidência de CHC dividido pelo total de pessoas-anos de acompanhamento. A incidência cumulativa de CHC foi analisada por Análise de sobrevivência de Kaplan–Meier.

A técnica de regressão de Cox foi utilizada para a análise dos fatores preditores de desenvolvimento de CHC. Análise multivariada por regressão de Cox foi realizada pelo método *stepwise with backward elimination – likelihood ratio* para a busca por fatores preditores de desenvolvimento de CHC. Os resultados foram mostrados em hazard ratio e seu respectivo intervalo de confiança de 95%. As variáveis finalistas tiveram suas estimativas corrigidas pelo método proposto por Firth, uma vez que se trata de um estudo com dados desbalanceados.

O nível de significância dos testes foi de 5%, isto é, diferenças foram consideradas significativas quando o nível descritivo do teste (valor de p) foi menor que 0,05. A análise estatística foi realizada mediante o software IBM-SPSS *Statistics* versão 28 (IBM Corporation, NY, USA).

Aspectos éticos

Essa pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão e foi conduzido de acordo com os princípios éticos descritos na Declaração de Helsinki.

RESULTADOS

Análise descritiva da amostra e dados clínicos

No período estudado, 1429 portadores de hepatite B crônica foram atendidos no Serviço de Hepatologia do HUUFMA. De acordo com os critérios de exclusão estabelecidos, foram incluídos no estudo 1040 pacientes (Figura 1).

A mediana do tempo de acompanhamento foi de 52 meses (2 – 247). Durante o acompanhamento ambulatorial dos pacientes, a mediana do número de consultas realizadas foi de 7,0 (2 – 41). Entre os 1040 pacientes, a mediana do intervalo entre as consultas foi de 6,55 meses, sendo que em 75% da amostra o intervalo foi de até 8 meses e o acompanhamento regular foi feito pelo mínimo por 96 meses.

A mediana da idade dos pacientes foi de 48 anos (14 – 92). Cinquenta e três por cento eram mulheres. Dos 1.040 pacientes, apenas 9,5% tinham registrado no prontuário que eram diabéticos. Em relação às coinfeções, em 863 indivíduos foi registrada a pesquisa do anti-HCV, com menos de 1% de positividade. O anti-HIV foi avaliado em 572, estando positivo em 3,2% destes. Somente 1,6% dos pacientes tinha história familiar de CHC e 398 (38%) encontravam-se em tratamento com antiviral (Tabela 1).

O HBeAg foi determinado em 1.024 indivíduos. Um total de 890 indivíduos (86,9%) eram HBeAg negativos, enquanto 134 (13,1%) eram HBeAg positivos. Em 985 pacientes foi realizada a pesquisa do HBV-DNA e níveis abaixo de 20.000 UI/mL foi encontrado em 79,3% dos indivíduos. A maioria dos pacientes (62,4%) encontrava-se na fase de infecção crônica com HBeAg negativo, antes denominada como fase de portador inativo e 201 pacientes (19,3%) eram cirróticos (Tabela 1).

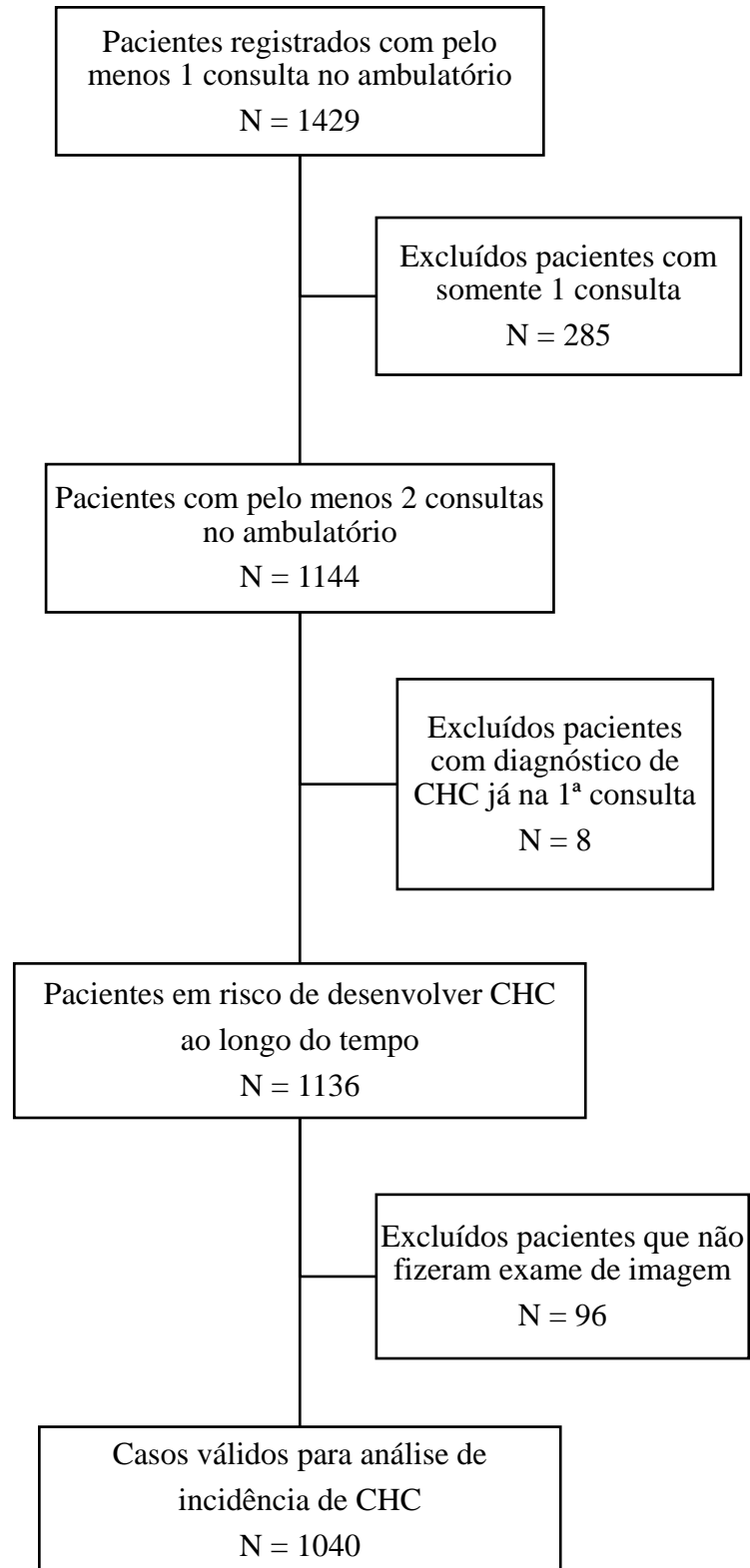


Figura 1: Fluxograma de inclusão dos pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B no estudo.

Tabela 1: Características demográficas, virológicas e clínicas dos 1.040 pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B.

Variável	N = 1.040
Idade, anos	48 (14 – 92)
Sexo, n (%)	
Feminino	558 (53,7)
Masculino	482 (46,3)
Álcool, n (%)	
Não	590 (56,7)
Sim	450 (43,3)
DM, n (%)	
Não	941 (90,5)
Sim	99 (9,5)
CHC na família, n (%)	
Não	1023 (98,4)
Sim	17 (1,6)
Anti-HCV, n (%)	
Negativo	858/863 (99,4)
Positivo	5/863 (0,6)
Anti-HIV, n (%)	
Negativo	554/572 (96,8)
Positivo	18/572 (3,2)
HBeAg, n (%)	
Negativo	890/1024 (86,9)
Positivo	134/1024 (13,1)
HBV-DNA, n (%)	
< 20.000 UI/mL	781/985 (79,3%)
≥ 20.000 UI/mL	204/985 (20,7)
Fases da infecção, n (%)	
Infecção crônica HBeAg negativo	649 (62,4)
Infecção crônica HBeAg positivo	32 (3,1)
Hepatite crônica HBeAg negativo	92 (8,8)
Hepatite crônica HBeAg positivo	201 (19,3)
Cirrose hepática	201 (19,3)
Indeterminado	17 (1,6)
Tratamento	
Não	642 (61,7)
Sim	398 (38,3)

Variáveis categóricas estão descritas em número (porcentagem).

DM, diabetes mellitus; HAS, hipertensão arterial sistêmica.

Análise da incidência do CHC

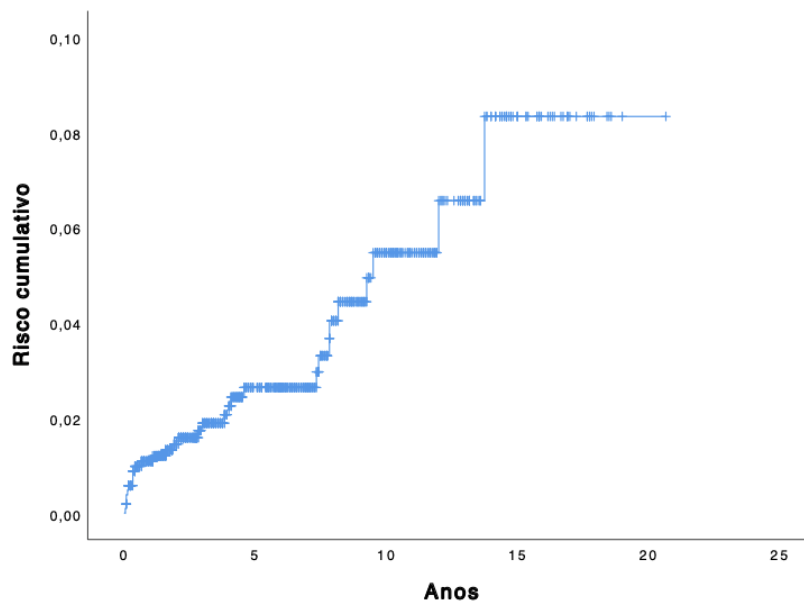
Quanto à incidência do CHC, dos 1.040 pacientes, 30 (2,9%) desenvolveram CHC. Ou seja, um total de 30 casos de CHC foi observado ao longo de 20 anos de acompanhamento (5.627,82 pessoas/ano). A taxa de incidência de CHC para toda a população foi de 5,3 por 1000 pessoas/ano de observação (Tabela 2). Os pacientes tiveram uma incidência cumulativa de 2,6%, 5,3% e 8% em 5, 10 e 15 anos, respectivamente (Figura 2).

Todos os 30 pacientes estavam na fase de cirrose hepática. O diagnóstico do CHC foi determinado por apenas exame de imagem em 15 pacientes (50%), por exame de imagem e alfafetoproteína em 13 (43,4%) e por meio de exame histológico de tecido obtido de biópsia hepática, em 2 pacientes (6,6%).

Tabela 2: Densidade de incidência de CHC global na amostra (por 1000 pacientes-ano).

	N	Número de casos de HCC	Pacientes-ano	Taxa de incidência/1000 pacientes-ano
Densidade de incidência	1040	30	5627,82	5,3

CHC, carcinoma hepatocelular.



CHC, carcinoma hepatocelular; VHB: vírus da hepatite B.

Figura 2: Incidência de CHC ao longo do tempo entre 1040 pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B.

Fatores preditores para o desenvolvimento do CHC

A análise de regressão de Cox univariada revelou que idade, sexo, presença de DM, níveis de HBV-DNA e o HBeAg reagente foram significativamente associados ao desenvolvimento de CHC, como demonstrado na tabela 3. A análise multivariada subsequente revelou que apenas a idade e o HBeAg reagente foram independentemente associados a um risco aumentado de desenvolvimento de CHC (Tabela 4).

Tabela 3: Análise univariada por regressão de Cox de fatores preditores de CHC entre os 1040 pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B.

Variável	N total de casos disponíveis na análise	N de casos de CHC disponíveis na análise	HR (IC 95%)	Valor P
Idade	1040	30	1,043 (1,017; 1,069)	< 0,001
Sexo masculino	1040	30	2,346 (1,098; 5,013)	0,028
Álcool	1040	30	1,004 (0,488; 2,068)	0,991
DM	1040	30	3,148 (1,348; 7,348)	0,008
CHC na família	1040	30	0,048 (0,000; 4287,4)	0,602
HBeAg positivo	1024	30	3,582 (1,832; 8,098)	< 0,001
HBV-DNA \geq 20.000 UI/mL*	985	27	2,744 (1,283; 5,872)	0,009
ALT	887	22	0,925 (0,692; 1,237)	0,599
Anti-HIV reagente	572	22	1,711 (0,230; 12,737)	0,600

* Em relação a < 20.000 UI/mL.

CHC, carcinoma hepatocelular; HR, *hazard ratio*; IC, intervalo de confiança.

Tabela 4: Análise multivariada por regressão de Cox de fatores preditores de CHC – modelo final com os coeficientes ajustados pelo método de Firth.

Variável	HR (IC 95%)	Valor P
Idade	1,044 (1,019; 1,069)	0,0004
HBeAg positivo	4,349 (2,032; 8,890)	0,0003

CHC, carcinoma hepatocelular; HR, *hazard ratio*; IC, intervalo de confiança.

DISCUSSÃO

Na avaliação desta coorte em um único serviço de um estado do nordeste brasileiro, onde existem áreas de endemicidade intermediária da infecção pelo HBV (2,3%) (Nunes et al, 2021) foram avaliados mais de 1.000 pacientes acompanhados por até 20 anos, onde o rastreamento do CHC foi efetivamente realizado em 75% da amostra, que foi acompanhada por no mínimo 8 anos, pelos critérios definidos globalmente (Omata et al, 2017; Galle et al, 2018; Marrero et al, 2018; Ferraz et al, 2020). Não existem dados conhecidos sobre a incidência de CHC em uma população brasileira de portadores de hepatite B.

A mediana da idade foi de 48 anos, um pouco abaixo da descrita nos estudos realizados no Ocidente (Chayanupatkul et al, 2017, Papatheodoridis et a, 2020; Su et al, 2021). É possível que esse valor mais baixo tenha ocorrido pela inclusão de pacientes com idade mínima de 14 anos. Por outro lado, coortes asiáticas, onde a aquisição da infecção ocorre predominantemente no período perinatal, a média de idade foi de 48 anos (Choi et al, 2019; Yang et al. 2020; Liu et al, 2021). Ao contrário da maioria dos estudos de portadores de infecção crônica pelo HBV ao redor do mundo (Arends et al, 2015; Ahn et al, 2016; Huang et al, 2021; Liu et al, 2021; Jiang et al, 2021), nessa amostra observou-se um leve predomínio do sexo feminino. Pode-se especular que pelas baixas condições socioeconômicas da população, a procura por atendimento médico é maior entre as mulheres em regiões com estas características. Entretanto, houve um estudo no Japão que avaliou a incidência de CHC, em pacientes com infecção crônica por HBV e ALT normal, com porcentagem de mulheres semelhante (52,7%) (Kumada et al, 2010), assim como um estudo recente realizado para estimar a prevalência do HBsAg na população mexicana adulta, relatou que a prevalência foi maior nas mulheres do que nos homens (Carnalla et al, 2022).

Houve poucos casos de coinfeções pelo HCV (< 1%) e HIV (3%), o que levou a não exclusão desses pacientes. No Brasil, de acordo com inquérito nacional de HBV realizado pela Sociedade Brasileira de Hepatologia, a coinfeção esteve presente em 2% com HCV e em 0,7% com HIV, confirmando a baixa frequência de coinfeções com estes vírus (Galizzi et a, 2010).

A maioria dos portadores encontrava-se na fase conhecida como portador inativo, ou seja, infecção crônica com HBeAg não reagente, semelhante ao que se descreve em estudos observacionais e de história natural ao redor do mundo (Hsu et al, 2002; Fattovich et al, 2008). Cerca de 200 pacientes eram cirróticos (19,3%). Sugerindo que é uma amostra representativa

de uma coorte de portadores crônicos pelo HBV, como descrito globalmente (Yuen et al, 2009; Galizzi et al, 2010, Arends et al, 2015; Gordon et al, 2019; Yang et al, 2020; Liu et al, 2021).

É sabido que a incidência de CHC em pacientes com hepatite B crônica aumenta do portador inativo até o indivíduo com cirrose (Thiele et al, 2014; Papatheodoridis et al, 2015; Raffetti et al, 2016).

Neste estudo, durante o acompanhamento, 30 pacientes (2,9%) desenvolveram CHC. A taxa de incidência, foi de 5,3/1.000 pessoas-ano, com uma incidência cumulativa em 10 anos inferior a 6%. Todos os casos ocorreram em pacientes com cirrose hepática. O risco para desenvolver CHC foi menor que na maioria dos estudos em outros países, tanto na população ocidental (Ieluzzi et al, 2014; Kramer et al, 2015; Alshuwaykh et al, 2022), quanto na oriental (Beasley, 1988; Liu et al, 2021; Jiang et al, 2021). As diferenças nas taxas de incidência de CHC relatadas por diferentes estudos podem ter várias explicações. Em primeiro lugar, nem sempre as populações são comparáveis, por fatores genéticos, ambientais, idade em que foram infectados, tempo de acompanhamento e também por características virológicas. Por outro lado, espera-se que estudos de coortes envolvendo todos os portadores tenham uma menor proporção de indivíduos com cirrose, portanto a incidência esperada de CHC também seria menor.

Outro fato que deve ser destacado, é que a menor taxa de incidência encontrada neste estudo, pode também ser justificada pelo fato de que foram incluídos todos os pacientes, sem distinção se estavam ou não em tratamento, e é consenso que o tratamento diminui, embora não elimine o risco para CHC (Ahn et al, 2016; Nguyen et al, 2019; Yuan et al, 2022).

Nguyen et al (2019) examinando o efeito do tenofovir (TDF) na incidência de CHC em uma população asiática com hepatite B crônica observaram uma incidência cumulativa em 8 anos significativamente maior no grupo não tratado (20,13% vs 4,69%; $P < 0,0001$), sendo a cirrose um preditor significativo de CHC (5,36 [2,73 – 10,51]; $P < 0,001$).

No presente estudo não houve CHC em não cirróticos. Como a amostra incluída envolvia indivíduos em todas as fases da infecção crônica e foi efetivamente rastreada, é possível que esta seja uma ocorrência não frequente no Brasil. Poderia ser interrogado se a explicação estaria nos genótipos do VHB encontrados no país, onde há predomínio de A, D e F (Wolf et al, 2021), enquanto que o genótipo C, prevalente no sudeste asiático, parece ser mais associado a um risco maior de CHC em não cirróticos atribuído talvez à infecção perinatal e consequentemente muito mais tempo de evolução da infecção favorecendo os efeitos oncogênicos do VHB (Chan et al, 2004; Wong et al, 2013). De qualquer modo, o

desenvolvimento do CHC em pacientes sem cirrose hepática ainda é um tema bastante controverso, pois diferentes definições de cirrose são utilizadas nos diversos estudos e não há critérios universalmente aceitos, em indivíduos sem sinais clínicos ou de imagem evidentes, para definir cirrose na ausência de histologia. Em um estudo icônico que acompanhou 127 pacientes “não cirróticos”, com hepatite crônica confirmada por biópsia, onde cinco indivíduos desenvolveram CHC, a histopatologia do tecido não neoplásico, por ocasião da biópsia para diagnóstico tumoral, o fígado não cirrótico foi observado em apenas dois pacientes (Takano et al, 1995).

No Brasil há poucos dados sobre CHC pelo VHB em fígado não cirrótico. Um estudo que avaliou a frequência de CHC em pacientes com doença hepática de qualquer etiologia, identificou 169 casos, sendo 27 (16%) na ausência de cirrose. Os principais fatores de risco foram HCV em 29,6%, esteatohepatite não alcoólica em 14,8% e HBV em 11,1% (Carvalho et al, 2018). Porém um dos critérios utilizados para o diagnóstico de cirrose foi pela avaliação de marcadores não invasivos, como FIB-4, o que pode ter subestimado os casos de cirrose.

Em inquérito nacional para atualizar a epidemiologia do CHC no Brasil, nas diferentes regiões do país, a ocorrência de CHC sem cirrose ocorreu em 2% dos casos, mas não ficou claro como foi definido o diagnóstico de cirrose (Carrilho et al, 2010). Em um estudo mais recente, a frequência de CHC em pacientes sem cirrose foi maior, ocorrendo em 8% dos casos e o diagnóstico de cirrose foi baseado em critérios semelhantes a este estudo. (Almeida-Carvalho et al, 2017). Confirmando que a cirrose hepática é o principal fator de risco para CHC.

Nesta coorte, os fatores de risco independentemente associados ao CHC foram a idade e a positividade do HBeAg. A idade é um fator conhecido de associação com as neoplasias mais frequentes e também ao desenvolvimento de CHC (Fattovich, 2003; McMahon, 2009). Quanto ao HBeAg, sua presença é um indicativo de replicação viral ativa e indivíduos com HBeAg positivo são mantidos por mais tempo com altas cargas virais favorecendo o desenvolvimento da cirrose e do CHC, fato já bem demonstrado na literatura (Yang et al, 2002; Chen et al, 2006).

Sabe-se que o sexo masculino é um fator reconhecido no desenvolvimento do CHC (Fattovich, 2003; Yuen et al, 2009; Raffetti et al, 2016), porém apesar dessa associação ocorrer, não permaneceu no modelo final.

A variável cirrose foi testada como uma covariável no modelo, porém, de acordo com a distribuição dos dados, particularmente do desfecho do estudo (CHC), todos os casos de CHC

eram cirróticos, tornando inadequada a inclusão, pois este fato gerou uma distorção nas estimativas de cálculo de hazard ratio.

Uma limitação deste estudo é que ele foi um estudo observacional retrospectivo, o qual, inevitavelmente, apresenta desvantagem em relação à qualidade dos dados (dados ausentes, entrada incorreta, falta de padronização), baixo controle da integridade dos dados. Por isso, muitas variáveis clínicas não puderam ser totalmente investigadas, o que pode ter contribuído, por exemplo, para a falta de associação com história familiar de CHC e carga viral.

Em conclusão, a presença de cirrose em todos os pacientes que desenvolveram CHC em uma amostra de portadores do VHB de um único centro brasileiro, em que o rastreamento ocorreu em 75% da amostra, é um dado bastante relevante deste estudo, reforçando a vigilância rigorosa e periódica nos pacientes cirróticos. Os resultados também chamam a atenção para a discussão de quais pacientes precisam realmente ser avaliados a cada seis meses, em um cenário de saúde pública de um país emergente, ainda repleto de agravos, que necessitam de constante vigilância.

REFERÊNCIAS

- Ahn J, Lim JK, Lee HM, Lok AS, Nguyen M, Pan CQ et al. Lower Observed Hepatocellular Carcinoma Incidence in Chronic Hepatitis B Patients Treated with Entecavir: Results of the ENUMERATE Study. *Am J Gastroenterol* 2016; 111 (9): 1297 – 1304.
- Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C et al. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level. *JAMA Oncol.* 2017; 3: 1683–1691.
- Almeida-Carvalho SR, Gomes-Ferraz ML, Loureiro-Matos CA, Benedito-Silva AE, of Carvalho-Filho RJ, Renato-Perez R et al. Practical Considerations of Real Life of Hepatocellular Carcinoma in a Tertiary Center of Brazil. *Ann Hepatol* 2017; 16 (2): 255 – 262.
- Alshuwaykh O, Daugherty T, Cheung A, Goel A, Dhanasekaran R, Ghaziani TT et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus infection in those not meeting criteria for antiviral therapy. *Hepatol Commun* 2022; 6: 3052 – 3061.
- Alvarado-Mora MV, Botelho L, Gomes-Gouvêa MS, de Souza VF, Nascimento MC, Pannuti CS, et al. Detection of Hepatitis B virus subgenotype A1 in a Quilombo community from Maranhão, Brazil. *Virol J* 2011; 8: 415.
- Arends P, Sonneveld MJ, Zoutendijk R, Carey I, Brown A, Fasano M, et al. Entecavir treatment does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: limited role for risk scores in Caucasians. *Gut* 2015; 64 (8): 1289 – 1295.
- Baecker A, Liu X, Vecchia C, Zhang Z-F. Worldwide Incident Hepatocellular Carcinoma Cases Attributable to Major Risk Factors. *Eur J Cancer Prev* 2018; 27 (3): 205 – 212.

Beasley RP. Hepatitis B Virus. The Major Etiology of Hepatocellular Carcinoma. *Cancer* 1988; 61: 1942 – 1956.

Carnalla M, Vidaña-Perez D, Alpuche-Aranda C, Chavez-Tapia NC, Romero-Martínez M, Shamah-Levy T, Barrientos-Gutierrez T. Hepatitis B infection in Mexican adults: Results of a nationally representative survey. *Ann Hepatol* 2022; 27: 100583.

Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Gonçalves CS, Mattos AA, Brazilian HCC Study Group. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics* 2010; 65 (12): 1285 – 1290.

Carvalho KSD, Fonseca LE, Cotrim HP. Hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis: relevance and clinical characteristics. *Hepatoma Res* 2018; 4: 15.
<http://dx.doi.org/10.20517/2394-5079.2018.13>.

Chan HL, Hui AY, Wong ML, Tse AM, Hung LC, Wong VW, Sung JJ. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2004; 53: 1494-1498.

Chayanupatkul M, Omino R, Mittal S, Kramer JR, Richardson P, Thrift AP et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 66: 355 – 362.

Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65–73.

Choi J, Kim HJ, Lee J, Cho S, Ko MJ, Lim Y-S. Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients Treated with Entecavir vs Tenofovir for Chronic Hepatitis B A Korean Nationwide Cohort Study. *JAMA Oncol.* 2019; 5(1): 30 – 36.

European Association for the Study of the Liver. **EASL 2017** Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67 (2): 370 – 398.

Fattovich G. Natural History and Prognosis of Hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003; 23 (1): 47 – 58.

Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D’Onofrio M, Martone E, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut* 2008; 57: 84 – 90.

Ferraz ML, Strauss E, Perez RM, Schiavon LL, Ono SK, Pessoa MG et al. Brazilian Society of Hepatology and Brazilian Society of Infectious Diseases Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatitis B. *Braz J Infect Dis* 2020; 24 (5): 434 – 451.

Galizzi J, Teixeira R, Fonseca JCF, Souto FJD. Clinical profile of hepatitis B virus chronic infection in patients of Brazilian liver reference units. *Hepatol Int* 2010; 4: 511 – 515.

Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, Schirmacher P, Vilgrain V. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 69 (1): 182 – 236; 2018.

Gordon SC, Zhou Y, Li J, Rupp LB, Boscarino JA, Daida YG et al. Effect of treatment of hepatitis B patients with tenofovir disoproxil or entecavir on risk of hepatocellular cancer death in a U.S. Cohort. *J Hepatol* 2019; 70 (1 Suppl): e147.

Hsu Y-S, Chien R-N, Yeh C-T, Sheen I-S, Chiou H-Y, Chu C-M, Liaw Y-F. Long-Term Outcome After Spontaneous HBeAg Seroconversion in Patients with Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2002; 35: 1522 – 1527.

Huang DQ, Hoang JK, Leong J, Riveiro-Barciela M, Maeda M, Yang JD et al. Differential characteristics and outcomes of Asian and non-Asian patients with HBV-related hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2021; 41: 1922 – 1932.

Ieluzzi D, Covolo L, Donato F, Fattovich G. Progression to cirrhosis, hepatocellular carcinoma and liver-related mortality in chronic hepatitis B patients in Italy. *Dig Liver Dis* 2014; 46 (5): 427 – 432.

Jiang XY, Huang B, Huang DP, Wei CS, Zhong WC, Peng DT et al. Long-term follow-up of cumulative incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus patients without antiviral therapy. *World J Gastroenterol* 2021; 27(11): 1101 – 1116.

Kramer JR, Mittal S, Richardson P, El-Serag HB, Kanwal F, DeBakey ME. Comparative effectiveness of tenofovir vs. entecavir in reducing the risk of hepatocellular carcinoma in a U.S. cohort of patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2015; 62: 335A – 336A.

Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection Who Have Normal Alanine Aminotransferase Values. *J Med Virol* 2010; 82: 539 – 545.

Li Y, Huang YS, Wang ZZ et al. Systematic review with meta-analysis: the diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 458 – 469.

Liu M, Tseng T-C, Jun DW, Yeh M-L, Trinh H, GLH et al. Transition rates to cirrhosis and liver cancer by age, gender, disease and treatment status in Asian chronic hepatitis B patients. *Hepatol Int* 2021; 15: 71 – 81.

Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 68 (2); 723 – 750; 2018

McMahon BJ. The Natural History of Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Hepatology* 2009; 49: S45 – S55.

Nguyen MH, Yang H-I, Le A, Henry L, Nguyen N, Lee M-H et al. Reduced Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic and Noncirrhotic Patients with Chronic Hepatitis B Treated with Tenofovir—A Propensity Score-Matched Study. *J Infect Dis* 2019; 219 (1): 10 – 18.

Nunes JDC, Silva DLF, Fonseca LMB et al. Unexpected findings of hepatitis B and delta infection in northeastern Brazil: A public health alert. *Ann Hepatol* 2021; 22: 100272.

Omata M, Cheng A-L, Kokudo N, Kudo M, Lee JM, Jia J et al. Asia–Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int*, 11: 317 – 370; 2017

Papatheodoridis GV, Chan HL-Y, Hansen BE, Janssen HLA, Lampertico P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: Assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol* 2015; 62: 956 – 967.

Papatheodoridis GV, Dalekos GN, Idilman R, Sypsa V, Van Boemmel F, Buti M. Similar risk of hepatocellular carcinoma during long-term entecavir or tenofovir therapy in Caucasian patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2020; (73): 1037 – 1045.

Pereira LMMB, Martelli CMT, Merchán-Hamann E, Montarroyos UR, Braga MC, Lima MLC et al. Population-Based Multicentric Survey of Hepatitis B Infection and Risk Factor Differences among Three Regions in Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 81 (2): 240 – 247.

Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2016; 36: 1239 – 1251.

Roberts SK, Majeed A, Kemp W. Controversies in the Management of Hepatitis B: Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis* 2021; 25: 785 – 803.

Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015; 386: 1546 –1555.

Souto FJD. Distribution of hepatitis B infection in Brazil: the epidemiological situation at the beginning of the 21st century. *Rev Soc Bras Med Trop* 2016; 49 (1): 11 – 23.

Su F, Ioannou GN, Berry K. No difference in hepatocellular carcinoma risk between chronic hepatitis B patients treated with entecavir versus tenofovir. *Gut* 2021; 70 (2): 370 – 378.

Takano S, Yokosuka O, Imazeki F, Tagawa M, Omata M. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B and C: A Prospective Study of 251 Patients. *Hepatology* 1995; 21: 650 – 655.

Tarao K, Nozaki A, Ikeda T, Sato A, Komatsu H, Komatsu T et al. Real impact of liver cirrhosis on the development of hepatocellular carcinoma in various liver diseases—meta-analytic assessment. *Cancer Med.* 2019; 8: 1054 – 1065.

Thiele M, Glud LL, Fiella AD, Dahl EK, Krag A. Large variations in risk of hepatocellular carcinoma and mortality in treatment naïve hepatitis B patients: systematic review with meta-analyses. *PLoS One* 2014; 9 (9): e107177.

Vallet-Pichard A, Pol S. Review article: immunisation against hepatitis B virus infection and the prevention of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021; 53: 1166 – 1182.

WHO. World Health Organization. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.

Wolf JM, Simon D, Lunge VR. Hepatitis B virus genotypes in Brazil: Introduction and dissemination. *Infect Genet Evol* 2021; 93: 104936.

Wong GL-H, Chan HL-Y, You KK-L, Lai JW-Y, Chan VK-K, Cheung KK-C et al. Meta-analysis: the association of hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 517 – 526.

Ximenes RA, Figueiredo GM, Cardoso MR, Stein AT, Moreira RC, Coral G, et al. Population-based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factors in the north, south, and southeast regions of Brazil, 10–20 years after the beginning of vaccination. *Am J Trop Med Hyg* 2015, 93 (6): 1341 – 1348.

Yang H-I, Lu S-N, Liaw Y-F, You S-L, Sun C-A, Wang L-Y et al. Hepatitis B e Antigen and The Risk of Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2002; 347: 168 – 174.

Yang H-I, Yeh M-L, Wong GL, Peng C-Y, Chen C-H, Trinh HN et al. Real-World Effectiveness from the Asia Pacific Rim Liver Consortium for HBV Risk Score for the Prediction of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B Patients Treated with Oral Antiviral Therapy. *J Infect Dis* 2020; 221: 389 – 99.

Yuan B-H, Li R-H, Huo R-R, Li M-J, Papatheodoridis G, Zhong J-H. Lower risk of hepatocellular carcinoma with tenofovir than entecavir treatment in subsets of chronic hepatitis B patients: an updated meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2022; 37: 782 –794.

Yuen M-F, Tanaka Y, Fong D Y-T, Fung J, Wong D K-H, Yuen J C-H et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 80 – 88.

Capítulo 2



Article

PAGE-B and REACH-B Predicts the Risk of Developing Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B Patients from Northeast, Brazil

Alessandra Porto de Macedo Costa ^{1,†}, Marcos Antonio Custódio Neto da Silva ^{2,*,†}, Rogério Soanes Castro ¹, Ana Leatrice de Oliveira Sampaio ¹, Antônio Machado Alencar Júnior ¹, Márcia Costa da Silva ³ and Adalgisa de Souza Palva Ferreira ^{1,*,†}

¹ Center for Liver Studies, University Hospital of the Federal University of Maranhão, Saint Louis CEP 65020-070, MA, Brazil; alcristo@uol.com.br (A.P.d.M.C.); rogeriocastro99@hotmail.com (R.S.C.); leatrice_samp@hotmail.com (A.L.d.O.S.); alj1810@gmail.com (A.M.A.J.)

² Federal University of Maranhão, Medicine Course, Saint Louis CEP 65020-070, MA, Brazil

³ Epidemiological Surveillance Service, State Health Department, Saint Louis CEP 65076-920, MA, Brazil; marciasilva@ufma.br

* Correspondence: marcos.antonio@ufma.br (M.A.C.N.d.S.); adalgisa.f.ferreira@ufma.br (A.d.S.P.F.)

† These authors contributed equally to this work.



Glauber Costa, A.P.d.M.; da Silva, M.A.C.N.; Castro, R.S.; Sampaio, A.L.d.O.; Alencar Júnior, A.M.; da Silva, M.C.; Ferreira, A.d.S.P. PAGE-B and REACH-B Predicts the Risk of Developing Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B Patients from Northeast, Brazil.

Viruses **2022**, *14*, 732. <https://doi.org/10.3390/v14040732>

Academic Editors: Liu L, Lewis-Nimmes and Livia Melo Villar

Received: 22 February 2022

Accepted: 29 March 2022

Published: 31 March 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: This study aims to evaluate the accuracy of the PAGE-B and REACH-B scores in predicting the risk of developing HCC in patients with chronic hepatitis B regularly followed up at a reference service in the State of Maranhão. A historical, longitudinal, retrospective cohort study, carried out from the review of medical records of patients with chronic Hepatitis B. PAGE-B and REACH-B scores were calculated and the accuracy of the scores in predicting the risk of HCC in the studied population was evaluated. A total of 978 patients were included, with a median age of around 47 years, most of them female and not cirrhotic. HCC was identified in 34 patients. Thrombocytopenia, high viral load, male gender and age were associated with the occurrence of HCC. The ROC curve for the PAGE-B score showed a value of 0.78 and for the REACH-B score of 0.79. The cutoff point for PAGE-B was 11 points for greater sensitivity and for REACH-B 7.5 points considering greater sensitivity and 9.5 points considering greater specificity. PAGE-B and REACH-B scores were able to predict the risk of developing HCC in the studied population. The use of risk stratification scores is useful to reduce costs associated with HCC screening.

Keywords: chronic hepatitis B; hepatocellular carcinoma; prevalence; surveillance; PAGE-B; REACH-B

1. Introduction

Chronic hepatitis B virus (HBV) infection is the leading cause of cirrhosis, liver failure and hepatocellular carcinoma (HCC) worldwide [1]. Of chronic carriers of HBV, approximately 15–40% develop chronic hepatitis B [2]. About 90% of patients with chronic hepatitis B seroconvert from HBeAg to anti-HBe and become inactive carriers. However, approximately 10% of patients with chronic hepatitis B have active hepatitis and develop liver cirrhosis at a rate of 2% per year. As the progression of liver disease in patients with chronic hepatitis B is closely associated with active viral replication, a high level of HBV DNA is known to be an independent risk factor for disease progression. Therefore, suppression of HBV with antiviral therapy may reduce the risk of developing cirrhosis and HCC [3].

The risk factors for disease progression in patients with chronic hepatitis B can be divided into three categories: host-related factors, viral factors and hepatic factors [4–6]. Host-related factors can be modifiable or not, such as male gender, age, obesity, family history of HCC, cirrhosis, diabetes mellitus, smoking, alcohol, genetic predisposition, among others. Viral factors include high levels of viral load (HBV-DNA), HBV genotype,

high serum levels of surface antigen (quantitative HBsAg), and presence of hepatitis B virus "E" antigen (HBeAg) [7–13]. Liver factors consist especially of the presence of liver cirrhosis, but also the presence of active hepatitis and coinfection with the hepatitis C virus and the presence of alcoholic or non-alcoholic fatty liver disease [6,14–17].

To assess the risk of patients with chronic hepatitis B to develop HCC, several prognostic scores were developed based on clinical and laboratory parameters, which can help the physician to improve the efficiency and implementation of surveillance and screening strategies [7]. These are scores that were developed in untreated patients, such as the following: GAG-HCC (guide with age, sex, HBV DNA, central promoter mutations and cirrhosis-hepatocellular carcinoma), NGM-HCC (nomogram-hepatocellular carcinoma) and REACH-B (risk estimate for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B); recent models constructed in treated patients include the following: modified REACH-B (mREACH-B), PAGE-B (platelets, age, sex, and HBV), modified PAGE-B (mPAGE-B), CAMD (cirrhosis, age, male sex, and diabetes mellitus) and REAL-B (Asia-Pacific Real-world efficacy for HBV risk scoring); other models based on mixed patients with a proportion of different treatment include the following: CU-HCC (Chinese University-hepatocellular carcinoma), LSM-HCC (liver stiffness measurement-hepatocellular carcinoma) and RWS-HCC (real-world risk score-hepatocellular carcinoma). However, none of them were recommended by guidelines to be widely used in clinical practice. Some crucial case combinations between these models, such as cirrhosis ratio and baseline alanine aminotransferase (ALT) level, appeared significantly different [6,14,18–27].

Most of the scores currently used have been validated in Asian patients. These are scores that are used for patients undergoing treatment for chronic HBV infection and others that are validated for untreated patients. Studies including European Caucasian and American patients have shown that the models are slightly less predictive; however, rates of HCC were very low, significantly limiting conclusions [28,29].

Given this context, the objective of this study was to evaluate the accuracy of the PAGE-B and REACH-B scores in predicting the risk of developing HCC in patients with chronic hepatitis B regularly followed up at a reference service in the State of Maranhão, with a view to improving the efficiency of HCC screening and surveillance in this population.

2. Materials and Methods

2.1. Study Type

This is a historical, longitudinal, retrospective cohort study, carried out from the review of medical records of patients with chronic Hepatitis B followed up at the Liver Studies Center of the University Hospital of the Federal University of Maranhão.

2.2. Study Population

The population selected for this study consisted of all patients with a confirmed diagnosis of chronic Hepatitis B who are being regularly monitored at the Liver Center of the University Hospital of the Federal University of Maranhão since the beginning of activities.

Inclusion criteria were: patients of both sexes, with positive HBsAg and total anti-HBc for at least six months and with complete clinical and laboratory data and with at least 3 follow-up visits with a maximum interval of 1 year between consultations.

Exclusion criteria were: patients without complete information in the medical records or with less than 3 follow-up visits with a maximum interval of 1 year or 3 follow-up visits in the same year.

2.3. Sample

The sample consisted of 1398 patients with chronic hepatitis B of both sexes. A total of 420 patients were excluded, according to the exclusion criteria, with a final sample of 978 patients with chronic hepatitis B.

To calculate the ROC curve of the PAGE-B and REACH-B scores, patients with at least 5 and 3 years of follow-up, respectively, were considered.

2.4. Definitions

2.4.1. Stages of Chronic HBV Infection

The stages of chronic HBV infection were defined according to the recommendations of the European Association for the Study of the Liver (EASL, 2017) [30].

1. Chronic HBeAg positive HBV infection (immunotolerant): presence of HBeAg, high levels of HBVDNA ($>10^7$ IU/mL) and ALT persistently within normal reference values (approximately 40 IU/mL). Histology with minimal or no necroinflammatory activity or fibrosis;
2. Chronic hepatitis B HBeAg positive (immunoactive): presence of HBeAg, elevated HBVDNA (10^4 – 10^7 IU/mL) and ALT above the normal reference value. Histology with moderate or intense necroinflammatory activity and fibrosis;
3. Chronic HBeAg negative HBV infection (inactive carrier): presence of anti-HBe antibody, undetectable or low HBVDNA (<2000 IU/mL), and normal ALT. Histology with minimal necroinflammatory activity;
4. Chronic hepatitis B HBeAg negative (reactivation): absence of HBeAg, usually with the presence of anti-HBe, high levels of HBVDNA (>2000 IU/mL) and ALT above the normal reference value (persistently or intermittently). Histology with moderate or intense necroinflammatory activity and fibrosis.

2.4.2. Liver Cirrhosis

The presence of cirrhosis was defined by clinical, histological, radiological (liver elastography, ultrasonography, computed tomography, magnetic resonance), endoscopic and laboratory criteria.

According to the presentation of cirrhosis, patients were classified into:

Compensated: absence of symptoms of decompensated cirrhosis.

Decompensated: presence of current or past signs and/or symptoms of decompensated cirrhosis: jaundice, ascites, gastrointestinal bleeding and encephalopathy.

2.4.3. Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma

The diagnosis of HCC was identified through the results of imaging tests, alpha-fetoprotein dosage and histopathology recorded in the medical record.

2.4.4. Criteria for the Treatment of Chronic Hepatitis B

Patients started to receive entecavir (ETV) or tenofovir (TDF) based on serum HBV-DNA levels and severity of liver disease according to the criteria of the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Chronic Hepatitis B of the Brazilian Ministry of Health. The criteria for starting therapy were as follows: patient with reactive HBeAg and ALT $> 2\times$ upper limit of normal (ULN); adult over 30 years of age with HBeAg reagent; Patient with non-reactive HBeAg, HBV-DNA >2000 IU/mL and ALT $> 2\times$ ULN [31].

Other criteria independent of HBeAg included: family history of HCC; extrahepatic manifestations with disabling motor involvement, arthritis, vasculitis, glomerulonephritis and polyarteritis nodosa; HIV/HBV or HCV/HBV coinfection; severe acute hepatitis (coagulopathies or jaundice for more than 14 days); chronic hepatitis B reactivation; cirrhosis/liver failure; liver biopsy METAVIR \geq A2F2 or liver elastography > 7.0 kPa; prevention of viral reactivation in patients who will receive immunosuppressive therapy (IMSS) or chemotherapy (CT) [31].

2.5. Data Collection

Data were obtained from the analysis of patients' charts.

The following data were analyzed: age, gender, race, origin, alcohol consumption, comorbidities, co-infection with hepatitis C virus and/or HIV, positive family history for HCC,

pre- and post-treatment HBV DNA levels, serological profile for HCV antigen, replication, ALT levels, alpha-fetoprotein, platelets, presence of cirrhosis and abdominal ultrasound.

In addition, treatment time, antivirals used, dates of consultations and HCC diagnosis were evaluated.

From these data, the PAGE-B and REACH-B scores were calculated to predict the risk of hepatocellular carcinoma in the studied population and to determine the accuracy of these scores in this population.

2.6. Follow-Up

Patients underwent abdominal US \pm serum AFP measurement every 6–12 months for HCC surveillance. When any new lesions were detected on US, patients underwent triphasic CT or dynamic MRI. The diagnosis of HCC was made according to guidelines.

Follow-up was the time interval between initiation of therapy and diagnosis of HCC or the last visit with an imaging result available in the absence of HCC.

Serum levels of HBV DNA were measured by PCR. HBV DNA negativity was considered when the serum level of HBV DNA was <80 IU/mL. Sustained virological response was considered once HBV-DNA negativity was achieved and maintained throughout the course of therapy.

2.7. PAGE-B and REACH-B Scores

The PAGE-B score is based on patient age, sex and platelets and represents a simple and reliable score for predicting 5-year HCC risk in Caucasian patients with chronic B virus infection on entecavir/tenofovir. The score ranges from 0 to 25 points. Low risk patients are those with ≤ 9 points, intermediate risk between 10–17 points and high risk ≥ 18 points [22].

The REACH-B score assesses the risk of developing HCC at 3, 5 and 10 years in untreated patients. The variables included in the risk score are sex, age, ALT, HBeAg status and HBV DNA. The maximum score is 17 points. This score was first validated in the Asian population. The interpretation of the score is described in Table 1 according to Yang et al. (2011) [6].

Table 1. REACH-B interpretation score (adapted).

Points	3 Years Risk	5 Years Risk	10 Years Risk
0	0.0%	0.0%	0.0%
1	0.0%	0.0%	0.1%
2	0.0%	0.0%	0.1%
3	0.0%	0.1%	0.2%
4	0.0%	0.1%	0.3%
5	0.1%	0.2%	0.5%
6	0.1%	0.3%	0.7%
7	0.2%	0.5%	1.2%
8	0.3%	0.8%	2.0%
9	0.5%	1.2%	3.2%
10	0.9%	2.0%	5.2%
11	1.4%	3.3%	8.4%
12	2.3%	5.3%	13.4%
13	3.7%	8.5%	21.0%
14	6.0%	13.6%	32.0%
15	9.6%	21.3%	46.8%
16	15.2%	32.4%	64.4%
17	23.6%	47.4%	81.6%

2.8. Statistical Analysis

Exploratory data analysis included descriptive statistics, mean, median, standard deviation, minimum and maximum values for numerical variables and number and proportion for categorical variables. To analyze the behavior of continuous variables, descriptive

statistics, histogram and boxplot plots and the specific test for the theoretical assumption of normality Shapiro-Wilk were considered.

The comparison between two groups was performed using Student's *t* test or Mann-Whitney test for numerical variables and Pearson's chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables.

ROC curves for PAGE-B and REACH-B scores were constructed in predicting the HCC outcome; the cutoff point that maximized sensitivity and specificity was determined to calculate the accuracy of the marker: sensitivity (S), specificity (E), positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), positive likelihood ratio (PLR), negative likelihood ratio (NLR).

Time-dependent ROC curve was also constructed for the variables PAGE-B and REACH-B, in the prediction of HCC over time, using the R software, survivalROC package.

The ROC curve (receiver operating characteristics) is a traditional and very common method to evaluate the performance of a model for a given event when the response variable is binary. However, when the studied event contains censored and time-dependent data, the most appropriate method is the ROC curve as a function of survival time.

In this perspective, Heagerty and Zheng (2005) [32] present a method of temporal variation of sensitivity and specificity, being considered an incident/dynamic according to the mathematical formulation:

- (I) sensitivity (c, t): $\Pr (M_i > c | \delta_i(t) = 1) - \Pr (M_i > c | T_i > t)$
 (II) specificity (c, t): $\Pr (M_i \leq c | \delta_i(t) = 0) - \Pr (M_i \leq c | T_i > t)$

On what

M = continuous marker

c = truncation

t = instant of time

$\delta(t) = \mathbb{I}(T \leq C)$: failure or censoring event indicator, considering C the censoring time and T the survival time.

Statistical analysis was performed using IBM-SPSS Statistics software version 28 (IBM Corporation, NY, USA) and R software (R CORE TEAM, 2015). *p* values < 0.05 were considered significant.

2.9. Ethical Aspects

This project was submitted and approved by the Research Ethics Committee of the University Hospital of the Federal University of Maranhão under number 23823.006485/2017-06.

3. Results

3.1. Epidemiological and Clinical Characteristics

We included 978 patients with chronic hepatitis B regularly followed up at the Liver Center of the University Hospital of UFMA.

Table 2 describes clinical and epidemiological characteristics of the patients included. The median age was 47 years, most were female (54.3%), had no history of alcohol consumption (57.4%), did not have diabetes (90.4%) or hypertension (80.4%). Most patients with chronic hepatitis B were not cirrhotic (81.4%). As for the family history of HBV and HCC, only 17.8% and 1.7% of the patients, respectively, had a positive family history. (Table 2).

Table 3 shows the serological profile, viral load and laboratory data of the included patients. As for the replication profile, 131 (13.4%) of the patients were HBsAg positive and the majority (75.2%) were anti-HBe positive. Most patients had a viral load < 300 (41.2%) and platelets \geq 200,000 (58.4%). The median of ALT/ULN values was 0.63.

Table 2. Epidemiological and clinical characteristics of the 978 patients with chronic hepatitis B included.

Variables	N (%)
Age (years) *	47.0 (14.0–92.0)
Gender	
Female	531 (54.3)
Male	447 (45.7)
Alcohol	
No	561 (57.4)
Yes	417 (42.6)
Diabetes (DM)	
No	884 (90.4)
Yes	94 (9.6)
Hypertension (HAS)	
No	786 (80.4)
Yes	192 (19.6)
Cirrhosis	
No	795 (81.3)
Yes	183 (18.7)
Family history of HBV	
No	804 (82.2)
Yes	174 (17.8)
Family history of HCC	
No	961 (98.3)
Yes	17 (1.7)

* Data described in median.

Table 3. Serological profile, viral load and laboratory tests among the 978 cases included in the study.

Variables	N (%)
HBsAg	
Positive	978 (100)
Total Anti-HBc	
Positive	978 (100)
HBeAg	
Negative	847 (86.6)
Positive	131 (13.4)
Anti-HBe	
Negative	243 (24.8)
Positive	735 (75.2)
HBV-DNA	
<300	403 (41.2)
300–9,999	351 (35.9)
10,000–99,999	73 (7.5)
100,000–999,999	37 (3.7)
>1000,000	114 (11.7)
Platelets	
≥200,000	571 (58.4)
100,000–199,999	329 (33.6)
<100,000	78 (8.0)
ALT (xULN) *	0.63 (0.12–12.80)

* Data described in median.

Among chronic hepatitis B patients, 386 (39.5%) met the criteria for treatment with antivirals. Of these, most were using tenofovir (48.9%) and entecavir (48.4%). (Table 4).

Table 4. Data related to treatment of the 978 cases included.

Variables	N (%)
Treatment	
No	592 (60.5)
Yes	386 (39.5)
Tenofovir	180 (48.9)
Entecavir	187 (48.4)
Adefovir	01 (0.3)
Lamivudine	04 (1.1)
Interferon	05 (1.3)

3.2. Prevalence of HCC and Univariate Analysis of Risk Factors

The prevalence of HCC in the population studied was 34 cases (3.5%), and most of the diagnosis was made through imaging tests, such as magnetic resonance imaging alone (53.5%) or in combination with alpha-fetoprotein dosage (20.6%), after screening ultrasound suggests the presence of a suspicious nodule.

Table 5 describes the clinical and epidemiological factors associated with the diagnosis of HCC in the population studied. Male sex, older age, presence of cirrhosis, presence of diabetes and not having a family history of HBV were associated with the diagnosis of HCC.

Table 5. Univariate analysis of factors associated with the occurrence of HCC in the 978 patients included in the study.

Variables	HCC		p-Value
	No n (%)	Yes n (%)	
Gender			
Female	521 (98.1)	10 (1.9)	0.003 *
Male	423 (94.6)	24 (5.4)	
Age (years, median)			
Median	47.0	60.5	<0.001 [®]
Alcohol			
No	541 (96.4)	20 (3.6)	0.861 *
Yes	403 (96.6)	14 (3.4)	
Diabetes			
No	857 (96.9)	27 (3.1)	0.037 [#]
Yes	87 (92.6)	07 (7.4)	
Hypertension			
No	762 (96.9)	24 (3.1)	0.144 *
Yes	182 (94.8)	10 (5.2)	
Cirrhosis			
No	795 (100.0)	00 (0.0)	<0.001 *
Yes	149 (81.4)	34 (18.6)	
Family history of HBV			
No	770 (95.8)	34 (4.2)	0.006 *
Yes	174 (100.0)	0 (0.0)	
Family history of HCC			
No	927 (91.8)	34 (3.5)	0.545 [#]
Yes	17 (100.0)	0 (0.0)	

*: Pearson's chi-square test; [®]: Mann-Whitney test; [#]: Fisher's exact test

Table 6 describes the association between serological variables, viral load and laboratory tests with the occurrence of HCC. HBeAg positive, anti-HBe negative, thrombocytopenia and high viral load were associated with the occurrence of HCC.

Table 6. Univariate analysis of serological factors, viral load and laboratory tests associated with the occurrence of HCC in the 978 patients included in the study.

Variables	HCC		p-Value
	No n (%)	Yes n (%)	
HbeAg			
Negative	828 (97.8)	19 (2.2)	<0.001 [#]
Positive	116 (88.5)	15 (11.5)	
anti-HBe			
Negative	228 (93.8)	15 (6.2)	0.008 *
Positive	716 (97.4)	19 (2.6)	
Platelets			
≥200.000	564 (98.8)	07 (1.2)	<0.001 *
199.999–100.000	313 (95.1)	16 (4.9)	
<100.000	67 (85.9)	11 (14.1)	
HBVDNA			
≤300	389 (96.5)	14 (3.5)	0.007 [#]
300–9.999	345 (98.3)	06 (1.7)	
10.000–99.999	69 (94.5)	04 (5.5)	
100.000–999.999	32 (86.5)	05 (13.5)	
>1000.000	109 (95.6)	05 (4.4)	

*: Pearson's chi-square test; [#]: Fisher's exact test.

3.3. Risk Scores for HCC

To assess the risk of developing HCC in the studied population, two prognostic scores were applied, PAGE-B and REACH-B. To analyze the accuracy of the PAGE-B, only patients with medical follow-up for at least 5 years ($n = 479$) were included. To analyze the accuracy of REACH-B, only patients with medical follow-up for at least 3 years ($n = 682$) were included.

The median score for PAGE-B was 10 and for REACH-B it was 6.

3.4. Application of the Time-Dependent ROC Curve Technique—ROC (t)

According to the mathematical formulation describe in the Methods section, for each instant t , the units at risk are initially divided into two groups. Sensitivity is measured with a group of individuals with a mark greater than the truncation (c) and the group of individuals referring to specificity, composed of individuals that have a time of failure or censorship greater than the instant of time (t). Based on this approach, it is possible to estimate the time dependent ROC curve. The graphic representation deals with ordered pairs: "sensitivity (c, t)" versus "1-specificity (c, t)", for all values of c . From this approach, one can also calculate the area under the ROC curve, corresponding to AUC, where the value 1 represents the perfect model, while an area below 0.50 represents the model with poor data adherence. In addition, AUC measures the predictive ability of the model to correctly classify individuals in an event [33].

To generate the results of the time-dependent ROC curve, the R software package known as survivalROC was used, constructing the graphs of the PAGE-B and REACH-B variables that indicated the behavior of sensitivity and 1-specificity, over a given time. (t). The results are shown in Figures 1 and 2 below and in Table 7.

Table 7. Area under the ROC curve of PAGE-B and REACH-B markers in HCC prediction.

Score	Area	CI 95%		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
PAGE-B	0.788	0.661	0.915	0.005
REACH-B	0.794	0.695	0.893	<0.001

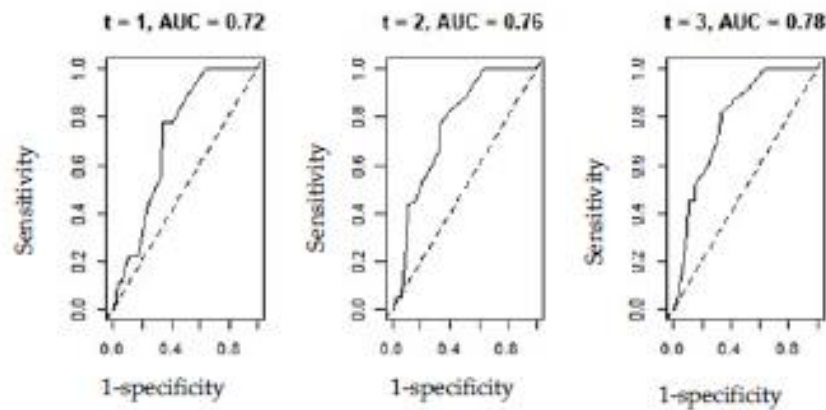


Figure 1. ROC curve-dependent time for the PAGE-B variable.

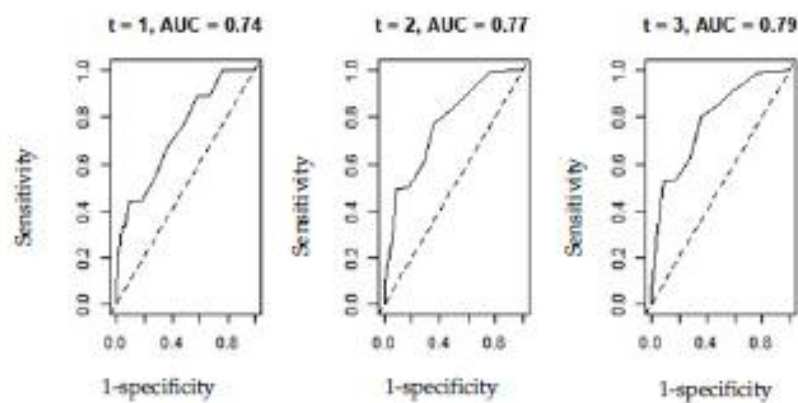


Figure 2. ROC curve-dependent time for the REACH-B variable.

It is observed that considering the scenario of times $t = 1, 2$ and 3 years, the values of $AUC(t)$ in both graphs showed an increase and improvement in the shape of the curve, becoming more concave, expressing the idea of data adherence. Consequently, the results imply the most appropriate values of sensitivity and specificity.

3.5. PAGE-B and REACH-B ROC Curve

To analyze the performance of the PAGE-B and REACH-B scores in the prediction of HCC, initially the ROC curve was constructed with the values of sensitivity and complement of specificity.

To analyze the accuracy of the PAGE-B, only patients with medical follow-up for at least 5 years ($n = 479$) were included. Of the 479 patients, 8 developed HCC.

To analyze the accuracy of REACH-B, only patients with medical follow-up for at least 3 years ($n = 682$) were included. Of the 682 patients, 16 developed HCC.

The ROC curve is in the figures below (Figures 3 and 4).

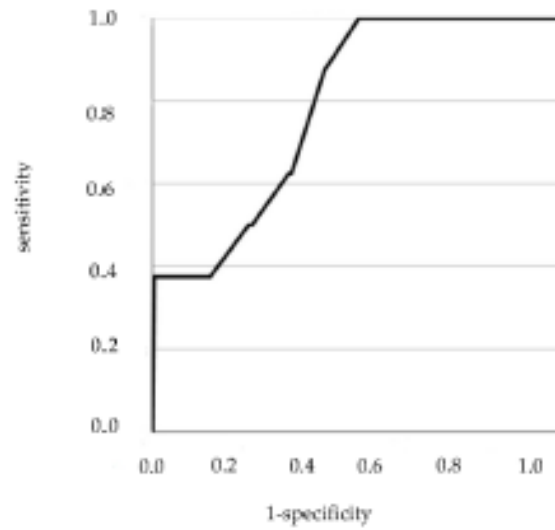


Figure 3. ROC curve for the PAGE-B variable.

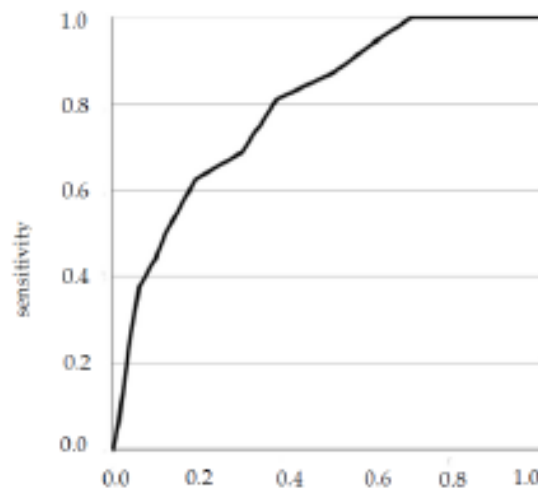


Figure 4. ROC curve for the REACH-B variable.

The cut-off point that maximized sensitivity and specificity for PAGE-B was 11 points. In this way, the accuracy was calculated, as shown in the table below (Table 8).

Table 8. Distribution of patients with and without hepatocellular carcinoma, according to the PAGE-B score and calculation of accuracy.

PAGE-B		HCC		Total				
		Yes	No					
PAGE-B	<11	1	274	275				
	≥11	7	197	204				
PAGE-B ≥ 11		Sensitivity 0.875	Specificity 0.582	PPV 0.034	NPV 0.996	PLR 2.09	NLR 0.214	Accuracy 0.586

PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; PLR: positive likelihood ratio; NLR: negative likelihood ratio.

For the REACH-B score, two cut-off points were interesting to maximize sensitivity and specificity, with 7.5 showing greater sensitivity and 9.5 greater specificity. Thus, the accuracy was calculated for the two cut-off points (Tables 9 and 10).

Table 9. Distribution of patients with and without hepatocellular carcinoma, according to REACH-B.

REACH-B	HCC			
	Yes	No		
REACH-B	≥7.5	13	255	
	<7.5	03	411	
	≥9.5	10	129	
	<9.5	06	537	

Table 10. Accuracy in HCC prediction, using the cut-off point ≥7.5 and ≥9.5 in the REACH-B score.

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	PLR	NLR	Accuracy
REACH-B ≥ 7.5	0.812	0.637	0.048	0.992	2.122	0.303	0.621
REACH-B ≥ 9.5	0.625	0.806	0.071	0.988	3.226	0.465	0.802

PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; PLR: positive likelihood ratio; NLR: negative likelihood ratio.

4. Discussion

Patients with chronic hepatitis B are at risk of developing HCC, with a significant impact on morbidity and mortality associated with this diagnosis [34]. In this sense, screening every 6–12 months with ultrasound associated with alpha-fetoprotein dosage is recommended in patients with chronic hepatitis B, especially in those with liver cirrhosis [35,36].

However, later studies identified patients with a cumulatively lower incidence of developing HCC, especially patients undergoing treatment with nucleos(t)id analogues [3,37]. This uncertainty of residual HCC development in treated patients was addressed by the PAGE-B risk score (integrating age, sex, and platelet count, which primarily selects Caucasian patients at low risk for HCC [22,38,39]. PAGE-B score, patients in the low-risk HCC group (≤9 points) do not develop HCC on stable therapy during a 5-year follow-up [22]. These data led the European Association for the Study of the Liver (EASL) to recommend that patients with chronic hepatitis B categorized as low risk by PAGE-B could delay the HCC surveillance strategy [40].

In our series, we identified a good sensitivity of the PAGE-B score in predicting the risk of developing HCC at 5 years of follow-up. For our population, we identified the value of 11 points as having the best sensitivity and accuracy for diagnosing HCC in the included patients. The analysis of the ROC curve (t) also identified better AUC as the years of follow-up increased. Thus, it is suggested that patients with less than 11 points on the PAGE-B score may have a longer follow-up time than traditionally performed.

A study carried out by Sprinzl et al. (2021) showed that the adoption of the PAGE-B score in patients with Hepatitis B as a screening tool could reduce screening costs for HCC

by 15.51%. In the population studied in Germany, 1.35% to 7.65% of patients of Caucasian descent infected with HBV could defer HCC screening according to population estimates if they adopted PAGE-B for risk stratification [41].

Wu et al. (2021) performed a meta-analysis evaluating several prognostic scores on HCC. Discrimination was generally acceptable for all scores analyzed, with an area under the curve ranging from 0.70 (for REACH-B: 95% CI, 0.63–0.76) for a 3-year forecast, 0.68 (REACH-B: 95% CI, 0.64–0.73) for a 5-year forecast and 0.70 (PAGE-B: 95% CI, 0.58–0.80) to 0.81 for a 10-year forecast [42]. In the analyzed cohort, AUC for PAGE-B was 0.78 and REACH-B was 0.79, according to literature data.

Several HCC risk scores have been developed to predict the risk of HCC in patients with chronic hepatitis B. All of these risk scores use clinical variables and appear to be easily applicable for most patients. Direct comparison between different scores is not possible due to differences in the variables analyzed. Although different HCC risk scores show variable performance in different populations, they all have high NPVs to exclude the development of HCC in patients with chronic hepatitis B. To date, PAGE-B demonstrates good predictability for the development of HCC in patients, with Asians and Caucasians undergoing treatment [43].

Some limitations of the two scores can also be highlighted. A significant decrease in discrimination in REACH-B was detected for treated vs. untreated patients ($p = 0.004$ for a 5-year forecast and $p < 0.001$ for a 10-year forecast) and cirrhotic vs. non-cirrhotic patients ($p = 0.003$ for a 3-year forecast). Regarding calibration, underestimation of the risk of HCC was detected in REACH-B (3-year total O/E ratio 14 2.58) and PAGE-B (5-year total O/E ratio 14 1 0.70) for cirrhotic patients).

5. Conclusions

Patients with chronic hepatitis B are at risk for developing HCC. In our series, most patients were cirrhotic. The performance of PAGE-B and REACH-B scores proved to be an interesting tool to predict the risk of developing HCC in the studied population, being easy to apply and reproducible.

The PAGE-B and REACH-B scores showed good results in predicting the development of HCC in our cohort. The use of these scores may contribute to reducing the costs of performing ultrasound and laboratory tests to screen for HCC.

Author Contributions: Conceptualization, A.P.d.M.C., M.A.C.N.d.S. and A.d.S.P.F.; methodology, A.P.d.M.C., M.A.C.N.d.S. and A.d.S.P.F.; formal analysis, A.P.d.M.C., M.A.C.N.d.S. and A.d.S.P.F.; investigation, A.P.d.M.C., M.A.C.N.d.S., M.C.d.S., R.S.C., A.L.d.O.S. and A.M.A.J.; writing—original draft preparation, M.A.C.N.d.S.; writing—review and editing, A.P.d.M.C., M.A.C.N.d.S., A.d.S.P.F., A.L.d.O.S., A.M.A.J. and R.S.C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: Coordination of Superior Level Staff Improvement (CAPES) Financial Code 001.

Institutional Review Board Statement: This project was submitted and approved by the Research Ethics Committee of the University Hospital of the Federal University of Maranhão under number 23523.006485/2017-06.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: All available data is included in the manuscript.

Acknowledgments: To the Center for Liver Studies at the University Hospital of Federal University of Maranhão.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Fattovich, G.; Bortolotti, F.; Donato, F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J. Hepatol.* **2008**, *48*, 335–352. [CrossRef] [PubMed]
2. Lok, A.S.; McMahon, B.J. Chronic hepatitis B Update 2009. *Hepatology* **2009**, *50*, 661–662. [CrossRef] [PubMed]

3. Hosaka, T.; Suzuki, E.; Kobayashi, M.; Seko, Y.; Kawamura, Y.; Sezaki, H.; Akuta, N.; Suzuki, Y.; Saitoh, S.; Arase, Y.; et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology* **2013**, *58*, 98–107. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
4. Wong, G.L.; Wong, V.W. Risk prediction of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in the era of antiviral therapy. *World J. Gastroenterol.* **2013**, *19*, 6515–6522. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Chen, C.J.; Yu, M.W.; Liaw, Y.F. Epidemiological characteristics and risk factors of hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **1997**, *12*, S294–S308. [\[CrossRef\]](#)
6. Yang, H.L.; Yuen, M.F.; Chan, H.L.; Han, K.H.; Chen, P.J.; Kim, D.Y.; Ahn, S.H.; Chen, C.J.; Wong, V.W.; Seto, W.K. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): Development and validation of a predictive score. *Lancet Oncol.* **2011**, *12*, 568–574. [\[CrossRef\]](#)
7. Wong, V.W.; Janssen, H.L. Can we use HCC risk scores to individualize surveillance in chronic hepatitis B infection? *J. Hepatol.* **2015**, *63*, 722–732. [\[CrossRef\]](#)
8. Yang, H.L.; Lu, S.N.; Liaw, Y.F.; You, S.L.; Sun, C.A.; Wang, L.Y.; Hsiao, C.K.; Chen, P.J.; Chen, D.S.; Chen, C.J. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **2002**, *347*, 168–174. [\[CrossRef\]](#)
9. Chen, C.J.; Yang, H.L.; Su, J.; Jen, C.L.; You, S.L.; Lu, S.N.; Huang, G.T.; Iloeje, U.H. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* **2006**, *295*, 65–73. [\[CrossRef\]](#)
10. Andreati, T.; Serfaty, I.; Mohand, D.; Dernaika, S.; Wendum, D.; Chazouilleres, O.; Foupon, R. Chronic hepatitis B virus carriers in the immunotolerant phase of infection: Histologic findings and outcome. *Glt. Gastroenterol. Hepatol.* **2007**, *5*, 636–641. [\[CrossRef\]](#)
11. Wong, V.W.; Sung, J.J. Diagnosis and personalized management of hepatitis B including significance of genotypes. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2012**, *25*, 570–577. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Kao, J.H.; Chen, P.J.; Lai, M.Y.; Chen, D.S. Basal core promoter mutations of hepatitis B virus increase the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers. *Gastroenterology* **2003**, *124*, 327–334. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Chan, H.L.; Thompson, A.; Martinot-Peignoux, M.; Piratvisuth, T.; Cornberg, M.; Brunetto, M.R.; Tillmann, H.L.; Kao, J.H.; Jia, J.D.; Widenmeyer, H.; et al. Hepatitis B surface antigen quantification: Why and how to use it in 2011—A core group report. *J. Hepatol.* **2011**, *55*, 1121–1131. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Yuen, M.F.; Tanaka, Y.; Fong, D.Y.; Fung, J.; Wong, D.K.; Yuen, J.C.; But, D.Y.; Chan, A.O.; Wong, B.C.; Mizokami, M.; et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J. Hepatol.* **2009**, *50*, 80–88. [\[CrossRef\]](#)
15. Wong, G.L.; Chan, H.L.; Yiu, K.K.; Lai, J.W.; Chan, V.K.; Cheung, K.K.; Wong, E.W.; Wong, V.W. Meta-analysis: The association of hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2013**, *37*, 517–526. [\[CrossRef\]](#)
16. Chan, H.L.; Te, C.H.; Mo, F.; Koh, J.; Wong, V.W.; Wong, G.L.; Chan, L.S.; Yeo, W.; Sung, J.J.; Mok, T.S. High viral load and hepatitis B virus subgenotype are associated with increased risk of hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.* **2008**, *26*, 177–182. [\[CrossRef\]](#)
17. Tseng, T.C.; Liu, C.J.; Yang, H.C.; Su, T.H.; Wang, C.C.; Chen, C.L.; Kuo, S.H.; Liu, C.H.; Chen, P.J.; Chen, D.S.; et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology* **2012**, *142*, 1140–1149.e3. [\[CrossRef\]](#)
18. Yang, H.-L.; Sherman, S.J.; Su, J.; Chen, P.-J.; Liaw, Y.-F.; Iloeje, U.H.; Chen, C.J. Nomograms for risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J. Clin. Oncol.* **2010**, *28*, 2437–2444. [\[CrossRef\]](#)
19. Wong, V.W.-S.; Chan, S.L.; Mo, F.; Chan, T.-C.; Loong, H.H.-E.; Wong, G.L.-H.; Liu, Y.Y.-N.; Chan, A.T.-C.; Sung, J.J.-Y.; Yeo, W.; et al. Clinical scoring system to predict hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers. *J. Clin. Oncol.* **2010**, *28*, 1660–1665. [\[CrossRef\]](#)
20. Wong, G.L.-H.; Chan, H.L.-Y.; Wong, C.K.-Y.; Leung, C.; Chan, C.Y.; Ho, P.P.-L.; Chung, V.C.-Y.; Chan, Z.C.-Y.; Te, Y.-K.; Chim, A.M.-L.; et al. Liver stiffness-based optimization of hepatocellular carcinoma risk score in patients with chronic hepatitis B. *J. Hepatol.* **2014**, *60*, 339–345. [\[CrossRef\]](#)
21. Lee, H.W.; Yoo, E.J.; Kim, B.K.; Kim, S.U.; Park, J.Y.; Kim, D.Y.; Ahn, S.H.; Han, K.-H. Prediction of development of liver-related events by transient elastography in hepatitis B patients with complete virological response on antiviral therapy. *Am. J. Gastroenterol.* **2014**, *109*, 1241–1249. [\[CrossRef\]](#)
22. Papathodoridis, G.; Dalekos, G.; Sypsa, V.; Yurdakudun, C.; Buti, M.; Goulis, J.; Calleja, J.L.; Chi, H.; Manolakopoulos, S.; Mangia, C.; et al. PAGE-B: A risk score for hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B under a 5-year entecavir or tenofovir therapy. *J. Hepatol.* **2016**, *64*, 800–806. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Poh, Z.; Shen, L.; Yang, H.-L.; Seto, W.-K.; Wong, V.W.; Lin, C.-Y.; Goh, B.-B.G.; Chang, P.-E.J.; Chan, H.L.-Y.; Yuen, M.-F.; et al. Real-world risk score for hepatocellular carcinoma (RWS-HCC): A clinically practical risk predictor for HCC in chronic hepatitis B. *Gut* **2016**, *65*, 887–888. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Kim, J.H.; Kim, Y.D.; Lee, M.; Jun, B.; Kim, T.S.; Suk, K.T.; Kang, S.H.; Kim, M.Y.; Cheon, G.J.; Kim, D.J.; et al. Modified PAGE-B score predicts the risk of hepatocellular carcinoma in Asians with chronic hepatitis B on antiviral therapy. *J. Hepatol.* **2018**, *69*, 1066–1073. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Hsu, Y.-C.; Yip, T.C.-F.; Ho, H.J.; Wong, V.W.-S.; Huang, Y.-T.; El-Serag, H.B.; Lee, T.-Y.; Wu, M.-S.; Lin, J.-T.; Wong, G.L.-H.; et al. Development of a scoring system to predict hepatocellular carcinoma in Asians on antivirals for chronic hepatitis B. *J. Hepatol.* **2018**, *69*, 278–285. [\[CrossRef\]](#)

26. Yu, J.H.; Suh, Y.J.; Joo, Y.-J.; Heo, N.-Y.; Jang, J.W.; You, C.R.; An, H.Y.; Lee, J.-W. Prediction model for hepatocellular carcinoma risk in treatment-naïve chronic hepatitis B patients receiving entecavir/tenofovir. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2019**, *31*, 865–872. [\[CrossRef\]](#)
27. Yang, H.-L.; Wei, M.-L.; Wong, G.L.-H.; Peng, C.-Y.; Chen, C.-H.; Trinh, H.N.; Cheung, K.-S.; Xie, Q.; Su, T.-H.; Kazuka, R.; et al. Real-world effectiveness from the Asia Pacific Rim liver consortium for HBV risk score for the prediction of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients treated with oral antiviral therapy. *J. Hyg. Dis.* **2020**, *221*, 389–399. [\[CrossRef\]](#)
28. Sarin, S.K.; Kumar, M.P.; Lata, G.K.; Abbas, Z.; Chan, H.L.Y.; Chen, C.J.; Chen, D.-S.; Chen, H.L.; Chien, R.N.; Dokmeci, A.; et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: A 2015 update. *Hepatol. Int.* **2016**, *10*, 1–98. [\[CrossRef\]](#)
29. Kim, G.-A.; Lee, H.C.; Kim, M.-J.; Ha, Y.; Park, E.J.; An, J.; Lee, D.; Shim, J.H.; Kim, K.M.; Lim, Y.-S. Incidence of hepatocellular carcinoma after HBsAg seroconversion in chronic hepatitis B patients: A need for surveillance. *J. Hepatol.* **2015**, *62*, 1092–1099. [\[CrossRef\]](#)
30. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* **2017**, *67*, 370–398. [\[CrossRef\]](#)
31. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria no 43, de 9 de Dezembro de 2016. Torna Pública a Decisão de Atualizar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções, no Âmbito do Sistema Único de Saúde—SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2016 dez 9 [citado 2019 dez 16]; Seção 1:121. Available online: http://conitec.gov.br/images/Re-latorios/Portaria/2016/Portaria_SCTIE_47_2016.pdf (accessed on 16 January 2022).
32. Huggerty, J.P.; Zheng, Y. Survival Model Predictive Accuracy and ROC Curves. *Biometrics* **2005**, *61*, 92–105. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Hosmer, D.W.; Lemeshow, S. *Applied Logistic Regression*; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, USA, 2000.
34. B-Srang, H.B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* **2012**, *142*, 1264–1273e1. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Costentin, C.E.; Layese, R.; Bourcier, V.; Cagnot, C.; Marcollin, P.; Guyader, D.; Pol, S.; Larrey, D.; De Ledinghen, V.; Ouzan, D.; et al. Compliance with hepatocellular carcinoma surveillance guidelines associated with increased Lead-time adjusted survival of patients with compensated viral cirrhosis: A multi-center cohort study. *Gastroenterology* **2018**, *155*, 431–442.e410. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
36. Cornberg, M.; Protzer, U.; Petersen, J.; Wedemeyer, H.; Berg, T.; Jilg, W.; Erhardt, A.; Wirth, S.; Sarrazin, C.; Dollinger, M.M.; et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection—The German guidelines. *Z. Gastroenterol.* **2011**, *49*, 871–930. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
37. Liaw, Y.-F.; Sung, J.J.Y.; Chow, W.C.; Farrell, G.; Lee, C.-Z.; Yuen, H.; Tawandee, T.; Taa, Q.-M.; Shue, K.; Keene, O.; et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N. Engl. J. Med.* **2004**, *351*, 1521–1531. [\[CrossRef\]](#)
38. Riveiro-Barciela, M.; Tabernero, D.; Calleja-Panera, J.L.; Lera, S.; Marzano, M.L.; Rodriguez, F.G.; Crespo, J.; Piqueras, B.; Pascasio, J.M.; Comas, C.; et al. Effectiveness and safety of Entecavir or Tenofovir in a Spanish cohort of chronic hepatitis B patients: Validation of the page-B score to predict hepatocellular carcinoma. *Dig. Dis. Sci.* **2017**, *62*, 784–793. [\[CrossRef\]](#)
39. Brouwer, W.P.; Van Der Meer, A.J.P.; Boonstra, A.; Plompen, E.P.C.; Pas, S.D.; De Knegt, R.J.; De Man, R.A.; Kato, F.J.W.T.; Janssen, H.L.A.; Hansen, B.E. Prediction of long-term clinical outcome in a diverse chronic hepatitis B population: Role of the PAGE-B score. *J. Viral. Hepat.* **2017**, *24*, 1023–1031. [\[CrossRef\]](#)
40. European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the L: EASL clinical practice guidelines Management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* **2018**, *68*, 182–236. [\[CrossRef\]](#)
41. Sprinzl, M.F.; Feist, C.; Koch, S.; Kremer, W.M.; Lackner, K.J.; Weinmann, A.; Galle, P.R. Cost evaluation of PAGE-B risk score guided HCC surveillance in patients with treated chronic hepatitis B. *BMC Health Serv. Res.* **2021**, *21*, 846. [\[CrossRef\]](#)
42. Wu, S.; Zeng, N.; Sun, F.; Jia, J.; You, H.; Yang, H.L. Hepatocellular Carcinoma Prediction Models in Chronic Hepatitis B: A Systematic Review of 14 Models and External Validation. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2021**, *19*, 2499–2513. [\[CrossRef\]](#)
43. Gao, J.; Gao, X.S. Prediction models for development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients. *World J. Clin. Cases* **2021**, *9*, 3238–3251. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

5. CONCLUSÃO DA TESE

- A taxa de adesão ao rastreamento do CHC ocorreu em 75% dos portadores de infecção crônica pelo VHB estudados.
- Em relação à incidência do CHC, 30 pacientes (2,9%) desenvolveram o tumor durante o acompanhamento, não sendo observado a sua ocorrência em indivíduos sem cirrose hepática.
- A taxa de incidência anual foi de 5,3 casos por 1.000 indivíduos, com incidências cumulativas de 2,6%, 5,3% e 8% em 5, 10 e 15 anos, respectivamente.
- Idade e HBeAg positivo foram os únicos fatores de risco independentemente associados ao desenvolvimento de CHC nessa amostra.
- A aplicação dos escores PAGE-B e REACH-B mostrou ser uma ferramenta interessante para predizer o risco de desenvolver CHC na população estudada, sendo de fácil aplicação e reprodutível.
- Os escores PAGE-B e REACH-B mostraram boa acurácia diagnóstica na detecção de pacientes sob risco de CHC.

REFERÊNCIAS DA TESE

AKINYEMIJU T, ABERA S, AHMED M, ALAM N, ALEMAYOHU MA, BA CA et al. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional and national level. *JAMA Oncol*, 3 (12): 1683 – 1691; 2017.

ALLAIRE M, EL HAJJ W, BRICHLER S, DIALLO K, FANICA D, BLAISE L et al. Prior surveillance and antiviral treatment improve the prognosis of HCC developed in HBV patients in the West. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 45: 101436; 2021.

ALVARADO-MORA MV, BOTELHO L, GOMES-GOUVÊA MS, DE SOUZA VF, NASCIMENTO MC, PANNUTI CS, et al. Detection of Hepatitis B virus subgenotype A1 in a Quilombo community from Maranhão, Brazil. *Virol J*, 8: 415; 2011.

ARENDS P, SONNEVELD MJ, ZOUTENDIJK R, CAREY I, BROWN A, FASANO M et al. Entecavir treatment does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: limited role for risk scores in Caucasians. *Gut*, 64: 1289 – 1295; 2015.

BAECKER A, LIU X, VECCHIA C, ZHANG Z-F. Worldwide Incident Hepatocellular Carcinoma Cases Attributable to Major Risk Factors. *Eur J Cancer Prev*, 27 (3): 205 – 212; 2018.

BEASLEY RP. Hepatitis B vírus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 15; 61 (10):1942 – 1956; 1988.

BECK J, NASSAL M. Hepatitis B virus replication. *World J Gastroenterol*, 13 (1): 48 – 64; 2007.

BRUIX J, SHERMAN M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*, 53: 1020 – 1022; 2011.

CALLE EE, RODRIGUEZ C, WALKER-THURMOND K, THUN MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*, 348: 1625 –1638; 2003.

CHAGAS AL, MATTOS AA, CARRILHO FJ, BITTENCOURT PL and Members of the Panel of the 2nd Consensus of the Brazilian Society of Hepatology on the Diagnosis and Management of Hepatocellular Carcinoma. Brazilian Society of Hepatology updated recommendations for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Arq Gastroenterol*, 57 (Suppl 1): 1 – 20; 2020.

CHAN HLY, HUI AY, WONG ML, TSE AML, HUNG LCT, WONG VWS et al. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Gut*, 53: 1494 – 1498; 2004.

CHAYANUPATKUL M, OMINO R, MITTAL S, KRAMER JR, RICHARDSON P, THRIFT AP et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, 66: 355 – 362; 2017.

CHEN C-J, YANG H-I. Natural history of chronic hepatitis B REVEALed. *J Gastroenterol Hepatol*, 26 (4): 628 – 38; 2011.

CHEN C-J, YANG H-I, SU J, JEN C-L, YOU S-L, LU S-N, HUANG G-T, ILOEJE UH, for the REVEAL-HBV Study Group. Risk of Hepatocellular Carcinoma Across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level. *JAMA*, 295: 65 – 73; 2006.

CHEN C-L, YANG H-I, YANG W-S, LIU C-J, CHEN P-J, YOU S-L et al. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: A follow-up study in Taiwan. *Gastroenterology*, 135 (1): 111 – 121; 2008.

CHU YJ, YANG HI, WU HC, LIU J, WANG LY, LU SN et al. Aflatoxin B1 exposure increases the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus carriers. *Int J Cancer*, 141: 711 – 720; 2017.

CHUANG YC, TSAI KN, OU JHJ. Pathogenicity and virulence of hepatitis B virus. *Virulence*, 13 (1): 258 – 296; 2022.

EL-SERAG HB, TRAN T, EVERHART JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 126 (2): 460 – 468; 2004.

European Association for the Study of the Liver. **EASL 2017** Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, 67 (2): 370 – 398; 2017.

- FATTOVICH G. Natural history of hepatitis B. *Journal of Hepatology*, 39: S50 – S58; 2003.
- FATTOVICH G, BORTOLOTTI F, DONATO F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *Journal of Hepatology*, 48: 335 – 352; 2008a.
- FATTOVICH G, OLIVARI N, PASINO M, D’ONOFRIO M, MARTONE E, DONATO F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut*, 57 (1): 84 – 90; 2008b.
- FATTOVICH G, STROFFOLINI T, ZAGNI I, DONATO F. Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Incidence and Risk Factors. *Gastroenterology*, 27: S35 – S50; 2004.
- FERRAZ ML, STRAUSS E, PEREZ RM, SCHIAVON LL, ONO SK, PESSOA MG et al. Brazilian Society of Hepatology and Brazilian Society of Infectious Diseases Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatitis B. *Bras J Infect Dis*, 24 (5): 434 – 451; 2020.
- GALLE PR, FORNER A, LLOVET JM, MAZZAFERRO V, PISCAGLIA F, RAOUL J-L, SCHIRMACHER P, VILGRAIN V. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 69 (1): 182 – 236; 2018.
- GALLES NC, LIU PY, UPDIKE RL, FULLMAN N, NGUYEN J, ROLFE S et al. GBD 2020, Release 1, Vaccine Coverage Collaborators. Measuring routine childhood vaccination coverage in 204 countries and territories, 1980–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2020, Release 1. *Lancet*, 398: 503 – 21; 2021.
- GANEM D, PRINCE AM. Hepatitis B Virus Infection – Natural History and Clinical Consequences. *N Engl J Med*, 350: 1118 – 1129; 2004.
- HASSAN MM, BOTRUS G, ABDEL-WAHAB R, WOLFF RA, LI D, TWEARDY D et al. Estrogen Replacement Reduces Risk and Increases Survival Times of Women with Hepatocellular Carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 15 (11): 1791 – 1799; 2017.
- HUANG DQ, LI X, LE MH, LE AK, YEO YH, TRINH HN et al. Natural History and Hepatocellular Carcinoma Risk in Untreated Chronic Hepatitis B Patients with Indeterminate Phase. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 20 (8): 1803 – 1812; 2022.

HWAN YJ, SHIN J, JIN Y-J, LEE J-W. Comparison of clinical manifestations and outcomes of noncirrhotic and cirrhotic hepatocellular carcinoma patients with chronic hepatitis B. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 32: 66 – 73; 2020.

IELUZZI D, COVOLO L, DONATO F, FATTOVICH G. Progression to cirrhosis, hepatocellular carcinoma and liver-related mortality in chronic hepatitis B patients in Italy. *Dig Liver Dis*, 46 (5): 427 – 432; 2014.

ILOEJE UH, YANG H-I, JEN C-L, SU J, WANG L-Y, YOU S-L, CHEN C-J, for the Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/cancer – hepatitis B virus study group. Risk and Predictors of Mortality Associated with Chronic Hepatitis B Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 5 (8): 921 – 931; 2007.

KAO JH. Hepatitis B viral genotypes: clinical relevance and molecular characteristics. *J Gastroenterol Hepatol*, 17 (6): 643 – 50; 2002.

KIM BH, KIM WR. Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection in the United States. *Clinical Liver Disease*, 12 (1): 1 – 4; 2018.

KIM GA, HAN S, CHOI GH, CHOI J, LIM YS. Moderate levels of serum hepatitis B virus DNA are associated with the highest risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 51 (11): 1169 – 1179; 2020.

KIM HY, LAMPERTICO P, NAM JY, LEE HC, KIM SU, SINN DH et al. An artificial intelligence model to predict hepatocellular carcinoma risk in Korean and Caucasian patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 76 (2): 311 – 318, 2022.

KIM JM, KWON CHD, JOH J-W, PARK JB, LEE JH, KIM SJ et al. Differences between hepatocellular carcinoma and Hepatitis B virus infection in patients with and without cirrhosis. *Ann Surg Oncol*, 21: 458 – 465; 2014.

LEE HW, AHN SH. Prediction models of hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis B patients. *World J Gastroenterol*, 22 (37): 8314 – 8321; 2016.

LEVRERO M, ZUCMAN-ROSSI J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 64: S84 – S101; 2016.

LIKHITSUP A, LOK AS. Understanding the Natural History of Hepatitis B Virus Infection and the New Definitions of Cure and the Endpoints of Clinical Trials. *Clin Liver Dis*, 23: 401 – 416; 2019.

LIM JK, NGUYEN MH, KIM WR, GISH R, PERUMALSWAMI P, JACOBSON IM. Prevalence of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States. *Am J Gastroenterol*, 115: 1429 – 1438; 2020.

LIN CL, KAO JH. Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 31: 249 – 255; 2017.

LLOVET JM, KELLEY RK, VILLANUEVA A, SINGAL AG, PIKARSKY E, ROAYAIE S et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*, 7 (1): 6; 2021.

LOOMBA R, LIU J, YANG H-I, LEE M-H, LU S-N, WANG L-Y et al. Synergistic effects of family history of hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection on risk for incident hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11 (12): 1636 – 1645; 2013.

LOOMBA R, YANG HI, SU J, BRENNER D, ILOEJE U, CHEN CJ. Obesity and alcohol synergize to increase the risk of incident hepatocellular carcinoma in men. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 8 (10): 891 – 898; 2010.

MANNO M, CAMMÀ C, SCHEPIS F, BASSI F, GELMINI R, GIANNINI F et al. Natural History of Chronic HBV Carriers in Northern Italy: Morbidity and Mortality After 30 Years. *Gastroenterology*, 127: 756 – 763; 2004.

MARRERO JA, KULIK LM, SIRLIN CB, ZHU AX, FINN RS, ABECASSIS MM et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 68 (2); 723 – 750; 2018.

MCMAHON BJ. The Natural History of Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Hepatology*, 49 (Suppl 5): S45 – S55; 2009.

MITTAL S, KRAMER JR, OMINO R, CHAYANUPATKUL M, RICHARDSON PA, EL-SERAG HB, KANWAL F. Role of age and race in the risk of hepatocellular carcinoma in veterans with hepatitis B virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 16: 252 – 259; 2018.

NGUYEN VTT, LAW MG, DORE GJ. Hepatitis B-related hepatocellular carcinoma: epidemiological characteristics and disease burden. *J Viral Hepat*, 16 (7): 453 – 463; 2009.

NUNES JDC, SILVA DLF, FONSECA LMB, FELIPE IMA, FERREIRA BR, SANTANA RC et al. Unexpected findings of hepatitis B and delta infection in northeastern Brazil: A public health alert. *Annals of Hepatology*, 22: 100272; 2021.

OMATA M, CHENG A-L, KOKUDO N, KUDO M, LEE JM, JIA J et al. Asia–Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int*, 11: 317 – 370; 2017.

PANDYARAJAN V, GOVALAN R, YANG JD. Risk Factors and Biomarkers for Chronic Hepatitis B Associated Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci*, 22 (2): 479; 2021.

PAPATHEODORIDIS GV, CHAN HLY, HANSEN BE, JANSSEN HLA, LAMPERTICO P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: Assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol*, 62: 956 – 967; 2015a.

PAPATHEODORIDIS GV, DALEKOS GN, YURDAYDIN C, BUTI M, GOULIS J, ARENDS P et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir. *J Hepatol*, 62: 363 – 370; 2015b.

PAPATHEODORIDIS G, DALEKOS G, SYPSA V, YURDAYDIN C, BUTI M, GOULIS J et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol*, 64: 800 – 806; 2016.

PAPATHEODORIDIS GV, VOULGARIS T, PAPATHEODORIDI M, KIM WR. Risk Scores for Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B: A Promise for Precision Medicine. *Hepatology*, 72 (6): 2197 – 2205; 2020.

PEREIRA LMMB, MARTELLI CMT, MERCHÁN-HAMANN E, MONTARROYOS UR, BRAGA MC, LIMA MLC et al. Population-Based Multicentric Survey of Hepatitis B Infection and Risk Factor Differences among Three Regions in Brazil. *Am J Trop Med Hyg*, 81 (2): 240 – 247, 2009.

POURKARIM MR, AMINI-BAVIL-OLYAEI S, KURBANOV F, VAN RANST M, TACKE F. Molecular identification of hepatitis B virus genotypes/subgenotypes: revised classification hurdles and updated resolutions. *World J Gastroenterol*, 20 (23): 7152 – 7168; 2014.

RAZAVI-SHEARER D, GAMKRELIDZE I, NGUYEN MH, CHEN D-S, VAN DAMME P, ABBAS Z et al. Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: A modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 3: 383 – 403; 2018.

RAFFETTI E, FATTOVICH G, DONATO F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int*, 36: 1239 – 1251; 2016.

ROBERTS SK, MAJEED A, KEMP W. Controversies in the Management of Hepatitis B: Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis*, 25: 785 – 803; 2021.

SAGNELLI E, MACERA M, RUSSO A, COPPOLA N, SAGNELLI C. Epidemiological and etiological variations in hepatocellular carcinoma. *Infection*, 48: 7 – 17; 2020.

SEEGER C, MASON, WS. Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology*, 479 – 480: 672 – 686; 2015.

SETO W-K, LO Y-R, PAWLOTSKY J-M, YUEN M-F. Chronic hepatitis B virus infection. *Lancet*, 392: 2313 – 2324; 2018.

SHARMA S, CARBALLO M, FELD JJ, JANSSEN, HLA. Immigration and viral hepatitis. *J Hepatol*, 63 (2): 515 – 522; 2015.

SHEENA BS, HIEBERT L, HAN H, IPPOLITO H, ABBASI-KANGEVARI M, ABBASI-KANGEVARI Z et al, GBD 2019 Hepatitis B Collaborators. Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 7: 796–829; 2022.

SINCLAIR M, ROBERTS S, KEMP W, KNIGHT V, DEV A, GOW P et al. Epidemiology of hepatitis B-associated hepatocellular carcinoma in Victoria. *Intern Med J*, 43: 501 – 506; 2013.

SINGAL AG, PILLAI A, TIRO J. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *PLoS Med*, 11: e1001624; 2014.

SOUTO FJD. Distribution of hepatitis B infection in Brazil: the epidemiological situation at the beginning of the 21st century. *Rev Soc Bras Med Trop*, 49 (1): 11 – 23; 2016.

STANAWAY JD, FLAXMAN AD, NAGHAVI M, FITZMAURICE C, VOS T, ABUBAKAR I et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 388: 1081 –1088; 2016.

SUNBUL M. Hepatitis B virus genotypes: Global distribution and clinical importance. *World J Gastroenterol*, 20 (18): 5427 – 5434; 2014.

SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, LAVERSANNE M, SOERJOMATARAM I, JEMAL A, BRAY F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 71: 209 – 249; 2021.

TARAO K, NOZAKI A, IKEDA T, SATO A, KOMATSU H, KOMATSU T et al. Real impact of liver cirrhosis on the development of hepatocellular carcinoma in various liver diseases – meta-analytic assessment. *Cancer Med*, 8 (3): 1054 – 1065; 2019.

TERRAULT NA, LOK ASF, MCMAHON BJ et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*, 67: 1560 – 1599; 2018.

THIELE M, GLUUD LL, FIALLA AD, DAHL EK, KRAG A. Large Variations in Risk of Hepatocellular Carcinoma and Mortality in Treatment Naive Hepatitis B Patients: Systematic Review with Meta-Analyses. *PLoS ONE*, 9 (9): e107177; 2014.

TORRE P, AGLITTI A, MASARONE M, PERSICO M. Viral hepatitis: Milestones, unresolved issues, and future goals. *World J Gastroenterol*, 27 (28): 4603 – 4638; 2021.

TRÉPO C, CHAN HLY, LOK A. Hepatitis B virus infection. *Lancet*, 384: 2053 – 2063; 2014.

VALAYDON ZS, LOCARNINI SA. The virological aspects of hepatitis B. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 31: 257 – 264; 2017.

VALLET-PICHARD A, MALLET V, NALPAS B, VERKARRE V, NALPAS A, DHALLUIN-VENIER V et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*, 46: 32 – 6; 2007.

VALLET-PICHARD A, POL A. Review article: immunisation against hepatitis B virus infection and the prevention of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*, 53: 1166 – 1182; 2021.

VARBOBITIS I, PAPTAEODORIDIS GV. The assessment of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy. *Clin Mol Hepatol*, 22: 319 – 326; 2016.

VILLENEUVE JP. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Virol*, 34 (suppl 1): S139 – S142; 2005.

VO TT, POOVORAWAN K, CHAROEN P, SOONTHORNWORASIRI N, NONTPRERT A, KITTITRAKUL C et al. Association between Hepatitis B Surface Antigen Levels and the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis B Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*, 20 (8): 2239 – 2246; 2019.

VOULGARIS T, PAPTAEODORIDI M, LAMPERTICO P, PAPTAEODORIDIS GV. Clinical utility of hepatocellular carcinoma risk scores in chronic hepatitis B. *Liver Int*, 40 (3): 484 – 495; 2020.

WEI F, ZHENG Q, LI M, WU M. The association between hepatitis B mutants and hepatocellular carcinoma A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 96 (19): e6835; 2017.

WHO. World Health Organization. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.

WOLF JM, SIMON D, LUNGE VR. Hepatitis B virus genotypes in Brazil: Introduction and dissemination. *Infect Genet Evol*, 93: 104936; 2021.

WONG GLH, CHAN HLY, YOU KKL, LAI JWY, CHAN VKK, CHEUNG KKC et al. Meta-analysis: the association of hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*, 37 (5): 517 – 526; 2013a.

WONG GLH, CHAN HLY, CHAN H-Y, TSE PC-H, TSE Y-K, MAK CW-H. Accuracy of Risk Scores for Patients with Chronic Hepatitis B Receiving Entecavir Treatment. *Gastroenterology*, 144 (5): 933 – 44; 2013b.

WONG GLH, WONG VWS. Risk prediction of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in the era of antiviral therapy. *World J Gastroenterol*, 19(39): 6515 – 6522; 2013c.

WONG, VWS, CHAN, SL, MO, F, CHAN, TC, LOONG, HHF, WONG, GLH et al. Clinical scoring system to predict hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers. *J Clin Oncol*, 28 (10); 1660 – 1665; 2010.

WONG VW-S, JANSSEN HLA. Can we use HCC risk scores to individualize surveillance in chronic hepatitis B infection? *J Hepatol*, 63: 722 – 732; 2015.

XIMENES RA, FIGUEIREDO GM, CARDOSO MR, STEIN AT, MOREIRA RC, CORAL G, et al. Population-based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factors in the north, south, and southeast regions of Brazil, 10–20 years after the beginning of vaccination. *Am J Trop Med Hyg*, 93 (6): 1341 – 1348, 2015.

XU W, YU J, WONG VWS. Mechanism and prediction of HCC development in HBV infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 31 (3): 291 – 298; 2017.

YANG H-I, LU S-N, LIAW Y-F, YOU S-L, SUN C-A, WANG L-Y et al. Hepatitis B e Antigen and The Risk of Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*, 347: 168 – 174; 2002.

YANG, HI, YUEN, MF, CHAN, HLY, HAN, KH, CHEN, PJ, KIM, DY et al. Risk Estimation for Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B (REACH-B): Development and Validation of a Predictive Score. *Lancet Oncol*, 12, 568–574; 2011.

YU MW, CHANG HC, LIAW YF, LIN SM, LEE SD, LIU CJ et al. Familial risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers and their relatives. *J Natl Cancer Inst*, 92 (14): 1159 – 1164; 2000.



YUEN MF, CHEN D-S, DUSHEIKO GM, JANSSEN HLA, LAU DTY, LOCARNINI SA et al. Hepatitis B virus infection. *Nat Rev Dis Primers*, 4: 18035; 2018.

YUEN MF, TANAKA Y, FONG DYT, FUNG J, WONG DKH, YUEN JCH et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 50: 80 – 88; 2009.

ZHANG B-H, YANG B-H, TANG Z-Y. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 130 (7): 417 – 422; 2004.

ANEXOS

Anexo 1: Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa

	UFMA - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO									
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP										
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA										
Título da Pesquisa: PORTADORES DA INFECÇÃO CRÔNICA PELO VÍRUS DA HEPATITE B HBEAG NEGATIVO TÊM RISCO DE DESENVOLVER CARCINOMA HEPATOCELULAR?										
Pesquisador: Adalgisa de Souza Paiva Ferreira										
Área Temática:										
Versão: 1										
CAAE: 09433019.8.0000.5086										
Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA										
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio										
DADOS DO PARECER										
Número do Parecer: 3.318.878										
Apresentação do Projeto:										
As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1190921.pdf 13/03/2019).										
<p>A infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) é a mais comum infecção viral crônica no mundo, com cerca de 240 milhões de pessoas cronicamente infectadas, sendo responsável por, aproximadamente, 780.000 mortes anualmente. Esses dados levaram a Organização Mundial de Saúde (OMS) a incluí-la em suas principais prioridades de saúde pública (TRÉPO; CHAN; LOK, 2014). A OMS classifica a endemicidade da hepatite B, de acordo com a prevalência do marcador sorológico de viremia, o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg), em endemicidade baixa (< 2%), intermediária baixa (2% a 4%), intermediária alta (5% a 7%) e alta (> 8%) (WHO, 2015). O Brasil foi classificado como uma região de intermediária endemicidade, com uma distribuição heterogênea da doença. Sabe-se que a prevalência da hepatite B aumenta do sul para as regiões do norte do país, com maior endemicidade na região amazônica, particularmente no Acre, sul do Amazonas, Rondônia, Pará e noroeste do Mato Grosso (SOUTO, 2016). Entretanto, estudo patrocinado pelo Ministério da Saúde, que avaliou quase 20.000 pessoas de mais de 9.000 famílias, nas 27 capitais brasileiras entre 2004 e 2009, colocou o país em uma classificação de baixa endemicidade (XIMENES et al., 2010). Esse declínio poderia ser considerado resultado de melhorias</p>										
<table border="1"> <tr> <td>Endereço: Rua Barão de Itapery nº 227</td> <td>CEP: 65.020-070</td> </tr> <tr> <td>Bairro: CENTRO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>UF: MA</td> <td>Município: SÃO LUIS</td> </tr> <tr> <td>Telefone: (98)2100-1250</td> <td>E-mail: cep@hufma.br</td> </tr> </table>			Endereço: Rua Barão de Itapery nº 227	CEP: 65.020-070	Bairro: CENTRO		UF: MA	Município: SÃO LUIS	Telefone: (98)2100-1250	E-mail: cep@hufma.br
Endereço: Rua Barão de Itapery nº 227	CEP: 65.020-070									
Bairro: CENTRO										
UF: MA	Município: SÃO LUIS									
Telefone: (98)2100-1250	E-mail: cep@hufma.br									
Página 01 de 10										



Continuação do Parecer: 3.316.878

socioeconômicas em uma parcela da população e a cobertura efetiva de vacinação. Porém, esses achados são

controversos já que a amostra representou apenas os centros urbanos, excluindo as regiões mais pobres e com piores índices de saúde e condições econômicas, subestimando a verdadeira prevalência da hepatite B. (SOUTO, 2016). O vírus B é um pequeno vírus esférico da família hepadnaviridae com 42 nm de diâmetro, formado por um envelope lipídico e pelo nucleocapsídeo. Tem tropismo pelo tecido hepático e necessita do hospedeiro para completar seu ciclo de vida (SEEGER; MASON, 2015). Seu capsídeo abriga o material genético viral, composto por DNA de fita dupla parcial e circular, com aproximadamente 3200 pares de bases, que formam quatro regiões de leitura aberta: região S, que codifica proteínas de superfície do envelope do vírus (HBsAg); região C, que codifica duas RNA transcriptases: RNAm pré-genômico e RNAm pré-core. O RNAm pré-genômico é traduzido na proteína HBcAg, que está presente no core de vírus em células hepáticas infectadas, contudo não é detectado no soro. O RNAm pré-core é traduzido na proteína pré-core, que depois de processada é secretada como o antígeno e (HBeAg), presente no soro de pacientes com replicação do HBV; região P, que codifica a DNA polimerase, a qual também funciona como uma transcriptase reversa e a região X, que codifica o HBxAg, que parece estar envolvido nos processos de carcinogênese (LOPES; SCHINONI, 2011), (SEEGER; MASON, 2015). O ciclo de vida do HBV é caracterizado pela síntese do DNA de fita dupla parcial, através da transcrição reversa do RNA intermediário. A replicação começa com a ligação do vírus com o hepatócito, por meio de receptores de membrana que reconhecem as proteínas do envelope viral, o VHB alcança o citoplasma, migra para o núcleo e perde a proteção do nucleocapsídeo. No núcleo, o DNA se modifica, tornando-se circular covalentemente fechado (cccDNA), que serve como modelo para transcrição viral, isto é, molde para as enzimas celulares formarem um novo RNA mensageiro (RNAm). O RNAm viral formado é transportado para o citoplasma, onde é traduzido para produzir as proteínas virais (envelope, capsídeo, polimerase e a proteína X). No citoplasma, o capsídeo é montado, incorporando o RNA viral, iniciando a transcrição reversa, gerando o DNA viral. Então, o capsídeo viral brota para o retículo endoplasmático para ser envelopado e secretado pela célula ou reciclado para o núcleo, para manter o reservatório de cccDNA (SEEGER; MASON, 2015), (LUCIFORA; PROTZER, 2016). A integração do genoma viral ao genoma do indivíduo infectado pode ocorrer de maneira aleatória. Isto não é necessário para a replicação viral, mas constitui um dos mecanismos importantes envolvidos na transformação do hepatócito que pode evoluir para carcinoma hepatocelular (CHC) (LEVRERO;

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227
 Bairro: CENTRO Cep: 65.020-070
 UF: MA Município: SÃO LUÍS
 Telefone: (98)2109-1250 E-mail: osp@hsufma.br



Continuação do Protocolo: 3.318.070

ZUCMAN-ROSSI, 2016). A nível molecular o VHB pode ser classificado pelos seus 10 genótipos que são denominados de A a J. Estes são distintos entre si pela sequência de nucleotídeos no genoma, patogenicidade e distribuição geográfica. Alguns genótipos do VHB são classificados em subgenótipos (SUNBUL, 2014). Os genótipos do

VHB podem influenciar na progressão da doença e na resposta ao tratamento com interferon (COOKSLEY, 2010), (KIM; REVILL; AHN, 2011). O VHB não é citopático, tanto a lesão hepática quanto o controle da infecção são mediados pela resposta imune do hospedeiro. O resultado clínico da infecção depende de uma interação complexa entre a replicação viral e o sistema imunológico do indivíduo infectado. O VHB é um indutor fraco da imunidade inata, sendo a resolução da infecção aguda mediada, principalmente, pela imunidade adaptativa. A infecção torna-se crônica devido a supressão progressiva de funções específicas das células T (BERTOLETTI; FERRARI, 2016). O HBV apresenta alta infectividade e a sua transmissão pode ocorrer por via parenteral, sexual e vertical (da mãe para o filho, no período perinatal), sendo esta última muito importante, ocasionando uma evolução desfavorável, com maior chance de cronificação (ZAMPINO et al., 2015). A história natural da hepatite B é bastante

heterogênea, podendo ter influência de fatores virais, ambientais e relacionados ao hospedeiro, como por exemplo, a idade na infecção aguda que irá determinar a evolução para cronicidade. Neonatos e crianças apresentam o maior risco (90%) de desenvolver hepatite crônica, quando comparados com adultos (menos de 5%), assim como evoluir para cirrose e CHC (LOK, 2016). A infecção crônica é um processo dinâmico dividido em fases (Quadro 1), não necessariamente sequenciais, levando-se em conta a presença do antígeno e (HBeAg), concentração de DNA do vírus B (HBVDNA), os valores da alanina aminotransferase (ALT) e a presença ou ausência de inflamação hepática. A nova nomenclatura baseia-se na descrição de duas principais características de cronicidade: infecção e hepatite (EASL, 2017). Quadro 1: História natural da infecção crônica pelo VHB

	HBeAg positivo	HBeAg negativo	Infecção crônica	Hepatite crônica
Infecção crônica	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
Hepatite crônica	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
HBVDNA	> 107 UI/mL	104-107 UI/mL	< 2000 UI/mL	> 2000 UI/mL
ALT	Normal	Elevada	Normal	Elevada
Inflamação	Ausente/minima	Moderada/severa	Ausente	Moderada ou severa
Nomenclatura antiga	Imunotolerante	Imunocativa	Portador inativo	Reativação

HBeAg: antígeno e do vírus B; HBVDNA: DNA do vírus B; ALT: alanina aminotransferase. Fonte: adaptada de European Association for the Study of the Liver. EASL 2017. O CHC representa a maior preocupação nos indivíduos com diagnóstico de hepatite crônica B e pode ocorrer mesmo nos pacientes tratados. O risco de desenvolvimento de CHC aumenta na presença de alguns fatores relacionados ao hospedeiro,

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227
 Bairro: CENTRO CEP: 65.020-070
 UF: MA Município: SÃO LUÍS
 Telefone: (98)2109-1250 e-mail: csp@hufma.br



Continuação do Parecer: 3.316.878

como cirrose, idade avançada, gênero masculino, etilista, tabagista, coinfeção com outros vírus de hepatite ou com o vírus da

imunodeficiência humana (HIV), diabetes mellitus ou síndrome metabólica, história familiar positiva e/ou relacionados ao vírus, como carga viral e/ou níveis de HBsAg elevados, genótipo viral e a presença de mutações (VARBOBITIS; PAPTAEODORIDIS, 2016). São considerados de alto risco para o desenvolvimento do CHC, os pacientes com cirrose hepática. Entretanto, como a integração do DNA viral no genoma do hospedeiro ocorre

nas fases iniciais da infecção, os pacientes infectados cronicamente pelo VHB, não cirróticos apresentam risco de desenvolvimento de CHC, determinando implicações consideráveis para seu acompanhamento a longo prazo (VARBOBITIS; PAPTAEODORIDIS, 2016), (MASON et al., 2016). No Brasil, dois grandes estudos multicêntricos retrospectivos foram realizados para investigar aspectos clínicos e epidemiológicos do CHC (GONÇALVES;

PEREIRA; GAYOTTO, 1997), (CARRILHO, 2010). No primeiro, realizado em 1997, o CHC foi encontrado em fígados cirróticos em 71% dos casos, enquanto que no segundo, a cirrose estava presente em 96%. Nos dois estudos, a hepatite B foi a 2ª principal etiologia do CHC. Um estudo realizado no Brasil, no estado do Espírito Santo, cuja prevalência de hepatite B é considerada moderada com taxas de 1,2% a 6,7%, demonstrou que o vírus B foi o principal fator de risco associado ao CHC, estando presente em 37,6% dos casos. A cirrose estava presente em 85,4% dos pacientes com CHC. Os casos de CHC sem cirrose apresentaram várias diferenças, como uma proporção maior no gênero feminino e com idade menor. A proporção de casos sem etiologia definida (criptogenética) foi mais prevalente nos não cirróticos do que nos cirróticos. Em relação à hepatite B, esta esteve presente em 27,5% dos pacientes sem cirrose hepática, mas não ficou demonstrado em que fase da infecção crônica pelo VHB se encontravam esses pacientes sem cirrose e com CHC (GONÇALVES, 2014). Um estudo de revisão sistemática e metanálise (RAFFETTI; FATTOVICH; DONATO, 2016) avaliou a incidência e os fatores de risco de CHC em pacientes com infecção crônica pelo VHB, de acordo com a área geográfica e com o status da doença hepática. As taxas de incidência na Europa, na América do Norte e na Ásia Oriental foram respectivamente: 0.03, 0.17 e 0.06 no portador inativo; 0.12, 0.48 e 0.49 no portador de hepatite crônica e 2.03, 2.89 e 3.37 na cirrose compensada. A análise de regressão multivariada mostrou um aumento significativo nas taxas de incidência com a idade, e nos estados de hepatite crônica e cirrose, comparados ao portador inativo, mas não com as diferentes áreas geográficas. Nos estudos asiáticos, foi observado também um aumento das taxas de incidência do CHC, nas seguintes situações: ingestão de álcool > 60 g/dia, genótipo C do VHB, em relação ao B e níveis de HBVDNA

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227
 Bairro: CENTRO Cid.: 65.020-070
 UF: MA Município: SÃO LUÍS
 Telefone: (98)2109-1250 e-mail: cep@haufma.br



Continuação do Parecer: 3.318.878

> 2000 UI/mL. É importante ressaltar que a grande maioria dos estudos envolve a população asiática, onde ocorre a maior prevalência da infecção. Acredita-se que seus resultados não podem ser aplicados para outros grupos étnicos. Primeiro, a transmissão perinatal é responsável por cerca de 90% das infecções na Ásia. Com isso, os pacientes daquele continente, têm uma longa fase de imunotolerância. Em contraste, a transmissão

horizontal por meio de relações sexuais desprotegidas e exposição parenteral é mais comum nos países ocidentais. Pacientes que adquirem o vírus durante a vida adulta não passam pela fase de imunotolerância e a interpretação e o significado prognóstico dos marcadores virológicos podem ser claramente diferentes. Além disso, como os pacientes que adquirem o VHB por transmissão perinatal e horizontal possuem diferentes durações da infecção, a incidência de cirrose e CHC é também diferente para os indivíduos na mesma idade. Finalmente, os genótipos do VHB, que diferem nas várias regiões do mundo, e a diversidade genética entre os diversos grupos étnicos podem também contribuir para uma diferença na história natural da doença (WONG; JANSSEN, 2015). JUSTIFICATIVA A infecção crônica pelo vírus da hepatite B representa uma das principais causas de cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC). Sua história natural tem uma relação muito clara com a idade na infecção, já que 90% das crianças infectadas no período perinatal tornam-se portadores crônicos do VHB e, apenas, 5% dos adultos irão cronificar. Entre os portadores crônicos, 10% a 20% irão desenvolver cirrose hepática, e destes, até 15% desenvolverão CHC. Porém, 5% a 10% dos portadores crônicos, terão CHC sem passar pela fase de cirrose. Entre eles estão os portadores inativos, isto é sem replicação viral. Estes pacientes estão sendo acompanhados a cada seis meses, para diagnóstico precoce de CHC, de acordo com as guias de recomendação internacionais e, até mesmo, a nacional, que baseiam-se em estudos

realizados em outros países, principalmente asiáticos, que não atendem a realidade local. Não há estudos brasileiros com este objetivo e o Núcleo do Fígado do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (NEF – HUUFMA), criado há 15 anos, tem acompanhado sistematicamente um elevado número de portadores da infecção pelo VHB. A análise desta casuística pode fornecer informações importantes sobre a história natural da hepatite B em nosso meio, identificando fatores de risco para progressão para doenças mais graves, gerando guias de acompanhamento adaptadas a realidade da nossa população.

Hipótese:

Pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B, HBsAg negativo (portador inativo) não têm risco de desenvolver carcinoma hepatocelular.

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227
 Bairro: CENTRO Cid.: 65.020-070
 UF: MA Município: SÃO LUÍS
 Telefone: (98)2108-1250 e-mail: csp@hufma.br



Continuação do Parecer: 3.318.878

Metodologia Proposta:

Desenho do Estudo: O estudo será do tipo coorte histórica, longitudinal, retrospectiva, realizado a partir da revisão de prontuários de pacientes atendidos no Núcleo do Fígado do Hospital Universitário Presidente Dutra da UFMA. Casuística e local de execução do projeto: Serão analisados todos os pacientes atendidos no Núcleo do Fígado do Hospital Universitário Presidente Dutra da UFMA, que tenham o diagnóstico de infecção

crônica pelo vírus B (número estimado de 3000 pacientes). Variáveis analisadas: Serão resgatados dos prontuários dos pacientes os seguintes dados: - Idade- Gênero: masculino e feminino- Cor da pele: branca, negra, parda, amarela- Procedência- Ingestão alcoólica- Comorbidades: hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM) ou Síndrome metabólica- Coinfecção com vírus da hepatite C (VHC) ou vírus da imunodeficiência humana (HIV)- História familiar positiva para CHC- Níveis de HBVDNA- Status do HBeAg/anti-HBe- Níveis de ALT (Alanina aminotransferase)- Graus de doença hepática- Genótipo viral- Datas das consultas médicas- Tempo de acompanhamento- Tratamento instituído-Diagnóstico de CHC

Definições: 1. Fases da infecção crônica pelo VHB: As fases da infecção crônica pelo VHB serão definidas de acordo com as recomendações da Associação Europeia para Estudo do Fígado (EASL 2017) (13):

- Infecção crônica pelo VHB HBeAg positivo (imunotolerante):

presença de HBeAg, altos níveis de HBVDNA (> 107 UI/mL) e ALT persistentemente dentro dos valores normais de referência (aproximadamente 40 UI/mL). Histologia com mínima ou ausência de atividade necroinflamatória ou fibrose.- Hepatite crônica B HBeAg positivo (imunotativo): presença de HBeAg,

HBVDNA elevado (10⁴ – 10⁷ UI/mL) e ALT acima do valor normal de referência. Histologia com moderada ou intensa atividade necroinflamatória e fibrose.- Infecção crônica pelo VHB HBeAg negativo (portador inativo): presença do anticorpo antiHBe, HBVDNA indetectável ou baixo (< 2.000 UI/mL), e ALT normal.

Histologia com mínima atividade necroinflamatória- Hepatite crônica B HBeAg negativo (reativação): ausência de HBeAg, usualmente com presença do antiHBe, níveis elevados de HBVDNA (> 2.000 UI/mL) e ALT acima do valor normal de referência (persistente ou intermitentemente). Histologia com moderada ou intensa atividade necroinflamatória e fibrose.

2. Cirrose hepática: A presença de cirrose será definida por critérios clínicos, histológicos, radiológicos (elastografia hepática ultrassônica, ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética), endoscópicos e laboratoriais. De acordo com as formas de apresentação da cirrose, os pacientes serão classificados em: Compensado: ausência de

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227
 Bairro: CENTRO CxP: 65.020-070
 UF: MA Município: SÃO LUIS
 Telefone: (98)2108-1250 E-mail: cep@haufma.br



Continuação do Parecer: 3.318.070

sintomas de cirrose descompensada Descompensado: presença de sinais e/ou sintomas atuais ou pgressos de cirrose descompensada: icterícia, ascite, hemorragia digestiva e encefalopatia. 3. Diagnóstico do carcinoma hepatocelular: O diagnóstico do CHC será identificado através de resultados dos exames de imagem e histopatológico registrados no prontuário.

Critério de Inclusão:

Critérios de inclusão: pacientes com HBsAg e anti-HBc IgG reagentes há mais de 6 meses.

Metodologia de Análise de Dados:

Análise Estatística: As variáveis numéricas serão apresentadas como média e desvio padrão; ou mediana, mínimo e máximo. As variáveis categóricas serão apresentadas como frequência absoluta (n) e relativa (%).O cálculo para identificar as diferenças entre variáveis numéricas será realizado pelo teste t de Student, quando apresentarem distribuição normal, e teste de Wilcoxon, para variáveis com distribuição não normal e para variáveis numéricas ordinais. O cálculo para as variáveis categóricas será realizado pelo teste do Qui-quadrado.Uma análise de regressão multivariada será realizada para identificar fatores independentemente associados com o CHC na presença e na ausência de cirrose.Será adotado nível de significância de 0,05 (= 5%). Níveis descritivos (P) inferiores a este valor serão considerados significantes.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar os casos de infecção crônica pelo VHB acompanhados no Núcleo do Fígado do Hospital Universitário Presidente Dutra da UFMA.

Objetivo Secundário:

Descrever os pacientes, classificando-os nas diversas fases da infecção crônica e graus de doença hepática.Estimar a incidência de CHC. Identificar os fatores de risco associados ao surgimento do CHC.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo o pesquisador,

Divulgação de informações quando houver acesso aos dados de identificação;

- Invasão de privacidade;

- Divulgação de dadosconfidencias;

Endereço: Rua Barão de Itapery nº 227	Cep: 65.020-070
Bairro: CENTRO	
UF: MA	Município: SÃO LUIS
Telefone: (98)2109-1250	E-mail: cep@hsufma.br



Continuação do Parecer: 3.318.078

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo apresenta documentos referente aos "Termos de Apresentação Obrigatória": Folha de rosto, Declaração de compromisso em anexar os resultados na plataforma Brasil garantindo o sigilo, Orçamento financeiro detalhado, Cronograma com etapas detalhada, Termo de Dispensa do TCLE, Autorização do Gestor responsável do local para a realização da coleta de dados e Projeto de Pesquisa Original na íntegra em Word. Atende à Norma Operacional no 001/2013(item 3/ 3.3.O protocolo apresenta ainda as declarações de anuência, declaração de responsabilidade financeira e termo de compromisso com a utilização dos dados resguardando o sigilo e a confidencialidade.

Recomendações:

Após o término da pesquisa o CEP-HUUFMA sugere que os resultados do estudo sejam devolvidos aos participantes da pesquisa ou a instituição que autorizou a coleta de dados de forma anonimizada.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O PROTOCOLO atende aos requisitos fundamentais da Resolução CNS nº 466/12 e suas complementares.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa-CEP-HUUFMA, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº.466/2012 e Norma Operacional nº. 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO do projeto de pesquisa proposto.

Eventuais modificações ao protocolo devem ser inseridas à plataforma por meio de emendas de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Relatórios parcial e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente após a coleta de dados e ao término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMACOES BASICAS_DO_PROJETO_1190921.pdf	13/03/2019 08:45:43		Aceito
TCLE / Termos de	Dispensa_TCLE.pdf	13/03/2019	Adalgisa de Souza	Aceito

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227
 Bairro: CENTRO CEP: 65.020-070
 UF: MA Município: SAO LUIS
 Telefone: (98)2109-1250 e-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 3.318.878

Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	08:41:48	Paiva Ferreira	Aceito
Outros	Termo_compromisso_utilizacao_dados.pdf	13/03/2019 08:38:23	Adalgisa de Souza Paiva Ferreira	Aceito
Outros	Declaracao_responsabilidade_financeira.pdf	13/03/2019 08:35:07	Adalgisa de Souza Paiva Ferreira	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	13/03/2019 08:34:34	Adalgisa de Souza Paiva Ferreira	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	13/03/2019 08:34:19	Adalgisa de Souza Paiva Ferreira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado.docx	13/03/2019 08:27:58	Adalgisa de Souza Paiva Ferreira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado.pdf	17/02/2019 15:33:39	Adalgisa de Souza Paiva Ferreira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_instituicao.pdf	17/02/2019 15:25:16	Adalgisa de Souza Paiva Ferreira	Aceito
Outros	Parecer_COMIC.pdf	16/02/2019 23:58:12	Adalgisa de Souza Paiva Ferreira	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	16/02/2019 23:55:10	Adalgisa de Souza Paiva Ferreira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_pesquisadores.pdf	16/02/2019 23:54:45	Adalgisa de Souza Paiva Ferreira	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	16/02/2019 23:48:14	Adalgisa de Souza Paiva Ferreira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO LUIS, 10 de Maio de 2019

Assinado por:
Rita da Graça Carvalho Frazão Corrêa
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227
Bairro: CENTRO CEP: 65.020-070
UF: MA Município: SAO LUIS
Telefone: (98)2109-1250 E-mail: cap@hafma.br