

DOI: 10.17058/reci.v13i4.18618

ARTIGO DE REVISÃO

Evidências científicas sobre hepatite B e infecção por SARS-COV-2: revisão integrativa

Scientific evidence on hepatitis B and SARS-cov-2 infection: an integrative review

Evidencias científicas sobre la hepatitis B y la infección por sars-cov-2: revisión integradora

Elissandra Pinheiro da Costa¹ ORCID 0000-0002-4857-5976

José André Pinho da Silva¹ ORCID 0000-0001-9836-4790

Marcelo Siqueira de Oliveira¹ ORCID 0000-0001-8798-4759

¹Universidade Federal do Acre (UFAC), Cruzeiro do Sul, Acre, Brasil.

E-mail: marcelo.siqueira@ufac.br

Endereço: Estrada do Canela Fina, Km 12, Gleba Formoso – São Francisco, Cruzeiro do Sul – Acre.

Submetido: 18/06/2023

Aceito: 21/08/2023

RESUMO

Justificativa e Objetivos: a hepatite B é uma doença infectocontagiosa provocada por um vírus da família *hepadnaviridae*, com distribuição mundial, e representa um grave problema de saúde global. A patologia pode ter sido afetada pela pandemia de COVID-19, provocada pelo vírus SARS-CoV-2, sendo possível a ocorrência de desfechos graves na sobreposição entre os dois tipos virais. Este estudo buscou descrever os níveis de evidências científicas de pesquisas realizadas sobre o tema, estabelecendo relação entre a infecção por vírus da hepatite B e a infecção por SARS-CoV-2. **Conteúdo:** revisão integrativa da literatura, com buscas realizadas nas bases de dados do *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* e *Scientific Electronic Library Online*, com análise centrada na descrição do delineamento metodológico e na classificação do nível de evidência. **Conclusão:** a produção científica sobre hepatite B associada a infecção por SARS-CoV-2 corresponde majoritariamente a pesquisas com baixo nível de evidência. As publicações selecionadas apresentaram limitações, como a ocorrência de estudos com número reduzido de amostras, falta de dados subsidiários de pacientes em tratamento e ocorrência de seleção não randomizada. Os resultados sugerem a necessidade de novas investigações para fins de incrementos tecnológicos, identificação de fatores de risco, intervenção terapêutica e investigação clínica avançada, de forma a fomentar práticas assistenciais em saúde baseadas em evidências.

Descritores: Hepatite B. SARS-CoV-2. COVID-19

ABSTRACT

Background and Objective: Hepatitis B is an infectious disease caused by a virus from the *hepadnaviridae* family, with worldwide distribution, and which represents a serious global health problem. The pathology may have been affected by the COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, making it possible for serious outcomes to occur when overlapping viral types. This study sought to describe the levels of scientific evidence of research carried out on the topic, establishing a relationship between hepatitis B virus infection and SARS-CoV-2 infection. **Content:** integrative literature review, with searches performed in the databases of the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, and Scientific Electronic Library Online, with analysis centered on the description of the methodological design, and on the classification of the level of evidence. **Conclusion:** the scientific production on hepatitis B associated with SARS-CoV-2 infection corresponds mostly to studies with a low level of evidence. The selected publications presented limitations such as the occurrence of studies with a small number of samples, lack of subsidiary data of patients in treatment, and occurrence of non-randomized selection. The results suggest the need for further investigations for the purpose of technological improvement, identification of risk factors, therapeutic intervention, and advanced clinical investigation, in order to encourage evidence-based healthcare practices.

Keywords: Hepatitis B. SARS-CoV-2. COVID-19.

RESUMEN

Justificación y Objetivo: la hepatitis B es una enfermedad infecciosa contagiosa causada por un virus de la familia *hepadnaviridae*, de distribución mundial, y representa un grave problema de salud mundial. Su patología puede haberse visto afectada por la pandemia de COVID-19, provocada por el virus SARS-CoV-2, y son posibles desenlaces graves cuando se superponen tipos virales. Este estudio buscó describir los niveles de evidencia científica de las investigaciones realizadas sobre el tema, estableciendo una relación entre la infección por el virus de la hepatitis B y la infección por el SARS-CoV-2. **Contenido:** revisión integradora de la literatura, con búsquedas realizadas en las bases de datos *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* y *Scientific Electronic Library Online*, con un análisis centrado en la descripción del diseño metodológico y en la clasificación del nivel de evidencia. **Conclusión:** la producción científica sobre la hepatitis B asociada a la infección por SARS-CoV-2 corresponde, en su mayoría, a investigaciones con bajo nivel de evidencia. Las publicaciones seleccionadas presentaron limitaciones como la ocurrencia de estudios con un número reducido de muestras, la falta de datos subsidiarios de los pacientes en tratamiento y la ocurrencia de selección no aleatoria. Los resultados sugieren la necesidad de seguir investigando para mejorar la tecnología, identificar los factores de riesgo, intervenir terapéuticamente y realizar investigación clínica avanzada, con el fin de promover prácticas sanitarias basadas en la evidencia.

Palabras llave: Hepatitis B. SARS-CoV-2. COVID-19.

INTRODUÇÃO

A hepatite B é uma doença infectocontagiosa causada por um vírus pertencente à família *hepadnaviridae*, descrito como Vírus da Hepatite B (VHB). Esse vírus apresenta tropismo pelas células hepáticas humanas.¹ Trata-se de uma infecção com distribuição mundial, cujas

estimativas apontam para uma ocorrência de cerca de 300 milhões de pessoas cronicamente infectadas, com indicadores de 1,5 milhão de novos casos por ano.²

A transmissão da hepatite B ocorre por via parenteral, percutânea (através do compartilhamento de agulhas e seringas e outros perfurocortantes contaminados); procedimentos invasivos que não seguem as normas de biossegurança; compartilhamento de materiais e objetos pessoais com solução de contato com o sangue do indivíduo infectado (escovas de dente, aparelhos de barbear); por via sexual; por via vertical que pode ocorrer no momento do parto ou no período perinatal na relação do binômio mãe-filho(a).³⁻⁵

A infecção pode evoluir nas formas aguda e crônica, sendo que ambas, na maioria dos casos, apresentam-se de forma assintomática ou pouco sintomática.^{3,1} A evolução para a forma crônica da doença, além de exigir cuidados contínuos de saúde, aumenta o risco para o desenvolvimento de agravos, como a cirrose hepática e o carcinoma hepatocelular.¹

O VHB detém relação direta com complicações fisiológicas, incluindo as imunológicas, o que torna os sujeitos acometidos vulneráveis ao agravamento da condição hepática, dentre outras alterações do organismo.¹ Dessa forma, no contexto da pandemia provocada pelo vírus SARS-CoV-2, que causa a doença do coronavírus-19 (COVID-19), gerando risco de interação prejudicial,⁶ o estudo das coinfeções ganha destaque diante da necessidade de monitoramento específico de casos de SARS-CoV-2 em pacientes com VHB.

O SARS-CoV-2 é um vírus de ácido ribonucleico (RNA), pertencente à família de vírus *Nidovirales*. Apresenta proteínas chamadas *receptor binding-domain* (RBD) que se ligam aos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA₂), afetando células do sistema respiratório. A transmissão do vírus acontece por meio do contato com gotículas respiratórias presentes em indivíduos infectados sintomáticos ou assintomáticos. A COVID-19 tem como principais sintomas: febre, tosse, dor de cabeça, perda de paladar ou olfato, diarreia, dor no peito e dispneia grave, com um período de incubação que varia entre 2 e 14 dias.^{6,7}

Dados epidemiológicos evidenciam que o mundo registrou cerca de 760 milhões de casos confirmados de COVID-19, com 6.8 milhões de óbitos confirmados pela infecção. No Brasil, foram registrados 37 milhões de casos e em torno de 700 mil óbitos por COVID-19.⁸ Números globais que tornam a sobreposição entre os vírus SARS-CoV-2 e o VHB inevitável, em termos epidemiológicos.

O cenário de emergência global provocado pela pandemia por SARS-CoV-2 e ocorrência de COVID-19 associado a outros agravos pode estar relacionado ao aumento de risco de desfechos graves, sobretudo para pacientes com hepatite B crônica, em razão dos fatores supramencionados. Nesse sentido, o levantamento de estudos científicos e o

mapeamento dos níveis de evidências constituem uma medida importante para efeito de atualização do manejo clínico e das práticas assistenciais de saúde. Posto isso, o estudo buscou descrever os níveis de evidências científicas de pesquisas realizadas sobre o tema estabelecendo relação entre a infecção por vírus da hepatite B e a infecção por SARS-CoV-2.

MÉTODO

Estudo do tipo revisão integrativa com o tema “nível de evidências científicas sobre hepatite B e infecção por SARS-COV-2”. A revisão integrativa constitui um dos métodos da prática de saúde baseada em evidências e consiste em reunir e sintetizar as produções científicas sobre um determinado tema, de forma sistemática, a fim de aprofundar os conhecimentos sobre o assunto.⁹

A pesquisa foi realizada nos meses de maio a novembro de 2022, seguindo seis etapas metodológicas estabelecidas de acordo a literatura,⁹⁻¹¹ conforme Figura 1.

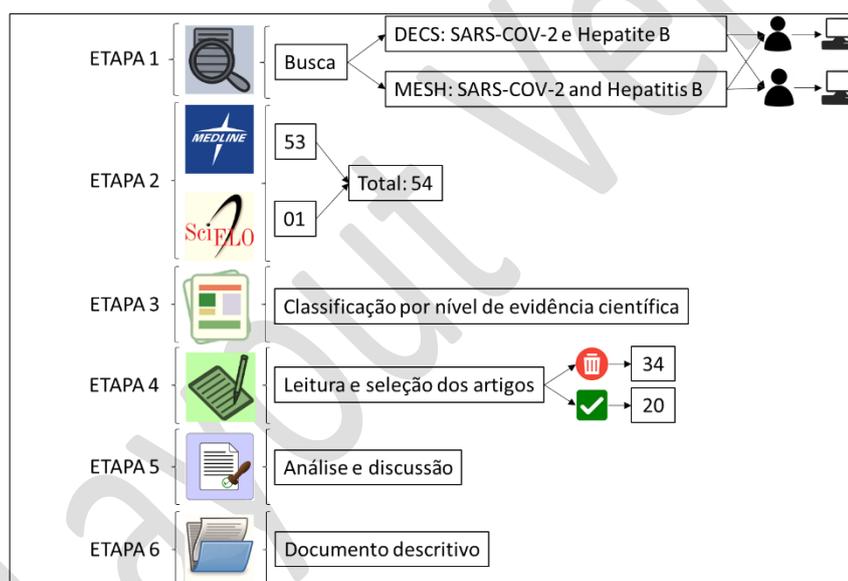


Figura 1. Fluxograma de etapas metodológicas da pesquisa

Na primeira etapa, foi elaborada a questão norteadora: “quais os níveis de evidências científicas disponíveis nos estudos produzidos sobre a relação entre hepatite B crônica e a infecção por SARS-CoV-2?” Questão importante para a seleção e análise dos estudos inseridos na pesquisa. Em seguida, foram elencadas as seguintes palavras-chave como critério primário de inclusão: Hepatite B e SARS-CoV-2, conforme os descritores em ciências da saúde (DECS); e *hepatitis B AND SARS-CoV-2*, de acordo com o *medical subject headings (Mesh)*.

Na segunda etapa, foram definidas as bases de dados para a busca e os critérios de elegibilidade para inclusão e exclusão de estudos, considerando-se a análise do método e a observação de conteúdo pertinente à relação entre hepatite B e a infecção por SARS-COV-2. A busca foi realizada em pares e com auxílio de operadores booleanos. Foram considerados elegíveis os artigos científicos encontrados a partir dos descritores definidos na primeira etapa, publicados em inglês, espanhol e português, sem restrição de território, com foco na hepatite B e infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19), com resumo disponível nas bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline)* e *Scientific Electronic Library Online (SciElo)*, publicados entre os anos de 2020 e 2022. Foram encontrados, no momento da busca, 53 artigos na base de dados Medline e 1 artigo na *SciElo*, totalizando 54 publicações, não havendo exclusões, pois todos os trabalhos encontrados na estratégia de busca atendiam aos critérios de elegibilidade da pesquisa.

Para a terceira etapa, utilizou-se o Quadro 1 proposto por Oliveira et al,¹¹ para organização e apresentação dos resultados encontrados, caracterizando os estudos de acordo com a classificação dos níveis de evidência científica, conforme o modelo de *Melnyk e Fineout-Overholt*.¹² Sendo a classificação:

- I. evidências oriundas de revisão sistemática ou meta-análise de todos os relevantes ensaios clínicos randomizados controlados ou provenientes de diretrizes clínicas baseadas em revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados controlados;
- II. evidências derivadas de pelo menos um ensaio clínico randomizado controlado bem delineado;
- III. evidências obtidas de ensaios clínicos bem delineados sem randomização;
- IV. evidências provenientes de estudos de coorte e de caso-controle bem delineados;
- V. evidências originárias de revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos;
- VI. evidências derivadas de um único estudo descritivo ou qualitativo;
- VII. evidências oriundas de opinião de autoridades e/ou relatório de comitês de especialistas.

Na quarta etapa, foram realizadas a leitura dos resumos dos artigos científicos encontrados e a aplicação dos critérios de elegibilidade, conforme exposto na Figura 1 e ainda a análise crítica dos artigos encontrados, bem como a aplicação e classificação do nível de evidência dos estudos. Foram excluídos, a partir da leitura dos resumos, 26 artigos da *Medline*, por não se enquadrarem no tema proposto, restando um total de 28 artigos. Na etapa de análise crítica dos artigos encontrados, foram excluídos mais 8 artigos por também não se enquadrarem no tema proposto, o resultado foi 20 trabalhos selecionados.

Na quinta etapa, que corresponde à interpretação dos resultados alcançados, foi realizada a discussão dos dados obtidos a partir dos resultados.

Na sexta etapa, foram elaborados o documento descritivo do estudo e a apresentação desta revisão.

Com relação aos aspectos éticos, o estudo não envolve seres humanos de forma direta ou indireta, apenas dados publicados, não havendo obrigatoriedade de submissão à apreciação em comitê de ética em pesquisa. Contudo, os autores declararam ter seguido os preceitos éticos descritos na Resolução nº. 466 de 2012, bem como outras garantias de direito.

RESULTADOS

Os estudos selecionados encontram-se reunidos no Quadro 1, considerando-se informações como títulos dos trabalhos, autores, periódico de publicação, considerações temáticas e a classificação do nível de evidência.

Quadro 1. Caracterização das publicações sobre a relação da hepatite B e a infecção por SARS-CoV-2, de acordo com referência, considerações temáticas, tipo de estudo e nível de evidência

Referência	Considerações temáticas	Tipo de estudo	Nível de evidência
Jiménez-Mendoza J, Rivera-López F, González-Lara M, Valdez-Echeverría R, Castro-Narro G, Tore A et al. <i>Seroprevalence of hepatitis B and C viruses in moderate and severe COVID-19 inpatients: A cross-sectional study at a referral center in Mexico.</i> Ann Hepatol. Maio de 2022;27(3):100684.	Investiga a soroprevalência do vírus da hepatite B e C em pacientes internados com COVID-19, no México. ¹³	Estudo transversal (retrospectivo)	VI
Choe JW, Jung YK, Yim HJ, Seo GH. <i>Clinical Effect of Hepatitis B Virus on COVID-19 Infected Patients: A Nationwide Population-Based Study Using the Health Insurance Review & Assessment Service Database.</i> J Korean Med Sci. 2022;37(4): e 29.	Avalia os efeitos do vírus da hepatite B no corpo de pacientes infectados pela COVID-19. ¹⁴	Coorte	IV
Librero Jiménez M, López Garrido MÁ, Fernández Cano MC. Letter to the editor: <i>Reactivation of HBV triggered by SARS-CoV-2 in a patient with cirrhosis.</i> Hepatology. Março de 2022;75(3):765–6.	Investiga possível reativação do VHB desencadeada pela infecção por SARS-CoV-2. ¹⁵	Relato de caso	VI

Sagnelli C, Pisaturo M, Curatolo C, Codella AV, Coppola N, Sagnelli E. <i>Hepatitis B virus/hepatitis D virus epidemiology: Changes over time and possible future influence of the SARS-CoV-2 pandemic</i> . World J Gastroenterol. 14 de novembro de 2021;27(42):7271–84.	Descreve a epidemiologia da hepatite B e D e possíveis mudanças decorrentes da pandemia por SARS-CoV-2. ¹⁶	Revisão de literatura	V
Gómez Camarero J, Badia Aranda E, Quiñones Castro R, Saiz Chumillas RM, Alcoba Vega L, Díez Ruiz S et al. <i>Cribado de infección por virus de la hepatitis B y C en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2</i> . Gastroenterol Hepatol. Abril de 2022;45(4):256–64. Doi: 10.1016/j.gastrohep.2021.09.002	Avalia os resultados de um programa de triagem de hepatite B e C em pacientes hospitalizados com COVID-19. ¹⁷	Transversal (prospectivo)	VI
Kazmi SK, Khan FMA, Natoli V, Hunain R, Islam Z, Costa AC dos S et al. <i>Viral hepatitis amidst COVID-19 in Africa: Implications and recommendations</i> . J Med Virol. Janeiro de 2022;94(1):7–10.	Cenário das hepatites virais na pandemia de COVID-19 na África, consequências e recomendações. ¹⁸	Artigo de revisão de literatura	V
Jindal A. Letter to the Editor: <i>Outcomes in chronic hepatitis B infection and COVID-19 Not always benign!</i> Hepatology. Janeiro de 2022;75(1):230–230.	Apresenta opinião do autor em relação aos desfechos das infecções por hepatite B e COVID-19. ¹⁹	Carta ao editor	VII
Lv X, Yang J, Deng K. Letter to the Editor: <i>Unanswered questions about hepatitis B virus infection in patients with COVID-19</i> . Hepatology. Janeiro de 2022;75(1):229–229.	Apresenta opinião do autor em relação a perguntas não respondidas nos pacientes portadores de hepatite B infectados pela COVID-19. ²⁰	Carta ao editor	VII
Alqahtani SA, Buti M. <i>COVID-19 and Hepatitis B Infection</i> . Antivir Ther. Novembro de 2020;25(8):389–97.	Apresenta a relação clínica de pacientes portadores de hepatite B infectados pela COVID-19. ²¹	Revisão de literatura	V
Pley CM, McNaughton AL, Matthews PC, Lourenço J. <i>The global impact of the COVID-19 pandemic on the prevention, diagnosis and treatment of hepatitis B virus (HBV) infection</i> . BMJ Glob Health. Janeiro de 2021;6(1): e004275.	Fornece uma visão geral do impacto da pandemia de COVID-19 sobre o andamento dos programas do vírus da hepatite B no mundo, com foco nas possíveis consequências para prevenção, diagnóstico e tratamento. ²²	Revisão de literatura	V
Liu R, Zhao L, Cheng X, Han H, Li C, Li D et al. <i>Clinical characteristics of COVID-19 patients with hepatitis B virus infection — a retrospective study</i> . Liver Int. Abril de 2021;41(4):720–30.	Estuda o impacto da coinfeção por SARS-CoV-2 e hepatite B crônica. ²³	Estudo de coorte	IV
Ding Z yang, Li G xun, Chen L, Shu C, Song J, Wang W et al. <i>Association of liver abnormalities</i>	Estuda a associação de anormalidades hepáticas com	Estudo de coorte retrospectivo	IV

<i>with in-hospital mortality in patients with COVID-19.</i> J Hepatol. Junho de 2021;74(6):1295–302.	mortalidade hospitalar em pacientes com COVID-19. ²⁴		
Yu R, Tan S, Dan Y, Lu Y, Zhang J, Tan Z et al. <i>Effect of SARS-CoV-2 coinfection was not apparent on the dynamics of chronic hepatitis B infection.</i> Virology. Janeiro de 2021;553:131–4.	Afirma que os efeitos da coinfeção por SARS-CoV-2 não foram aparentes na dinâmica da infecção crônica por Hepatite B. ²⁵	Estudo de coorte	IV
Ali E, Ziglam H, Kohla S, Ahmed M, Yassin M. <i>A Case of Fulminant Liver Failure in a 24-Year-Old Man with Coinfection with Hepatitis B Virus and SARS-CoV-2.</i> Am J Case Rep. 3 de setembro de 2020.	Apresenta o caso de insuficiência hepática fulminante em um homem de 24 anos com coinfeção pelo vírus da hepatite B e SARS-CoV-2. ²⁶	Relato de caso	VI
Rodríguez-Tajes S, Miralpeix A, Costa J, López-Suñé E, Laguno M, Pocurull A et al. <i>Low risk of hepatitis B reactivation in patients with severe COVID-19 who receive immunosuppressive therapy.</i> J Viral Hepat. Janeiro de 2021;28(1):89–94.	Analisa o risco de reativação do VHB em pacientes com COVID-19 grave e infecção por VHB resolvida sob terapia imunossupressora. ²⁷	Estudo de coorte prospectivo	IV
Wu J, Yu J, Shi X, Li W, Song S, Zhao L et al. <i>Epidemiological and clinical characteristics of 70 cases of coronavirus disease and concomitant hepatitis B virus infection: A multicentre descriptive study.</i> J Viral Hepat. Janeiro de 2021;28(1):80–8.	Análise de 70 casos de coinfeção por SARS-CoV-2 e hepatite B para determinar as características epidemiológicas, clínicas, o tratamento e o desfecho. ²⁸	Estudo descritivo multicêntrico	VI
Lv XH, Yang JL, Deng K. <i>Clinical Outcomes of COVID-19 Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection Still Need To Be Explored.</i> Clin Gastroenterol Hepatol. Dezembro de 2020;18(13):3055–6.	Apresenta a análise dos autores sobre os resultados de um estudo de coorte, determinando que os resultados clínicos de pacientes com COVID-19 com infecção crônica pelo vírus da hepatite B ainda precisam ser explorados. ²⁹	Carta ao editor	VII
Zhang B, Huang W, Zhang S. <i>Clinical Features and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection.</i> Clin Gastroenterol Hepatol. Outubro de 2020;18(11):2633–7.	Relata a evolução clínica de pacientes com COVID-19 com infecção crônica pelo vírus da hepatite B (HBV) e fornece uma referência para o tratamento clínico dos pacientes. ³⁰	Estudo descritivo/carta ao editor	VI
Anugwom CM, Aby ES, Debes JD. <i>Inverse Association Between Chronic Hepatitis B Infection and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Immune Exhaustion or Coincidence?</i> Clin Infect Dis. 5 de junho de 2020;ciaa592.	Análise dos autores sobre estudo que apresentou associação inversa entre infecção crônica por hepatite B e doença por coronavírus 2019 (COVID-19). ³¹	Carta ao editor	VII
Lv XH, Yang JL, Deng K. <i>COVID-19 Patients With Hepatitis B Virus Infection.</i> Am J	Resposta do autor a um artigo publicado sobre pacientes com COVID-19 com infecção pelo vírus da hepatite B. ³²	Carta ao editor	VII

As publicações selecionadas ocorreram entre os anos de 2020 e 2022. As pesquisas foram publicadas em sete categorias de periódicos, sendo 30% da área de hepatologia, 15% da área de gastroenterologia e hepatologia, 15% da área de ciências médicas, 15% da área de virologia, 10% da área de gastroenterologia, 10% da área das hepatites virais e 5% da área de doenças infecciosas clínicas. Sendo que, quanto ao delineamento das pesquisas, a maior parte dos estudos foi do tipo observacional, seguido por revisões de literatura e opiniões de expertises.

Ao classificar o nível de evidência de acordo com o método adotado, verificou-se que: 30% se concentraram em estudos de nível VI, aquelas derivadas de um único estudo descritivo ou qualitativo; 25% em estudos de nível IV, ou seja, evidências provenientes de estudos de coorte e de caso-controle bem delineados; 25% de nível VII, evidências oriundas de opinião de autoridades e/ou relatórios de comitês de especialistas; 20% em estudos de nível V, evidências originárias de revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos.

DISCUSSÃO

O resultado da presente revisão integrativa delinea a produção científica sobre a relação entre a hepatite B e a infecção por SARS-CoV-2, de 2020 a 2022, período correspondente à vigência da pandemia pelo novo *coronavírus*. Embora a hepatite B seja um agravo com complicações hepáticas importantes, como cirrose e carcinoma hepatocelular, e apresente distribuição global e morbimortalidade elevada,^{2,1} a produção científica selecionada sobre a relação entre a infecção por VHB e a infecção por SARS-CoV-2 mostrou-se discreta.

Dos estudos encontrados a partir desta revisão, 30% correspondem ao nível de evidência VI, ou seja, evidências derivadas de um estudo descritivo ou qualitativo, consideradas como de nível baixo.⁹ Ao levar em consideração as práticas de saúde baseadas em evidências, os estudos descritivos e a experiência pessoal dos profissionais são importantes, porém, a produção de pesquisas consideradas como de evidência científica elevada, caso da revisão com meta-análise e ensaios clínicos randomizados, fundamenta, com mais propriedade, a tomada de decisões clínicas e assistenciais.³³

A partir do delineamento de pesquisa, os resultados demonstraram um número significativo de cartas ao editor (25%). Os artigos respondidos, apesar de se enquadrarem no tema proposto por este estudo, não foram encontrados no momento da revisão por pares,

possivelmente pela incompatibilidade de descritores³⁴ ou por versarem sobre assuntos que suscitaram, de maneira indireta, questionamentos sobre a relação entre VHB e SARS-CoV-2.

Dentre os achados de relevante importância, observou-se que alguns estudos indicam que existem duas principais vias de lesão hepática causada pelo SARS-CoV-2, a primeira pode ser explicada pela ligação do vírus aos receptores da ECA₂, que se encontram em abundância no trato respiratório, mas também pode ser encontrada nas células hepáticas, envolvidas nas funções relacionadas ao sistema imune^{21,28}. A segunda via está relacionada a lesão hepática induzida por drogas por meio do uso de medicamentos potencialmente hepatotóxicos utilizados no tratamento da infecção por SARS-CoV-2, principalmente o uso prolongado de imunossupressores.^{21,28}

Foi observado ainda que pacientes coinfectados por VHB e SARS-CoV-2 demonstraram maior frequência de sintomas gastrointestinais. As anormalidades laboratoriais se assemelham a outros estudos encontrados nesta revisão que indicam níveis elevados de aspartato de aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), além de níveis de glóbulos brancos, linfócitos e contagem de plaquetas abaixo do normal. De acordo com os autores, não houve diferenças entre tempo de internação e prognóstico ruim nos dois grupos.^{28,21,24,27}

Um dos estudos encontrados nesta revisão apresenta um relato de caso de insuficiência hepática fulminante em paciente com VHB coinfectado por SARS-CoV-2. Nesse caso, o paciente apresentou uma evolução rápida para o quadro, sugestiva de resultado da coinfeção por SARS-CoV-2, tendo em vista o mecanismo conhecido como “tempestade de citocinas” causado pelo vírus.²⁶ O achado desse relato corrobora a hipótese de que o SARS-CoV-2 pode afetar a resposta imune do hospedeiro e aumentar a replicação viral do VHB ou seus danos fisiopatológicos, tanto em infecções agudas quanto em crônicas.

Importante salientar que estudos sugerem que o VHB pode causar um fenômeno conhecido como “exaustão imunológica”, resultado da redução da reatividade dos linfócitos T, incapacitando a produção de citocinas e resposta ao VHB e a outros vírus. Nesse sentido, as publicações indicam que esse fenômeno pode diminuir a tempestade de citocinas comum em pacientes com a condição COVID-19.^{21,31}

Uma das Coortes registradas nesta revisão aponta em seus resultados que, no grupo de pacientes coinfectados com VHB e SARS-CoV-2, ocorreu uma série de disregulações sistêmicas, como diminuição das células imunes, principalmente linfócitos; aumento dos níveis de células TCD₈; trombocitopenia; metabolismo lipídico desorganizado; e níveis elevados de creatina quinase. O que pode ser um indicativo de agravamento da doença nesse grupo de

pacientes. Ainda assim, os resultados da pesquisa não demonstraram diferenças significativas de gravidade entre os casos de coinfeção com SARS-CoV-2 e os com monoinfeção por VHB.²³

Ao estudar o efeito clínico da hepatite B em pacientes infectados com COVID-19, um outro estudo de coorte aponta em seus resultados que, entre os pacientes infectados por VHB, a taxa de mortalidade foi de 13,5%, já, entre os não infectados, essa taxa foi de 8,2%. Porém, ressalta-se que os afetados por VHB também possuíam outros tipos de comorbidades. Além disso, ao ajustar idade, sexo, cirrose e comorbidades, não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos, com relação aos resultados clínicos. Os resultados dessa pesquisa apontam que a própria infecção pelo VHB não pareceu afetar o desfecho da infecção por SARS-CoV-2 nesses pacientes, tampouco a terapia antiviral utilizada no VHB reduziu a mortalidade, sugerindo não haver relação de gravidade direta entre a hepatite B e infecção por SARS-CoV-2.¹⁴

Uma publicação de relato de caso apresenta o caso de paciente infectado por SARS-CoV-2 que apresentou reativação do VHB. Segundo os autores, a razão pela qual ocorreu a reativação e multiplicação do VHB pode ser em decorrência da coinfeção pelo SARS-CoV-2, tendo em vista que outras causas foram descartadas.¹⁵ Porém, estudos sugerem que fatores associados ao tratamento dos quadros de COVID-19 podem desencadear consequências na infecção por VHB.

Com relação ao tratamento de escolha para a infecção por SARS-CoV-2, os imunossupressores e corticoides utilizados para o tratamento da infecção são considerados de elevado risco para reativação VHB, diante disso, destaca-se a importância da triagem para a doença no momento da internação de pacientes infectados por SARS-CoV-2.¹³ Um estudo realizado na Espanha ressalta que a triagem para hepatite B em pacientes hospitalizados com COVID-19 mostrou-se necessária, tendo em vista o risco de reativação medicamentosa. Os resultados desse estudo transversal demonstraram a reativação de VHB em 14,2% dos pacientes que não fizeram uso de profilaxia com entecavir durante o tratamento com imunossupressores.¹⁷

Uma Coorte prospectiva, com o objetivo de estabelecer o risco de reativação do vírus da hepatite B em pacientes com COVID-19, demonstra, em seus resultados, que 87% dos pacientes coinfectados apresentaram níveis elevados de ALT. Grande parte dos pacientes que necessitaram de terapia imunomoduladora, sendo o *tocilizumabe* a principal medicação, receberam profilaxia com entecavir. Dentro da amostra dos pacientes que receberam profilaxia, nenhum apresentou soroconversão do VHB. Dois pacientes que não receberam profilaxia apresentaram carga viral (VHB-DNA) quantificável, porém em níveis baixos. Portanto, os

dados desse estudo apontam que a terapia imunomoduladora em um curto espaço de tempo pode não ter relação direta com a reativação do VHB em pacientes infectados por SARS-CoV-2.²⁷

Um estudo de Coorte retrospectiva realizado em três centros de um hospital designado para tratamento de COVID-19, em Wuhan na China, destaca que não houve diferenças significativas nos níveis químicos de função hepática entre os grupos de pacientes com VHB coinfectados por SARS-CoV-2 e os mono infectados por SARS-CoV-2. A taxa de mortalidade foi de 6% no grupo de coinfectados, o que também não demonstrou diferença entre os grupos.²⁴ Os achados de outra publicação corroboram esses resultados ao dispor que não houve alterações significativas tanto nas características clínicas como nos testes de funções e enzimas hepáticas. Outro dado importante foi que a coinfeção por SARS-CoV-2 não desencadeou a soroconversão da hepatite B crônica. A coinfeção também não causou alterações de gravidade da COVID-19 ou aumento de tempo de internação.²⁵

Todavia, foram registradas, em um estudo chinês, evidências preditivas de que grande parte dos portadores de VHB, ao serem infectados por SARS-CoV-2, não apresentarão desfechos graves da doença. De acordo com o levantamento do estudo dos autores, 26% dos pacientes apresentaram disfunções nos testes de função hepática na admissão, dos quais 19% evoluíram para doença grave, porém, esse achado não teve relação com o *status* da infecção por VHB. Diante disso, os autores recomendam que a função hepática seja constantemente avaliada em pacientes com COVID-19 em hospitalização.³⁰

Grande parte dos setores de atendimento ambulatorial destinados a hepatites virais foi interrompida durante a pandemia, correspondendo a cerca de 90%. Na Itália, 26% dos leitos disponibilizados para condições hepáticas foram convertidos em leitos para COVID-19. O acesso reduzido a esses serviços de saúde, incluindo programas de testes e rastreamento, equipamento e recursos humanos, pode ser fator determinante na redução de detecção precoce de VHB e continuidade do tratamento de portadores crônicos da infecção.^{22,16,18}

Embora o VHB possa ser prevenido por meio da imunização, a cobertura vacinal sofreu uma queda significativa no período pandêmico. Os níveis de vacinação global para VHB aumentaram desde os anos de 1990, porém, em 2020, ano do início da pandemia por COVID-19, os índices de vacina caíram para os mesmos níveis do ano de 1990. Em seu primeiro ano de pandemia, a infecção por SARS-CoV-2 impactou drasticamente 25 anos de avanço na vacinação mundial para hepatite B, essa redução na cobertura vacinal pode aumentar a incidência de infecção por VHB na primeira infância e conseqüentemente o aumento do risco de hepatite B crônica.^{22,16} Os efeitos da pandemia por COVID-19 na vacinação e controle do

VHB podem até superar o número de mortes diretas por infecção por SARS-CoV-2 a longo prazo.²²

Os dados revelam estimativas observacionais cujos parâmetros estão, muitas vezes, vinculados a indicadores governamentais ou opiniões científicas, sujeitando-se a variações resultantes de atrasos na alimentação dos sistemas, subnotificações e erros de estimativas. Além disso, a escassez de dados epidemiológicos de associação entre as infecções por VHB e SARS-CoV-2 impõe limitações à análise, exigindo a realização de estudos capazes de testar, sobretudo em caráter clínico, as diversas hipóteses levantadas por meio de dados descritivos.

As restrições de circulação e contato impostas mundialmente para controle da COVID-19 podem ter interferido na cadeia de transmissão do VHB. As regras compulsórias de circulação controlada podem ter impactado o agravo por meio de outros fatores de risco, como o uso de álcool e drogas, sexo desprotegido e aumento de partos domiciliares sem a profilaxia adequada.^{22,16} A sinergia entre os fatores de risco pré-existentes e a pandemia de SARS-CoV-2 sugerem um cenário crítico, afetando negativamente a estratégia da OMS para eliminação da hepatite B como uma ameaça à saúde pública até 2030.²

O mapeamento dos níveis de evidência para fins de práticas assistenciais de saúde constitui uma medida importante, porém, estudos de revisão integrativa apresentam limitações quanto ao seu uso nas ações cotidianas de saúde, já que produzem um extrato, ou seja, um recorte da situação de saúde investigada em determinado tempo e espaço, sendo necessária a produção de estudos com classificação de nível de evidência mais elevado, como a revisão por meta-análise ou os ensaios clínicos randomizados.

Contudo, ao descrever os níveis de evidências científicas de pesquisas que associam a infecção por SARS-CoV-2 à infecção crônica por VHB, o presente estudo produziu um descritivo crítico quanto ao real potencial das pesquisas elencadas, evidenciando um elevado número de estudos observacionais que pouco acrescentam às práticas assistenciais e, conseqüentemente, destacando e indicando a necessidade de novas pesquisas sobre o tema, com níveis de evidência mais elevados.

CONCLUSÃO

Diante do exposto, conclui-se que a produção científica sobre hepatite B associada a infecção por SARS-CoV-2 corresponde majoritariamente a pesquisas de baixo nível de evidência, revelando incipiência quanto às descobertas que podem vir a nortear as práticas clínicas e assistenciais de saúde.

As publicações selecionadas por esta revisão apresentaram algumas limitações que podem impactar na validação dos resultados observados e descritos. É possível citar, de maneira geral, a ocorrência de estudos com número reduzido de amostras, falta de dados subsidiários de pacientes em tratamento e ocorrência de seleção não randomizada. Além disso, o método de investigação para revisões integrativas produz um instantâneo temático conforme posição dos pesquisadores no momento da pesquisa, realidade que pode se modificar no decurso temporal, principalmente considerando um tema com fatos recentes, carecendo, dessa forma, de uma análise subsidiária de outros estudos com variedade metodológica e checagem sobre atualizações quanto ao problema estudado.

Contudo, ainda que a relação entre a infecção por SARS-CoV-2 e o VHB não esteja completamente esclarecida, é notório que a pandemia provocada pelo vírus SARS-CoV-2 impactou negativamente o processo de prevenção, diagnóstico e manejo da hepatite B no mundo, cujos impactos carecem de tempo, incrementos tecnológicos e novas pesquisas centradas na avaliação das terapias farmacológicas, na identificação de fatores de risco e na investigação clínica avançada, de forma a promover inovações nas políticas públicas e nas práticas assistenciais baseadas em evidência.

REFERÊNCIAS

1. Silva AL da, Vitorino RR, Esperidião-Antonio V, et al. Hepatites virais: B, C e D: atualização. Rev Soc Bras Clín Méd [Internet]. junho de 2012 [citado 22 de abril de 2023];10(3). Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=621489&indexSearch=ID>.
2. World Health Organization. Hepatitis B [Internet]. Geneva: WHO; 2022. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Coordenação Geral de desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde. 3.ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
4. Dias JA, Cerutti Júnior C, Falqueto A. Fatores associados à infecção pelo vírus da hepatite B: um estudo caso-controle no município de São Mateus, Espírito Santo. Epidemiol E Serviços Saúde. dezembro de 2014;23(4):683–90. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742014000400010>
5. Farias NS de O, Holcman MM, Compri AP, et al. Ocorrência de hepatite B em gestantes e seguimento de crianças expostas no estado de São Paulo, em 2012*. Epidemiol E Serviços Saúde. maio de 2020. <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742020000200018>
6. Brito SBP, Braga IO, Moraes MM, et al. Immunopathological mechanisms involved in SARS-CoV-2 infection. J Bras Patol E Med Lab, 2020. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20200056>

7. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* junho de 2020;20(6):363–74. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
8. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Geneva: WHO; 2023. Available from: <https://covid19.who.int/>
9. Mendes KDS, Silveira RC de CP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto - Enferm.* dezembro de 2008;17(4):758–64. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>
10. Souza MT de, Silva MD da, Carvalho R de. Revisão Integrativa: O que é e como fazer. *Einstein São Paulo.* março de 2010;8(1):102–6. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>
11. Oliveira MS de, Valle S da CN do, Souza RM de, et al. Evidências científicas sobre a hepatite Delta no Brasil: revisão integrativa da literatura. *Acta Paul Enferm.* dezembro de 2017;30(6):658–66. <https://doi.org/10.1590/1982-0194201700091>
12. Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Evidence-based practice in nursing & healthcare. A guide to best practice. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2005. Making the case for evidence based practice. p.239-344.
13. Jiménez-Mendoza J, Rivera-López F, González-Lara M, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C viruses in moderate and severe COVID-19 inpatients: A cross-sectional study at a referral center in Mexico. *Ann Hepatol.* maio de 2022;27(3):100684. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100684>
14. Choe JW, Jung YK, Yim HJ, et al. Clinical Effect of Hepatitis B Virus on COVID-19 Infected Patients: A Nationwide Population-Based Study Using the Health Insurance Review & Assessment Service Database. *J Korean Med Sci.* 2022;37(4): e29. <https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e29>
15. Libroero Jiménez M, López Garrido MÁ, Fernández Cano MC. Letter to the editor: Reactivation of HBV triggered by SARS-CoV-2 in a patient with cirrhosis. *Hepatology.* março de 2022;75(3):765–6. <https://doi.org/10.1002/hep.32271>
16. Sagnelli C, Pisaturo M, Curatolo C, et al. Hepatitis B virus/hepatitis D virus epidemiology: Changes over time and possible future influence of the SARS-CoV-2 pandemic. *World J Gastroenterol.* 14 de novembro de 2021;27(42):7271–84. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i42.7271>
17. Gómez Camarero J, Badía Aranda E, Quiñones Castro R, et al. Cribado de infección por virus de la hepatitis B y C en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2. *Gastroenterol Hepatol.* abril de 2022;45(4):256–64. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.09.002>
18. Kazmi SK, Khan FMA, Natoli V, et al. Viral hepatitis amidst COVID-19 in Africa: Implications and recommendations. *J Med Virol.* janeiro de 2022;94(1):7–10. <https://doi.org/10.1002/jmv.27330>
19. Jindal A. Letter to the Editor: Outcomes in chronic hepatitis B infection and COVID-19 Not always benign! *Hepatology.* janeiro de 2022;75(1):230–230. <https://doi.org/10.1002/hep.32108>
20. Lv X, Yang J, Deng K. Letter to the Editor: Unanswered questions about hepatitis B virus infection in patients with COVID-19. *Hepatology.* janeiro de 2022;75(1):229–229. <https://doi.org/10.1002/hep.32098>

21. Alqahtani SA, Buti M. COVID-19 and Hepatitis B Infection. *Antivir Ther.* novembro de 2020;25(8):389–97. <https://doi.org/10.3851/IMP3382>
22. Pley CM, McNaughton AL, Matthews PC, Lourenço J. The global impact of the COVID-19 pandemic on the prevention, diagnosis and treatment of hepatitis B virus (HBV) infection. *BMJ Glob Health.* janeiro de 2021;6(1): e004275. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-004275>
23. Liu R, Zhao L, Cheng X, Han H, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with hepatitis B virus infection — a retrospective study. *Liver Int.* abril de 2021;41(4):720–30. <https://doi.org/10.1111/liv.14774>
24. Ding Z yang, Li G xun, Chen L, et al. Association of liver abnormalities with in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Hepatol.* junho de 2021;74(6):1295–302. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.12.012>
25. Yu R, Tan S, Dan Y, et al. Effect of SARS-CoV-2 coinfection was not apparent on the dynamics of chronic hepatitis B infection. *Virology.* Janeiro de 2021;553:131–4. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2020.11.012>
26. Ali E, Zigliam H, Kohla S, et al. A Case of Fulminant Liver Failure in a 24-Year-Old Man with Coinfection with Hepatitis B Virus and SARS-CoV-2. *Am J Case Rep.* 3 de setembro de 2020. <https://doi.org/10.12659/AJCR.925932>
27. Rodríguez-Tajes S, Miralpeix A, Costa J, López-Suñé E, et al. Low risk of hepatitis B reactivation in patients with severe COVID-19 who receive immunosuppressive therapy. *J Viral Hepat.* janeiro de 2021;28(1):89–94. <https://doi.org/10.1111/jvh.13410>
28. Wu J, Yu J, Shi X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 70 cases of coronavirus disease and concomitant hepatitis B virus infection: A multicentre descriptive study. *J Viral Hepat.* Janeiro de 2021;28(1):80–8. <https://doi.org/10.1111/jvh.13404>
29. Lv XH, Yang JL, Deng K. Clinical Outcomes of COVID-19 Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection Still Need To Be Explored. *Clin Gastroenterol Hepatol.* dezembro de 2020;18(13):3055–6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.07.068>
30. Zhang B, Huang W, Zhang S. Clinical Features and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* outubro de 2020;18(11):2633–7. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.06.011>
31. Anugwom CM, Aby ES, Debes JD. Inverse Association Between Chronic Hepatitis B Infection and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Immune Exhaustion or Coincidence? *Clin Infect Dis.* 5 de junho de 2020; ciaa592. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa592>
32. Lv XH, Yang JL, Deng K. COVID-19 Patients With Hepatitis B Virus Infection. *Am J Gastroenterol.* junho de 2021;116(6):1357–8. <https://doi.org/10.1002/hep.32098>
33. El Dib RP. Como praticar a medicina baseada em evidências. *J Vasc Bras.* março de 2007;6(1):1–4. <https://doi.org/10.1590/S1677-54492007000100001>
34. Brandau R, Monteiro R, Braile DM. Importância do uso correto dos descritores nos artigos científicos. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* março de 2005;20(1):VII–IX. <https://doi.org/10.1590/S0102-76382005000100004>

Contribuições dos autores:

Elissandra Pinheiro da Costa contribuiu em todas as etapas da pesquisa, compreendendo: elaboração do projeto, pesquisa bibliográfica, redação científica, coleta de dados, análise dos dados e elaboração do manuscrito científico.

José André Pinho da Silva contribuiu em todas as etapas da pesquisa, compreendendo: elaboração do projeto, pesquisa bibliográfica, redação científica, coleta de dados, análise dos dados e elaboração do manuscrito científico.

Marcelo Siqueira de Oliveira contribuiu e orientou todas as etapas da pesquisa, compreendendo: elaboração do projeto, indicação e execução do método, levantamento da pesquisa bibliográfica, redação científica, supervisão da coleta de dados, análise dos dados coletados e elaboração do manuscrito científico.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada e são responsáveis por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.