

Protocolo Clínico e
Diretrizes Terapêuticas para
Hepatite B e Coinfecções

Nº 229
Dezembro/2016



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2016 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contra-indicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.



Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



APRESENTAÇÃO

A presente proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções pretende atualizar as recomendações sobre o assunto e reestruturar a terapêutica para Hepatite B e coinfecções.

Dentre as atualizações, destaca-se a ampliação de uso da alfapeginterferona, tenofovir e entecavir e exclusão da alfainterferona, lamivudina e adefovir. Esses novos esquemas terapêuticos permitirão escolher o tratamento mais adequado ao paciente permitindo o tratamento aos portadores de coinfecções com o vírus da hepatite Delta, HIV e situações especiais tais como a cirrose, pós-transplante, dentre outros. Foi anexada ao texto do protocolo uma nota informativa justificando os novos esquemas terapêuticos para hepatite B e coinfecções.

O texto a seguir foi elaborado por especialistas renomados neste campo de atuação, sob acompanhamento do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. A proposta foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 46ª Reunião Ordinária, recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário, realizada nos dias 28 e 29 de junho de 2016, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável a inclusão da alfapeginterferona e exclusão da alfainterferona 2b (3.000.000 UI, 5.000.000 UI e 10.000.000 UI) injetável, adefovir (10 mg) comprimido e lamivudina (150 mg e 10 mg) em solução oral no âmbito do PCDT de Hepatite B, como também com recomendação preliminar favorável a atualização do PCDT de Hepatite B. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública para colher sugestões da sociedade.



CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 17 referente a “Proposta de atualização do PCDT para Hepatite B e Coinfecções, ampliação de uso da alfapeginterferona para os pacientes portadores de hepatite B sem o agente Delta, do entecavir e tenofovir para os pacientes portadores de hepatite B com o agente Delta e exclusão da alfainterferona 2b (3.000.000 UI, 5.000.000 UI e 10.000.000 UI) injetável, do adefovir (10 mg) comprimido e da lamivudina (150 mg e 10 mg) em solução oral do tratamento da Hepatite B e Coinfecções” foi disponibilizada entre os dias 1/8/2016 e 22/8/2016.

Foram recebidas 23 contribuições, sendo 18 de profissionais da saúde (3 delas duplicadas), 1 de uma universidade, 2 de sociedades científicas e 2 de empresas. O PCDT foi considerado *Muito bom/Bom* pelos participantes da CP. Não foram obtidas considerações científicas relevantes.

Os temas discutidos foram: a exclusão do adefovir, a manutenção de lamivudina para crianças e adolescentes, a periodicidade das consultas de laboratório, a elastografia hepática, as indicações de tratamento, as contraindicações, o PCDT de Profilaxia de Reinfecção no Pós-Transplante Hepático e o PCDT para crianças e adolescentes. Os temas alterados no PCDT foram: redução de número de consultas, sendo que o número foi alterado para 2 a 4 consultas ao ano; e redução de exames laboratoriais que foram reduzidos a 50% em pré-consulta (HBsAg/Anti-HBs/HBeAg/Anti-Hbe e HBV-DNA), ocorreu redução de 75% em pós-consulta (HBV-DNA em HBeAg+) e redução de até menos 50% para função hepática/renal e consultas em pacientes com doença compensada.

As contribuições que sugeriram revisões em trechos do protocolo foram consideradas pertinentes e as alterações foram realizadas. O Protocolo de Tratamento de Hepatites Virais B e C em crianças e o de Profilaxia de Reinfecção no Pós-Transplante Hepático estão em elaboração.

Em relação a ampliação de uso por tenofovir ou entecavir em substituição à lamivudina ocorrerá somente para pacientes com 18 anos de idade ou mais, conforme solicitado nas contribuições e seguindo recomendações internacionais, visando redução de eventos adversos.

Em relação à utilização da ozonioterapia solicitada em contribuição, foi esclarecido que não foi encontrada evidência científica sobre esse método para esta indicação e que esta não figura como modalidade de tratamento, além de apresentar eventos adversos com relatos graves de intercorrência.

A análise das contribuições recebidas na Consulta Pública estão disponibilizadas no anexo.



DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 49ª reunião do plenário realizada nos dias 5/10/2016 e 6/10/2016 deliberaram por unanimidade recomendar a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções, foi assinado o Registro de Deliberação nº 205/2016. Esta atualização contempla também as seguintes recomendações:

- a) ampliação de uso da alfapeginterferona 2a e 2b para o tratamento da Hepatite crônica viral B sem agente delta, compatibilizando o código B18.1 da CID-10 com os respectivos procedimentos da Tabela do SUS, foi assinado o Registro de Deliberação nº 206/2016;
- b) ampliação de uso do tenofovir 300 mg para o tratamento da Hepatite viral crônica B com agente delta, compatibilizando o código B18.0 da CID 10 com o respectivo procedimento da Tabela do SUS, foi assinado o Registro de Deliberação nº 207/2016;
- c) ampliação de uso do entecavir para o tratamento da Hepatite viral crônica B com agente delta, compatibilizando o código B18.0 da CID 10 com os respectivos procedimentos da Tabela do SUS, foi assinado o Registro de Deliberação nº 208/2016;
- d) exclusão dos códigos B18.0 - Hepatite viral crônica B com agente delta e B18.1 - Hepatite crônica viral B sem agente delta, da CID-10, dos procedimentos da Tabela do SUS relativos à alfainterferona 2b injetável (concentrações de 3.000.000 UI, 5.000.000 UI e 10.000.000 UI), foi assinado o Registro de Deliberação nº 209/2016;
- e) exclusão da Tabela do SUS do procedimento 06.04.46.001-5 - Adefovir 10 mg (por comprimido), foi assinado o Registro de Deliberação nº 210/2016.

O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE.



DECISÃO

PORTARIA Nº 43, DE 7 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.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica atualizado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

PORTARIA Nº 42, DE 7 DE DEZEMBRO DE 2016

Torna pública a decisão de incorporar o uso da alfapeginterferona 2a e 2b para o tratamento da Hepatite Crônica Viral B sem agente delta, compatibilizando o código B18.1 da CID-10 com os respectivos procedimentos da Tabela do SUS, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:



Art. 1º Fica incorporado o uso da alfapeginterferona 2a e 2b para o tratamento da Hepatite Crônica Viral B sem agente delta, compatibilizando o código B18.1 da CID-10 com os respectivos procedimentos da Tabela do SUS, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:

<http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

PORTARIA Nº 44, DE 7 DE DEZEMBRO DE 2016

Torna pública a decisão de excluir da Tabela do SUS o procedimento 06.04.46.001-5 - Adefovir 10mg (por comprimido), no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica excluído da Tabela do SUS o procedimento 06.04.46.001-5 - Adefovir 10mg (por comprimido), no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:

<http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



PORTARIA Nº 45, DE 7 DE DEZEMBRO DE 2016

Torna pública a decisão de ampliar o uso do tenofovir 300mg para o tratamento da Hepatite Viral Crônica B com agente delta, compatibilizando o código B18.0 da CID 10 com o respectivo procedimento da Tabela do SUS, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica ampliado o uso do tenofovir 300mg para o tratamento da Hepatite Viral Crônica B com agente delta, compatibilizando o código B18.0 da CID 10 com o respectivo procedimento da Tabela do SUS, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:

<http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

PORTARIA Nº 46, DE 7 DE DEZEMBRO DE 2016

Torna pública a decisão de excluir os códigos B18.0 - Hepatite viral crônica B com agente delta e B18.1 - Hepatite crônica viral B sem agente delta, da CID-10, dos procedimentos da Tabela do SUS relativos à alfainterferona 2b injetável (concentrações de 3.000.000 UI, 5.000.000 UI e 10.000.000 UI), no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:



Art. 1º Ficam excluídos os códigos B18.0 - Hepatite viral crônica B com agente delta e B18.1 - Hepatite crônica viral B sem agente delta, da CID-10, dos procedimentos da Tabela do SUS relativos à alfainterferona 2b injetável (concentrações de 3.000.000 UI, 5.000.000 UI e 10.000.000 UI), no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

PORTARIA Nº 47, DE 7 DE DEZEMBRO DE 2016

Torna pública a decisão de ampliar o uso do entecavir para o tratamento da hepatite viral crônica B com agente delta, compatibilizando o código B18.0 da CID 10 com os respectivos procedimentos da Tabela do SUS, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica ampliado o uso do entecavir para o tratamento da hepatite viral crônica B com agente delta, compatibilizando o código B18.0 da CID 10 com os respectivos procedimentos da Tabela do SUS, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



**PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES
TERAPÊUTICAS PARA HEPATITE B E
COINFECÇÕES**

BRASÍLIA

2016



IMPORTANTE

Neste protocolo utiliza-se a classificação CID-10:

B18.0 – Hepatite viral crônica B com agente Delta

B18.1 – Hepatite viral crônica B sem agente Delta

B18.1 – Hepatite viral crônica B sem agente Delta associada à B18.2 – Hepatite viral crônica C

B18.1 – Hepatite viral crônica B sem agente Delta associada à B20-24 – Doença pelo HIV

B18.0 ou B18.1 associadas a:

C22 – Neoplasia maligna do fígado e das vias biliares intra-hepáticas

C22.0 – Carcinoma de células hepáticas

K74 – Fibrose e cirrose hepáticas

K74.0 – Fibrose hepática

N18 – Insuficiência renal crônica

Z94.0 – Rim transplantado

Z94.1 – Coração transplantado

Z94.3 – Coração e pulmões transplantados

Z94.4 – Fígado transplantado

Neste protocolo, também se utiliza o código [Quick Response \(QR\)](#). O Código QR é um código de barras bidimensional que pode ser convertido em um endereço da internet. Utilize o código com seu *smartphone* ou *tablet* para acessar os documentos referenciados neste PCDT.



SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	17
2.	EPIDEMIOLOGIA	18
3.	OBJETIVOS.....	19
4.	MÉTODOS.....	20
5.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS CONFORME O SISTEMA GRADE	21
6.	AGENTE ETIOLÓGICO E HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA	23
7.	DIAGNÓSTICO E APRESENTAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL	26
	<i>a. Testes rápidos.....</i>	<i>27</i>
	<i>b. Imunoensaios</i>	<i>27</i>
	i. Fase imunotolerante	28
	ii. Fase Imunorreativa	28
	iii. Estado de portador inativo.....	28
	iv. Fase de reativação.....	29
	v. Fase HBsAg negativa (não reagente).....	29
8.	OBJETIVOS DO TRATAMENTO	30
9.	SOBRE AS CONSULTAS	32
10.	EXAMES COMPLEMENTARES	34
	<i>a. Exames complementares comuns a todos os pacientes portadores de hepatite B crônica que devem ser solicitados em primeira consulta e durante acompanhamento ambulatorial:</i>	<i>34</i>
	<i>b. Exames recomendados para acompanhamento ambulatorial da hepatite B sem cirrose em pacientes até 30 anos de idade:</i>	<i>35</i>
	<i>c. Exames recomendados para acompanhamento ambulatorial da hepatite B crônica sem cirrose em pacientes acima de 30 anos de idade ou hepatite B crônica com cirrose:36</i>	
	<i>d. Exames recomendados para rastreamento de CHC.....</i>	<i>36</i>
11.	SITUAÇÕES CLÍNICAS, INDICAÇÃO DE TRATAMENTO E RECOMENDAÇÕES TERAPÊUTICAS.....	37
	<i>e. Critérios de inclusão para tratamento da hepatite B sem agente Delta:.....</i>	<i>37</i>
	<i>f. Outros critérios de inclusão para tratamento independentemente dos resultados de HBeAg, HBV-DNA e ALT para hepatite B sem agente Delta:</i>	<i>37</i>
	<i>g. Contraindicações ao tratamento com alfapequinterferona:</i>	<i>38</i>
	<i>h. Contraindicações ao tratamento com tenofovir:</i>	<i>38</i>
	<i>i. O uso de múltiplas ferramentas para a definição dos critérios de tratamento é uma resposta às diferentes condições de acesso dos pacientes aos serviços de saúde e aos</i>	



procedimentos de média e alta complexidade. Este PCDT utiliza todos os exames disponíveis no SUS, de modo a facilitar o acesso ao tratamento. Biópsia hepática 39

j. Elastografia hepática 41

12. IDENTIFICAÇÃO DA CIRROSE DESCOMPENSADA 43

13. TRATAMENTO DA HEPATITE B CRÔNICA 44

k. Posologia 44

i. Alfapeguinterferona 2a 40 KDa – 180mcg/semana via subcutânea (SC)..... 44

ii. Alfapeguinterferona 2b 12 KDa – 1,5mcg/kg/semana via SC 44

iii. Entecavir 0,5 mg – 0,5-1,0mg/dia via oral (VO) 44

iv. Tenofovir (fumarato de tenofovir desopoxila) 300 mg – 300mg/dia VO 44

l. Ajustes posológicos e segurança:..... 44

v. Alfapeguinterferona: não há interações medicamentosas conhecidas (88; 112). 44

vi. Entecavir: os efeitos da coadministração de entecavir com medicamentos excretados pelos rins, que afetam a função renal – ciclosporina e tacrolimo – ainda não foram avaliados. (87) 45

vii. Tenofovir: a coadministração de tenofovir e didanosina resultou em aumento da exposição sistêmica à didanosina, o que pode elevar o risco de eventos adversos. A coadministração não está recomendada (84; 85; 86)..... 45

m. Tratamento com tenofovir 45

viii. Tenofovir: GRADE 45

n. Tratamento com entecavir 46

ix. Entecavir: GRADE 46

o. Tratamento com alfapeguinterferona 47

x. Alfapeguinterferona: GRADE..... 47

p. Monitoramento durante tratamentos com tenofovir, entecavir e alfapeguinterferona..... 48

14. PACIENTES PREVIAMENTE EXPERIMENTADOS COM MEDICAÇÕES PARA O TRATAMENTO DA HEPATITE B 50

q. Resistência..... 50

xi. Resistência à alfapeguinterferona..... 50

xii. Resistência ao entecavir..... 50

xiii. Resistência ao tenofovir 50

xiv. Resistência à lamivudina 50

xv. Resistência ao adefovir 51

15. SITUAÇÕES ESPECIAIS 52



<i>r.</i>	<i>Transmissão vertical</i>	52
<i>s.</i>	<i>Coinfecções</i>	53
xvi.	Coinfecção do vírus da hepatite B com o HIV	53
xvii.	Coinfecção do vírus da hepatite B com o vírus da hepatite C.....	54
	<i>Imunossupressão e quimioterapia</i>	55
16.	EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE DELTA.....	57
17.	AGENTE ETIOLÓGICO E HISTÓRIA NATURAL DA HEPATITE DELTA	58
18.	DIAGNÓSTICO E APRESENTAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DA HEPATITE DELTA....	60
19.	OBJETIVOS DO TRATAMENTO, INDICAÇÃO E RECOMENDAÇÕES TERAPÊUTICAS PARA HEPATITE DELTA	61
20.	TRATAMENTO DA HEPATITE DELTA	62
xviii.	Alfapeginterferona e/ou tenofovir/entecavir: GRADE	63
21.	INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO DA HEPATITE B OU DELTA	64
22.	BIBLIOGRAFIA.....	65
23.	ANEXO A. ESTUDOS DE PREVALÊNCIA DE HEPATITE B EM DIFERENTES POPULAÇÕES. BRASIL, 1992-2016	95
24.	ANEXO B: ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO PARA REATIVAÇÃO DO HBV	103
25.	ANEXO C: AJUSTE DA DOSE PARA PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL	104
26.	ANEXO D. ESTUDOS DE PREVALÊNCIA DE HEPATITES B E DELTA EM DIFERENTES POPULAÇÕES, 1985-2016.....	105
27.	ANEXO E. FLUXOGRAMA PARA O TRATAMENTO DA HEPATITE B CRÔNICA HBEAG REAGENTE	108
28.	ANEXO F. FLUXOGRAMA PARA O TRATAMENTO DA HEPATITE B CRÔNICA HBEAG NÃO REAGENTE	109
29.	ANEXO G. FLUXOGRAMA PARA O TRATAMENTO DA HEPATITE DELTA	110
30.	ANEXO H. FLUXOGRAMA PARA DEFINIÇÃO DO ANÁLOGO DE NUCLEOS(T)ÍDEO PARA TRATAMENTO DA HEPATITE DELTA	111



1. INTRODUÇÃO

Acredita-se que as hepatites virais sejam a maior causa de transplantes hepáticos no mundo. Entre elas, há a hepatite B, uma doença de elevada transmissibilidade e impacto em saúde pública (1; 2; 3). Aproximadamente um terço da atual população mundial já se expôs ao vírus da hepatite B (HBV) – e estima-se que 240 milhões de pessoas estejam infectadas cronicamente. A hepatite B é responsável por aproximadamente 780.000 óbitos ao ano no mundo (4; 5; 6).

A história natural da infecção pelo HBV é marcada por evolução silenciosa: muitas vezes, a doença é diagnosticada décadas após a infecção. Os sinais e sintomas são comuns às demais doenças parenquimatosas crônicas do fígado e costumam manifestar-se apenas em fases mais avançadas da doença. Diferentemente da infecção pelo vírus da hepatite C; a hepatite B não necessita evoluir para cirrose hepática para causar o hepatocarcinoma/carcinoma hepatocelular (CHC) (7).

No Brasil, apesar da introdução da vacina na Amazônia Ocidental (8), em 1989, e dos esforços progressivos em imunização e prevenção no Sistema Único de Saúde (SUS) (9; 10), a transmissão da hepatite B ainda é uma realidade. Aproximadamente 17.000 novos casos são detectados e notificados anualmente (11), o que contribui para o impacto da doença no território brasileiro.

As hepatites virais são eventos que impactam a saúde pública em todo o mundo (12; 5). A perda de qualidade de vida dos pacientes e dos comunicantes exige esforços no sentido de fortalecer a promoção à saúde, vigilância, prevenção e controle desses agravos.



2. EPIDEMIOLOGIA

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que aproximadamente dois bilhões de indivíduos tiveram contato com o HBV; desses, 240 milhões têm hepatite B crônica (13). A infecção crônica pode evoluir para cirrose e para o CHC, eventos de elevada morbimortalidade (14).

A epidemiologia da hepatite B não é homogênea no cenário nacional (15); as áreas em que há dificuldade de acesso aos serviços de saúde são desproporcionalmente afetadas (16; 17; 18). As populações tradicionais, remanescentes de quilombos e povos indígenas constituem grupos residentes em áreas silvestres ou pouco urbanizadas e estão expostas a um maior risco de transmissão da doença – incluindo transmissão vertical –, o que reforça as evidências de maior prevalência de hepatite B em populações de locais com menor complexidade urbana (19; 20; 21).

Em áreas que a assistência está presente e é de fácil acesso para a população, há grupos populacionais específicos que, independentemente da oferta de serviços de saúde, ainda enfrentam obstáculos a esse acesso. São exemplos desses grupos: profissionais do sexo, pessoas que usam drogas, pessoas privadas de liberdade e pessoas em situação de rua. Além de apresentarem elevado risco para a hepatite B, essas populações também estão expostas a outros agravos e barreiras que prejudicam os resultados de estratégias de prevenção, diagnóstico, assistência e vigilância (22; 23; 24; 25; 26; 27).

Os estudos epidemiológicos sobre hepatite B e coinfeções realizados no Brasil, disponíveis em acervo digital, datam desde 1987. Realizou-se ampla revisão bibliográfica sobre o tema, e disponibiliza-se, no anexo A, um sumário dos estudos epidemiológicos obtidos mediante as pesquisas nas bases de dados MEDLINE, Scielo, LILACS e CAPES. Essa pesquisa recebeu grande contribuição do estudo de metanálise realizado por Souto, F. J. (2).

Diante do exposto, ressalta-se que o conjunto dos estudos epidemiológicos e dos dados de sistemas de informação devem ser utilizados para compreender a hepatite B no país e subsidiar a elaboração de intervenções individuais e coletivas que minimizem o impacto da doença na população.



3. OBJETIVOS

Diante da variabilidade do acesso aos serviços de saúde e do impacto significativo da hepatite B nos cenários nacional e internacional, o Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais (DDAHV) do Ministério da Saúde, com o apoio decisivo do Comitê Técnico Assessor (CTA), pretende – com este novo *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite B e Coinfecções* – alcançar os profissionais de saúde em todos os níveis da atenção à saúde. A proposta é também instruir, conforme as recomendações do Ministério da Saúde, quanto à prática humanizada dos cuidados em hepatite B, além de lembrar a possibilidade concreta de uma geração livre desse agravo, mediante o cumprimento das políticas de saúde pública e a colaboração de todos os envolvidos.

Assim, são objetivos desta publicação:

- Estabelecer novas diretrizes terapêuticas nacionais e orientar os profissionais de saúde no manejo da hepatite B e coinfecções, visando estabelecer uma política baseada nas melhores evidências da literatura científica;
- Promover uma assistência humanizada e especializada;
- Buscar melhor qualidade na assistência e uso racional do arsenal terapêutico e demais insumos estratégicos;
- Garantir melhores resultados em saúde pública e a sustentabilidade do acesso universal ao tratamento;
- Reduzir a probabilidade de evolução para insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular.



4. MÉTODOS

Com o intuito de apresentar as melhores evidências científicas publicadas e as estratégias estabelecidas neste documento, realizou-se revisão de protocolos internacionais (28; 29; 30; 3; 31; 32; 33) e de literatura científica. As recomendações deste *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções* foram pesquisadas na base de dados MEDLINE, utilizando-se os termos de busca *“(“Hepatitis B/drug therapy”[Mesh] OR “Hepatitis B/therapy”[Mesh])”*, com os filtros Clinical Conference, Consensus Development Conference, Evaluation Studies, Guideline, Meta-Analysis, Multicenter Study, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Reviews e Humans e data de publicação nos últimos cinco anos; na base de dados LILACS, com o descritor “hepatite B”; e no banco de teses da CAPES, com a expressão “hepatite B”. Essa busca resultou em 3.632 artigos, 122 publicações e 149 teses e dissertações.

Para o agravo hepatite Delta, realizou-se busca equivalente na base de dados MEDLINE, utilizando-se os termos de busca *“(“Hepatitis D”[Mesh] OR “Hepatitis D, Chronic”[Mesh] OR “Hepatitis delta Antigens”[Mesh] OR “Hepatitis Delta Virus”[Mesh] OR “hepatitis delta virus large antigen” [Supplementary Concept])”*; na base de dados LILACS, com os descritores “hepatite B e D”, “hepatite D”, “hepatite Delta”, “HDV” e “VHD”; e no banco de teses da CAPES, com a expressão “hepatite Delta”. Essa busca resultou em 302 artigos, 15 publicações e três teses e dissertações.

As evidências encontradas somaram-se à experiência e às estratégias de sucesso de 14 anos de assistência progressiva ao paciente portador de hepatite B e usuário do SUS, que sempre contou com o papel imprescindível da sociedade civil organizada e da academia, ambas representadas no CTA (34).



5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS CONFORME O SISTEMA GRADE

O *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), sistema utilizado oficialmente pela Organização Mundial da Saúde (OMS), determina que evidências científicas observadas sejam classificadas conforme a qualidade dos estudos. A OMS também recomenda que as atribuições sejam hierarquizadas por números e letras. Esse sistema fornece informações de forma transparente e é preferencial para a construção de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas.

Utilizou-se o sistema GRADE para estruturar as evidências com novos tratamentos para a hepatite B crônica, particularmente as informações oriundas de ensaios clínicos desenvolvidos com os medicamentos aqui determinados. A escolha dos medicamentos apresentados neste documento depende de registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), uso previsto em bula, disponibilidade do fármaco para comercialização, análise de custo-efetividade da terapia proposta e sustentabilidade assegurada como tratamento universal fornecido pelo SUS.

A força de recomendação conforme o sistema GRADE apresenta duas categorias: 1) “forte”, quando há identificação de vantagens resultantes da conduta que suplantam as desvantagens, ou desvantagens resultantes da conduta que suplantam as vantagens; e 2) “fraca”, quando há um grau de incerteza entre vantagens e desvantagens, e a relação entre benefícios e riscos não está bem definida.

A qualidade de evidência conforme o sistema GRADE apresenta quatro categorias: 1) A (“alta”), em que pesquisas futuras dificilmente resultarão em mudanças na confiança atribuída à estimativa de efeito; 2) B (“moderada”), em que pesquisas futuras podem exercer impacto importante na confiança atribuída à estimativa de efeito e até mesmo modificar o posicionamento; 3) C (“baixa”), em que pesquisas futuras muito provavelmente terão um impacto importante na confiança atribuída à estimativa de efeito; e 4) D (“muito baixa”), situação em que qualquer estimativa de efeito é incerta.

As diferentes graduações da força de evidência são definidas por meio da análise da fonte de informação, do desenho do estudo e dos resultados apresentados. A força de evidência é maior em estudos randomizados adequadamente planejados e conduzidos (35; 36; 37; 38; 39; 40).



Mais informações sobre a metodologia podem ser obtidas nos portais da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS) – <http://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas> – e do *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) *Working Group* – <http://gradeworkinggroup.org>.



6. AGENTE ETIOLÓGICO E HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

A hepatite viral B é causada por um vírus DNA pertencente à família *Hepadnaviridae*. Os vírus dessa família têm características em comum, como fita dupla incompleta e replicação do genoma viral por enzima transcriptase reversa. No entanto, apenas no gênero *Orthohepadnavirus* estão os vírus que infectam mamíferos, sendo que o HBV tem a característica de infectar humanos e também outros primatas superiores não humanos; porém, isso é menos frequente. (41)

O genoma do HBV é composto por um DNA circular e parcialmente duplicado de aproximadamente 3.200 pares de bases. Uma de suas fitas é maior que a outra. As partículas virais esféricas possuem diâmetro de 42 nm e são compostas de envelope externo proteico que constitui o HBsAg. O glicocapsídeo possui simetria icosaédrica e é constituído pela proteína do core ou núcleo (HBcAg) e pelo genoma viral (42).

É considerado um vírus oncogênico e dispõe de dez genótipos, classificados de A a J. Estes são distintos entre si pela sequência de nucleotídeos no genoma, patogenicidade e distribuição geográfica. Alguns genótipos do HBV são classificados em subgenótipos, exceto E, G e H (43; 44; 45). Mais de 30 subgenótipos já foram identificados.

O genótipo A está presente na África subsaariana, África, Norte da Europa e África Ocidental; os genótipos B e C, na Ásia; o genótipo C, no Sudeste Asiático; o genótipo D, na África, Europa e Índia; o genótipo G, na França, Alemanha e Estados Unidos; o genótipo H, nas Américas do Sul e Central; o genótipo I, no Vietnã e Laos, e o genótipo J, no Japão. No Brasil, alguns estudos identificaram a predominância dos subgenótipos A1, A2, F2a e F4 (44; 46).

O HBV possui tropismo pela célula hepática e, ao se ligar a receptores presentes na superfície celular, é internalizado e perde seu envoltório. Em seguida, o conteúdo viral migra para o núcleo e replica-se por meio de um sistema semelhante ao dos retrovírus (47; 48; 19).

Entende-se que a variabilidade de resultados no tratamento e na evolução da hepatite crônica poderia ser atribuída às características virais. Alguns genótipos apresentariam melhor resposta ao tratamento com interferon; outros genótipos aparentariam possuir maior potencial carcinogênico. Entretanto, até o momento, não há evidências que suportem a escolha da terapêutica em função da genotipagem do HBV (3; 28).



A hepatite B é uma doença de transmissão parenteral. A transmissão do agente infeccioso pode ocorrer por solução de continuidade (pele e mucosas), via parenteral (compartilhamento de agulhas, seringas, material de manicure e pedicure, lâminas de barbear e depilar, tatuagens, *piercings*, procedimentos odontológicos ou cirúrgicos que não atendam às normas de biossegurança, entre outros) e relações sexuais desprotegidas, sendo esta a via predominante (49; 50; 51; 7; 52). A transmissão vertical (materno-infantil) também é importante e ocasiona uma evolução desfavorável, com maior chance de cronificação (53).

O HBV permanece viável durante longo período quando fora do corpo, como, por exemplo, em uma gota de sangue (54; 6) e tem maiores chances de infectar um indivíduo suscetível do que os vírus da hepatite C (HCV) e da imunodeficiência humana (HIV). Outros líquidos orgânicos – como sêmen, secreção vaginal e leite materno – também podem conter o vírus e representar fontes de infecção (7; 19; 55).

A infecção pelo vírus da hepatite B pode causar hepatite aguda ou crônica; habitualmente, ambas as formas são oligossintomáticas (poucos sintomas ou nenhum sintoma característico). Infecções causadas pelo vírus da hepatite B raramente causam icterícia (coloração amarelada de pele, mucosas e escleróticas): menos de um terço dos indivíduos infectados apresenta esse sinal clínico. Aproximadamente 5% a 10% dos indivíduos infectados tornam-se portadores crônicos do HBV. Cerca de 20% a 25% dos casos crônicos de hepatite B que apresentam replicação do vírus evoluem para doença hepática avançada. A infecção pelo HBV também é condicional para o desenvolvimento da hepatite Delta, doença resultante da infecção pelo HDV e de grande impacto na Região Amazônica (7; 19; 47; 56).

Para o acompanhamento da infecção, utilizam-se marcadores séricos de imunidade (anti-HBs), a avaliação da presença do antígeno de superfície do HBV (HBsAg) e a quantificação do vírus na corrente sanguínea (carga viral/HBV-DNA). O aparecimento do anti-HBs e o desaparecimento do HBsAg e da carga viral indicam resolução da infecção pelo HBV na maioria dos casos. Em raras situações, a doença pode evoluir para a forma crônica, mesmo com esse perfil sorológico e viral.

Em indivíduos adultos expostos exclusivamente ao HBV, a cura espontânea ocorre em cerca de 90% dos casos. A evolução para infecção crônica, por sua vez, ocorre em menor proporção – e é



definida como a persistência do vírus ou a presença do HBsAg por mais de seis meses, detectada por meio de testes sorológicos.

Os extremos de idade e outros fatores comportamentais e genéticos, características demográficas ou concomitância de substâncias tóxicas – incluindo álcool, fumo, história familiar de CHC e contato com carcinógenos como aflatoxinas, por exemplo – aumentam o risco de cirrose hepática e de CHC em pacientes portadores da hepatite B crônica. A replicação viral persistente, a presença de cirrose, o genótipo C do HBV, a mutação na região promotora do pré-core e a coinfeção com o HIV ou HCV também são fatores que aumentam a probabilidade de evolução para formas graves. Embora a cirrose seja fator de risco para CHC, 30% a 50% dos casos de CHC por HBV ocorrem na ausência desta (28; 29; 3; 30).



7. DIAGNÓSTICO E APRESENTAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL

O diagnóstico preciso e precoce da infecção pelo HBV permite o tratamento adequado da doença e tem impacto direto sobre a qualidade de vida do indivíduo, sendo ainda um poderoso instrumento de prevenção de complicações como a cirrose e o CHC. Em vista disso, o DDAHV e especialistas em diagnóstico clínico e laboratorial elaboraram um manual técnico. Esse documento tem como objetivos oferecer orientações aos profissionais de saúde e ampliar o acesso ao diagnóstico das hepatites virais. A publicação apresenta algoritmos (fluxogramas) a serem seguidos para o diagnóstico seguro e eficiente da infecção por HBV em diferentes situações e localidades, inclusive aquelas em que a infraestrutura laboratorial não esteja presente.

A introdução dos testes rápidos para triagem de hepatites virais B e C a partir de 2011 foi uma das estratégias adotadas para o enfrentamento desses agravos.

Mais informações sobre os testes diagnósticos e procedimentos para sua execução estão disponíveis no Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais (2015) (57).

http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58551/manual_tecnico_hv_pdf_75405.pdf

[QR](#)





a. Testes rápidos

Os testes rápidos (TR) são ensaios de execução simples e que não necessitam de estrutura laboratorial, embora, a depender da amostra trabalhada, sejam necessários cuidados essenciais de biossegurança. Por isso, os TR são fundamentais para a ampliação do acesso ao diagnóstico, sendo recomendados primariamente para testagens presenciais. Para a hepatite B, o Ministério da Saúde realiza a distribuição de testes rápidos capazes de detectar o HBsAg (antígeno de superfície do vírus da hepatite B).

O Telelab, plataforma de ensino a distância voltada para o treinamento de profissionais que atuam na área da saúde, permite a capacitação para realização de diferentes TR. A ferramenta está disponível no site: www.telelab.aids.gov.br

O curso de triagem de hepatite B com TR está disponível no Telelab.

http://telelab.aids.gov.br/moodle/pluginfile.php/22182/mod_resource/content/2/Hepatites%20-%20Manual%20Aula%203.pdf



b. Imunoensaios

São exames sorológicos para a detecção de anticorpo ou testes de detecção combinada de antígeno e anticorpo contra o HBV. Para fins de otimização do diagnóstico e dos recursos, recomenda-se a realização dos testes para detecção de HBsAg e do anti-HBc. Entretanto, mais testes são necessários para caracterizar a fase da infecção pelo HBV (58; 32).

É necessário compreender que a infecção pelo HBV é um processo dinâmico, dividido em cinco fases (28; 29; 30; 3; 31; 32; 33; 7; 47):



i. Fase imunotolerante

Nessa fase, há elevada replicação viral (>20.000 UI/mL), sem evidências de agressão hepatocelular. A denominação de fase de imunotolerância deve-se ao fato de a replicação viral ser tolerada pelo sistema imunológico do hospedeiro. Assim, a fase é caracterizada por positividade de HBeAg e elevados índices de HBV-DNA sérico, indicativos de replicação viral. Também é caracterizada por níveis de aminotransferases normais ou próximos do normal, pouca atividade necroinflamatória no fígado e lenta progressão de fibrose. Essa fase é geralmente mais longa nos indivíduos infectados por transmissão vertical. Em virtude da elevada viremia, os pacientes nessa fase podem transmitir a doença com maior facilidade.

ii. Fase Imunorreativa

Nessa fase, a tolerância imunológica esgota-se diante da incapacidade do sistema imune de eliminar o vírus. É caracterizada pelo teste HBeAg reagente e por menores índices de HBV-DNA sérico, indicativo de menor replicação viral. Os valores das aminotransferases podem apresentar flutuações, e a atividade necroinflamatória no fígado, por sua vez, pode ser moderada ou grave. A progressão da fibrose é acelerada.

Essa fase pode durar de várias semanas a vários anos e é alcançada mais rapidamente por indivíduos infectados na idade adulta. Encerra-se com a soroconversão para anti-HBe.

iii. Estado de portador inativo

Devido à dinâmica da hepatite B, é necessário acompanhar os níveis de aminotransferases e HBV-DNA sérico antes de classificar o paciente nessa fase. Ela é caracterizada por níveis muito baixos – ou até mesmo indetectáveis – de HBV-DNA sérico, com normalização das aminotransferases e, habitualmente, soroconversão anti-HBe. Nessa situação, o sistema imunológico do hospedeiro é capaz de reprimir a replicação viral, reduzindo o risco de cirrose e CHC. Esse processo corresponde a um bom prognóstico.



Pacientes que estejam estabelecidos nessa fase devem ser acompanhados regularmente e submetidos a investigação clínica se apresentarem elevações de transaminases com baixos títulos de HBV-DNA sérico.

O acompanhamento regular também permite rápida detecção de escape viral, resultado da imunossupressão ou de mutações que conferem ao vírus a capacidade de evadir a resposta imune do hospedeiro.

iv. Fase de reativação

Essa fase pode surgir após o período inativo, quando ocorrerem mutações na região pré-*core* e/ou *core-promoter* do vírus, mantendo-se a replicação viral mesmo na vigência de HBeAg não reagente. A atividade necroinflamatória e de fibrose no fígado persistem durante essa fase. A hepatite B crônica HBeAg não reagente também está associada a baixas taxas de remissão espontânea e risco elevado para complicações, como cirrose descompensada e CHC. O acompanhamento regular é imperativo para o paciente nessa fase.

v. Fase HBsAg negativa (não reagente)

Mesmo após resposta imune com eliminação do HBsAg, há possibilidade de uma baixa replicação viral (índices indetectáveis ou muito baixos de HBV-DNA sérico). Há poucas informações sobre a importância dessa infecção oculta e persistente, mas compreende-se que a reativação pode ocorrer em pacientes com perfil sorológico atípico, caracterizado pela presença de anti-HBc reagente, independentemente da reatividade para anti-HBs. O acompanhamento regular também está indicado para os pacientes nessa fase, principalmente em situações de imunossupressão

A imunossupressão pode causar a reativação do vírus da hepatite B. O Capítulo 15 apresenta uma seção dedicada ao tema.



8. OBJETIVOS DO TRATAMENTO

O objetivo principal do tratamento é reduzir o risco de progressão da doença hepática e de seus desfechos primários, especificamente cirrose, CHC e óbito (59; 60). Desfechos substitutivos ou intermediários – como níveis de HBV-DNA, títulos de aminotransferases e marcadores sorológicos – estão validados e têm sido utilizados como parâmetros para inferir a probabilidade de benefícios da terapêutica em longo prazo. O conjunto desses exames pode refletir supressão da replicação viral sustentada e atividade necroinflamatória no fígado (47), reduzindo o risco de complicações (61), de progressão para cirrose e de CHC (28; 7; 62; 63; 31; 33).

- **Resultado ideal:** a perda sustentada do HBsAg, com ou sem soroconversão para anti-HBs, é o resultado ideal da terapia. Esse perfil corresponde à completa remissão da atividade da hepatite crônica; porém, raramente é alcançado. Portanto, devem-se buscar desfechos alternativos para pacientes com HBsAg persistente e HBeAg reagente ou HBeAg não reagente: soroconversão para anti-HBe, redução de carga viral (resposta virológica) e/ou normalização de ALT (resposta bioquímica).
- **Pacientes com HBsAg persistente:**
 - **HBeAg reagente:** quando o resultado ideal é improvável, a soroconversão para anti-HBe é um desfecho satisfatório, pois essa resposta está associada a um melhor prognóstico. Independentemente da soroconversão para anti-HBe e da negatificação do HBeAg, deve-se buscar a normalização da ALT e a redução do HBV-DNA para menos de 2.000 UI/mL ou no limite de indetectabilidade.
 - **HBeAg não reagente e anti-HBe reagente:** o desfecho que se busca é a normalização da ALT, a redução do HBV-DNA para menos de 2.000 UI/mL ou no limite de indetectabilidade.
- **Pacientes portadores de cirrose hepática:** a redução da carga viral e o desaparecimento do HBeAg, espontâneos ou induzidos por tratamento, associam-se à diminuição no risco de carcinogênese (64), descompensação clínica (65; 66) e melhora da qualidade de vida (67).



Todos os pacientes em que o resultado ideal não foi alcançado devem permanecer em acompanhamento ambulatorial regular para monitoramento da cirrose hepática e investigação de CHC.



9. SOBRE AS CONSULTAS

A hepatite B é uma doença que exige disciplina do paciente e compreensão do profissional de saúde para rápida identificação de situações que interfiram de forma significativa no sucesso do acompanhamento e na adesão ao tratamento. Assim, é fundamental que o profissional de saúde estabeleça uma sólida relação com o paciente.

Para o adequado atendimento ao paciente portador de hepatite B crônica, é importante que os elementos da anamnese e do exame físico sejam respeitados e descritos corretamente em prontuário – e que façam parte da rotina dos serviços de triagem e referência. O mesmo cuidado deve ser dispensado ao preenchimento das fichas utilizadas na notificação do agravo no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) e solicitação de exames. A adesão do paciente portador de hepatite B crônica ao serviço de saúde é fundamental para o sucesso das estratégias de atenção à saúde (68; 69; 70; 71).

Além de pesquisar comorbidades e coinfeções por HCV, HDV e HIV, é necessária uma cuidadosa avaliação pré-tratamento das condições clínicas, psiquiátricas e sociais do paciente (28).

Devido às características fisiopatológicas da infecção crônica pelo HBV, é necessário que as consultas sejam realizadas, no mínimo, duas a quatro vezes ao ano. Essa periodicidade deve ser individualizada para os pacientes em que a terapêutica tenha sido recém-iniciada ou em que o risco de eventos adversos exija cuidado prioritário.

O paciente portador de hepatite B deve ser imunizado para a hepatite A (33; 28).

O paciente também deve receber insumos e orientações para praticar sexo seguro e evitar a ingestão de álcool (33; 28).

Recomenda-se que os serviços estimulem a adesão do paciente ao tratamento, com o envolvimento de todos os profissionais.

As orientações de prevenção às hepatites virais devem ser compartilhadas com os contatos domiciliares e parceiros sexuais. A prevenção requer atitudes e práticas seguras – como o uso adequado do preservativo e o não compartilhamento de instrumentos perfurocortantes e objetos de higiene pessoal, como escovas de dente, alicates de unha, lâminas de barbear ou depilar. Essas orientações devem permear todos os momentos do atendimento aos portadores de HBV.



Recomenda-se orientar os pacientes sobre o risco inerente ao consumo de drogas e à prática de sexo desprotegido.

Em abordagem individualizada, o profissional de saúde deve oferecer acolhimento e aconselhamento – estabelecendo uma relação de confiança com o paciente para a promoção da saúde e a atenção integral.



10. EXAMES COMPLEMENTARES

A abordagem laboratorial inicial e de rotina do paciente portador de hepatite B crônica possui múltiplos objetivos: os exames podem definir o momento de início do tratamento; o tipo de tratamento instituído; a qualidade da resposta obtida com a terapêutica; e o rastreamento de CHC.

Para facilitar o monitoramento do paciente portador de hepatite B crônica e auxiliar no melhor uso dos recursos técnicos e financeiros, o DDAHV, com o apoio do CTA, recomenda exames complementares conforme listados neste documento. Contudo, salienta-se que exames adicionais ou modificações na rotina de exames poderão ocorrer conforme a presença de comorbidades e a consequente instituição – ou não – de tratamento antiviral.

As consultas devem ser realizadas, no mínimo, duas a quatro vezes ao ano, considerando o estado clínico do paciente, o tratamento em curso e a gravidade da doença.

a. Exames complementares comuns a todos os pacientes portadores de hepatite B crônica que devem ser solicitados em primeira consulta e durante acompanhamento ambulatorial:

Anti-HAV IgG	Para definir imunização*
Anti-HDV	A cada 12 meses **
Anti-HCV	Identificar coinfeção. Esses exames devem ser repetidos pelo menos a cada 12 meses
Anti-HIV	
HBsAg/Anti-HBs/HBeAg/Anti-HBe	Identificar a fase de infecção pelo HBV. Deve ser repetido conforme diagnóstico e tratamento instituído
β-HCG	A cada 6 meses (mulheres em idade reprodutiva)
Endoscopia digestiva alta (EDA)**	A cada 2-3 anos – sem cirrose ou cirrose Child A A cada 12 meses – cirrose Child B ou C
Biópsia hepática	Individualizar****
Elastografia hepática	Individualizar*****
Hemograma	A cada 3-6 meses, conforme atividade da doença ou cirrose hepática
Razão normalizada internacional (INR)	
AST/TGO (aspartato aminotransferase),	



ALT/TGP (alanina aminotransferase)	
Fosfatase alcalina /gama glutamil transferase/bilirrubina total e frações	
Glicemia de jejum	
Proteína total/albumina	
TSH/T4L	A cada 12 meses ou conforme tratamento instituído
Na (sódio)/K (potássio)/ureia/creatinina	A cada 6 meses (alto risco de lesão renal) A cada 12 meses (baixo risco de lesão renal)
Urina tipo 1 (EAS - elementos e sedimentos anormais)	
Clearance de creatinina	
HBV-DNA	A cada 6 meses no portador inativo e a cada 12 meses conforme diagnóstico e tratamento instituído
Lipídios (colesterol total e frações, triglicérides), ferritina/ferro sérico/saturação transferrina	A cada 12 meses para os pacientes em uso de tenofovir e nos casos de descompensação hepática e cirrose
Densitometria óssea	A cada 48 meses (mulheres acima de 40 anos em transição menopausal; homens acima dos 50 anos com risco de perda óssea) Individualizar em pacientes em uso de tenofovir (72) ou com antecedentes relevantes (73)

Fonte: Comitê Técnico Assessor

Exames podem ser realizados com maior frequência se identificadas anormalidades.

(*) Caso o paciente não apresente anti-HAV reagente (exposição anterior ao vírus da hepatite A), a imunização ativa com vacina para hepatite A está recomendada.

(**). Os exames são recomendados para os pacientes procedentes de região endêmica. Nos demais casos, os exames são recomendados apenas nas situações de descompensação clínica.

(***) Não se aplica aos casos em que forem identificados antecedentes de hemorragia digestiva alta ou varizes em EDA (74).

(****) Embora não seja obrigatória para iniciar o tratamento, a biópsia hepática deverá ser realizada em casos nos quais há dúvida diagnóstica, para auxiliar na decisão de iniciar ou postergar o tratamento (10).

(*****) Métodos não invasivos de avaliação de fibrose podem ser úteis para identificar o estágio de fibrose avançada (F3 e F4) – mas os resultados podem ser alterados na presença de intensa atividade inflamatória com elevação dos níveis de ALT.

b. Exames recomendados para acompanhamento ambulatorial da hepatite B sem cirrose em pacientes até 30 anos de idade:

Hemograma	A cada 6-12 meses
Coagulograma	
Na (sódio)/K (potássio)/ureia/creatinina	



Clearance de creatinina	
AST/TGO (aspartato aminotransferase), ALT/TGP (alanina aminotransferase)	
Bilirrubina total e frações	
Proteína total/albumina	
Urina tipo 1 (EAS - elementos e sedimentos anormais)	
	A cada 12 meses

c. Exames recomendados para acompanhamento ambulatorial da hepatite B crônica sem cirrose em pacientes acima de 30 anos de idade ou hepatite B crônica com cirrose:

Hemograma	A cada 3-4 meses no primeiro ano de acompanhamento
Coagulograma	
Na (sódio)/K (potássio)/ureia/creatinina	A cada 6 meses após o primeiro ano de acompanhamento
Clearance de creatinina	
AST/TGO (aspartato aminotransferase), ALT/TGP (alanina aminotransferase)	
Bilirrubina total e frações	
Glicemia de jejum	
Proteína total/albumina	

d. Exames recomendados para rastreamento de CHC

Ultrassonografia de abdome total	A cada 6 meses
Alfafetoproteína	



11. SITUAÇÕES CLÍNICAS, INDICAÇÃO DE TRATAMENTO E RECOMENDAÇÕES TERAPÊUTICAS

Publicações recentes recomendam que decisões sobre o tratamento e conduta terapêutica sejam baseadas nos seguintes fatores: características individuais e familiares (história de CHC, comorbidades e gestação); quadro clínico apresentado; perfil sorológico (HBeAg); elevação dos níveis de ALT, quando excluídas outras causas; níveis de HBV-DNA; e histologia hepática, quando disponível (75; 28).

Com o diagnóstico de hepatite B crônica (definido como persistência do vírus ou a presença do HBsAg por mais de seis meses), os pacientes devem ser prontamente avaliados quanto à indicação de tratamento. Pode-se proceder ao tratamento conforme os critérios de inclusão, na ausência de HBsAg por mais de seis meses, desde que se mantenha a investigação epidemiológica do caso.

e. Critérios de inclusão para tratamento da hepatite B sem agente Delta:

- Paciente com HBeAg reagente e ALT > 2x limite superior da normalidade (LSN);
- Adulto maior de 30 anos (3; 32) com HBeAg reagente;
- Paciente com HBeAg não reagente, HBV-DNA >2.000 UI/mL e ALT > 2x LSN.

f. Outros critérios de inclusão para tratamento independentemente dos resultados de HBeAg, HBV-DNA e ALT para hepatite B sem agente Delta:

- História familiar de CHC;
- Manifestações extra-hepáticas com acometimento motor incapacitante, artrite, vasculites, glomerulonefrite e poliarterite nodosa (54; 76; 77);
- Coinfecção HIV/HBV (32) ou HCV/HBV (78);
- Hepatite aguda grave (coagulopatias ou icterícia por mais de 14 dias) (79);
- Reativação de hepatite B crônica (63);
- Cirrose/insuficiência hepática (80; 28; 62);



- Biópsia hepática METAVIR \geq A2F2 ou elastografia hepática $> 7,0$ kPa (81);
- Prevenção de reativação viral em pacientes que irão receber terapia imunossupressora (IMSS) ou quimioterapia (QT) (Anexo B) (82; 83).

Para correto tratamento da hepatite B, também é necessário identificar a presença de situações que possam alterar o curso da doença, contraindicar um medicamento ou exigir ajustes na terapia.

g. Contraindicações ao tratamento com alfapequinterferona:

- Consumo atual de álcool e/ou drogas;
- Cardiopatia grave;
- Disfunção tireoidiana não controlada;
- Distúrbios psiquiátricos não tratados;
- Neoplasia recente;
- Insuficiência hepática;
- Antecedente de transplante, exceto hepático;
- Distúrbios hematológicos: anemia, leucopenia, plaquetopenia;
- Doença autoimune;
- Intolerância ao medicamento.

h. Contraindicações ao tratamento com tenofovir:

- Doença renal crônica;
- Osteoporose e outras doenças do metabolismo ósseo;
- Terapia antirretroviral com didanosina (ddl) (84);
- Cirrose hepática (contraindicação relativa);
- Intolerância ao medicamento.

O medicamento tenofovir não apresenta contraindicação por faixa etária. Entretanto, a eficácia, a segurança e os demais efeitos em pacientes menores de 18 anos de idade ainda não estão completamente estabelecidos (85; 86).



O uso de tenofovir em pacientes portadores de cirrose hepática deve ser realizado com cautela. Quando possível, o tenofovir deve ser substituído por entecavir.

O medicamento entecavir não apresenta contraindicação por faixa etária. Entretanto, a eficácia, a segurança e os demais efeitos em pacientes menores de 16 anos de idade ainda não estão completamente estabelecidos (87).

O tratamento da hepatite B com alfapequinterferona ou entecavir durante a gestação está contraindicado, devido aos efeitos teratogênicos da alfapequinterferona e à ausência de estudos que garantam a segurança e a eficácia do entecavir para o binômio materno-fetal (88).

Recomenda-se o exame de gravidez para mulheres em idade fértil antes de iniciar o tratamento. Além disso, deve-se orientá-las quanto ao uso de método contraceptivo eficaz nos casos em que o tratamento seja realizado com alfapequinterferona ou entecavir.

Consultar o Capítulo 15: “Situações especiais - Transmissão vertical” para maiores informações.

- i. **O uso de múltiplas ferramentas para a definição dos critérios de tratamento é uma resposta às diferentes condições de acesso dos pacientes aos serviços de saúde e aos procedimentos de média e alta complexidade. Este PCDT utiliza todos os exames disponíveis no SUS, de modo a facilitar o acesso ao tratamento. Biópsia hepática**

A biópsia hepática é o exame padrão-ouro para a avaliação da fibrose hepática (89); porém, é excepcional na avaliação de hepatite B crônica e reservada aos casos em que há dúvidas na indicação de tratamento. Pode ser realizada com diferentes técnicas e tipos de agulha (90; 91; 92). Além disso, é útil no diagnóstico de outras doenças hepáticas concomitantes com hepatite viral crônica – como a doença gordurosa, que impacta de maneira significativa a evolução dos casos e o manejo dos pacientes. Entretanto, a biópsia hepática é um procedimento invasivo, que requer uma estrutura apropriada.

O adequado preparo dos profissionais envolvidos é fundamental para o sucesso da biópsia hepática – desde a coleta do fragmento até o preparo e a interpretação (93). Dá-se preferência à biópsia por agulha transcutânea, pois esta permite a retirada de fragmentos de áreas distantes da cápsula de Glisson e dispensa a anestesia geral (94; 95). Na realização de biópsia em cirurgia,



orienta-se o cirurgião a realizar coleta de material em cunha profunda e evitar a região subcapsular. A biópsia também pode ser realizada por via transjugular (96; 97), mas a realização desse procedimento está restrita aos centros de alta complexidade, mediante a contra-indicação dos demais métodos apresentados.

A principal limitação da biópsia é o erro de amostragem – muitas vezes relacionado ao tamanho do fragmento e ao local do qual foi coletado. A biópsia ideal deve ser cilíndrica, não fragmentada, contendo de 10 a 20 espaços-porta. Após a coleta, o material deverá ser imediatamente fixado em formol tamponado a 10% ou formol em salina a 10% e encaminhado ao laboratório de anatomia patológica (98).

A biópsia hepática percutânea é contra-indicada nos seguintes casos (99):

- Contra-indicações relativas: ascite, obesidade mórbida, possibilidade de lesões hepáticas vasculares, amiloidose, incapacidade de cooperação do paciente, ;
- Contra-indicações absolutas: coagulopatia grave, infecção no parênquima hepático, obstrução biliar extrahepática.

São critérios necessários à realização da biópsia:

- Doença hepática compensada;
- Contagem de plaquetas $>60.000/\text{mm}^3$;
- Atividade de protrombina $>50\%$.

Para pacientes que apresentem contra-indicações ou não preencham os critérios necessários, recomenda-se a utilização de métodos não invasivos de avaliação hepática validados na prática clínica.

Há diversos sistemas para estadiar as hepatites crônicas. Neste PCDT, utiliza-se o METAVIR para caracterizar fibrose hepática (100). A correspondência aproximada de outras classificações anatomopatológicas (101) é apresentada nas tabelas a seguir:



Tabela 1. Alteração arquitetural (fibrose)

SBP, 2000	ISHAK, 1995	METAVIR, 1994
0	0	0
1	1 ou 2	1
2	3	2
3	4 ou 5	3
4	6	4

Tabela 2. Atividade inflamatória

SBP, 2000 e ISHAK, 1995	METAVIR
0 ou 1	0
0 ou 1	1 ou 2
2	0 – 1
2	2
2	3 – 4
3	0 – 2
3	3 – 4
4	0 – 4

O tratamento está indicado para todos os pacientes com biópsia hepática METAVIR \geq A2F2.

j. Elastografia hepática

Realizado por meio de diferentes metodologias, esse procedimento não invasivo permite a estratificação dos graus de fibrose (102; 103). Uma de suas principais vantagens é a avaliação de uma área maior do que a avaliada por fragmento de biópsia hepática.

Suas principais limitações são a especificidade da tecnologia; o inadequado treinamento do profissional de saúde que realiza o exame; o custo; a necessidade de atualização e manutenção de equipamentos; e a potencial interferência em situações que aumentem a rigidez hepática, independentemente de fibrose e de atividade necroinflamatória (ALT $>$ 5x LSN), colestase e ascite.



A elastografia também pode apresentar mau desempenho em casos de obesidade (IMC>30kg/m²), com falhas em aproximadamente 20% dos casos (104).

O tratamento está indicado para todos os pacientes com elastografia hepática com >7,0 kPa (32).



12. IDENTIFICAÇÃO DA CIRROSE DESCOMPENSADA

A cirrose compensada é geralmente distinguida da cirrose descompensada por meio do escore de Child-Turcotte-Pugh, utilizado para avaliar o grau de deterioração da função hepática, além de ser marcador prognóstico.

O escore de Child-Pugh é calculado somando-se os pontos dos cinco fatores abaixo, variando entre 5 e 15. As classes de Child-Pugh são: A (escore de 5 a 6), B (7 a 9) ou C (acima de 10). Em geral, a descompensação indica cirrose com um escore de Child-Pugh > 7 (classe B de Child-Pugh), sendo esse nível um critério aceito para inclusão no cadastro de transplante hepático.

Tabela 3. Escore de Child-Pugh (105)

Cirrose – Fator de Classificação de Child Pugh	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina sérica $\mu\text{mol/L}$ (mg/dL)	>34 (<2,0)	34-51 (2,0-3,0)	>51 (>3,0)
Albumina sérica, g/L (g/dL)	>35 (>3,5)	30-35 (3,0-3,5)	<30 (<3,0)
Ascite	Nenhuma	Facilmente controlada	Mal controlada
Distúrbio neurológico	Nenhum	Mínimo	Coma avançado
Tempo de protrombina (segundos de prolongamento)	0-4	4-6	>6
IRN	<1,7	1,7-2,3	>2,3

Tabela 4. Critérios de West Haven para classificação da encefalopatia hepática de acordo com a gravidade (106)

Grau I	Alterações leves de comportamento e de funções biorregulatórias, como alternância do ritmo, distúrbios discretos do comportamento como riso e choro “fácil”, hálito hepático
Grau II	Letargia ou apatia, lentidão nas respostas, desorientação no tempo e espaço, alterações na personalidade e comportamento inadequado, presença de <i>flapping</i> *
Grau III	Sonolência e torpor com resposta aos estímulos verbais, desorientação grosseira e agitação psicomotora, desaparecimento do <i>flapping</i>
Grau IV	Coma não responsivo aos estímulos verbais e com resposta flutuante à dor

(*) *Flapping* ou asterix é um evento observado ao exame físico do paciente. Caracteriza-se por tremor no pulso quando estendido (dorsiflexão), semelhante ao bater de asas de um pássaro (107).

O estadiamento da cirrose hepática por meio do escore de Child-Pugh é imprescindível para o monitoramento clínico, definição da modalidade de tratamento e posologia instituída.



13. TRATAMENTO DA HEPATITE B CRÔNICA

Em função dos novos avanços da medicina na assistência à hepatite B – e de questões relacionadas à segurança, posologia, custo, abrangência de pacientes tratados e efetividade do tratamento (108; 109; 32; 110; 111) –, este PCDT opta por não recomendar os medicamentos alfainterferona e adefovir. Ressalta-se que os pacientes em uso dos medicamentos em terapia finita têm seu tratamento garantido, e aqueles em terapia contínua com análogos devem ser orientados quanto à substituição apropriada por um dos fármacos recomendados a seguir.

Com este novo PCDT, adiciona-se ao arsenal terapêutico do SUS a alfapeguinterferona, citocina com ação antiviral e imunomoduladora, e amplia-se a participação de entecavir e tenofovir, análogos nucleos(t)ídeos de maior eficácia e barreira genética. A alteração no arsenal terapêutico busca simplificar o tratamento para pacientes, profissionais de saúde e gestores – tornando-o mais eficaz e zelando pelo contínuo aprimoramento do SUS. As novas opções também oferecem facilidade posológica e menos efeitos adversos.

Este documento contém fluxogramas para o tratamento da hepatite B (Anexos E e F).

k. Posologia

- i. Alfapeguinterferona 2a 40 KDa – 180mcg/semana via subcutânea (SC)**
- ii. Alfapeguinterferona 2b 12 KDa – 1,5mcg/kg/semana via SC**
- iii. Entecavir 0,5 mg – 0,5-1,0mg/dia via oral (VO)**
- iv. Tenofovir (fumarato de tenofovir desoproxila) 300 mg – 300mg/dia VO**

A experiência da utilização da alfapeguinterferona 2a ou alfapeguinterferona 2b são equivalentes em pacientes virgens de terapia. A escolha do medicamento a ser utilizado deve estar subordinada à garantia de sustentabilidade financeira e à progressão da assistência no SUS.

l. Ajustes posológicos e segurança:

- v. Alfapeguinterferona: não há interações medicamentosas conhecidas (88; 112).**



- vi. **Entecavir:** os efeitos da coadministração de entecavir com medicamentos excretados pelos rins, que afetam a função renal – ciclosporina e tacrolimo – ainda não foram avaliados. **(87)**
- vii. **Tenofovir:** a coadministração de tenofovir e didanosina resultou em aumento da exposição sistêmica à didanosina, o que pode elevar o risco de eventos adversos. A coadministração não está recomendada **(84; 85; 86)**.

m. Tratamento com tenofovir

Todos os pacientes que apresentam os critérios de inclusão de tratamento são candidatos à terapia com tenofovir, um análogo de nucleotídeo que bloqueia a ação da enzima transcriptase reversa (84). Esse medicamento constitui a primeira linha de tratamento para a hepatite B crônica. Apresenta elevada potência de supressão viral e alta barreira genética de resistência contra as mutações do HBV (7; 113).

Embora bem tolerado, o tenofovir está associado à toxicidade renal e à desmineralização óssea, particularmente no tratamento de pessoas vivendo com HIV/aids e doença renal pregressa (114; 115). Seu uso está contraindicado em pacientes com doença renal crônica (116), osteoporose e outras doenças do metabolismo ósseo, além de pacientes portadores de coinfeção HIV/HCV em terapia antirretroviral com didanosina (84).

Pacientes portadores de cirrose hepática apresentaram melhora clínica e histológica com o uso de tenofovir em cinco anos de terapia (117); entretanto, recomenda-se cautela na escolha desse tratamento.

viii. Tenofovir: GRADE

Infecção pelo HBV		
Regime terapêutico	Tempo de tratamento	GRADE
Tenofovir 300mg/dia	Indeterminado, conforme conversão sorológica	1A



n. Tratamento com entecavir

Nas situações em que houver contraindicação ao uso do tenofovir, ou presença de alteração da função renal em decorrência do seu uso, deve-se indicar o tratamento com entecavir, um análogo de nucleosídeo (118). Ambas as opções de monoterapia são equivalentes em eficácia, salvo na presença de mutações virais (119). O medicamento de primeira linha para pacientes em tratamento de imunossupressão e quimioterapia deve ser o entecavir.

O entecavir apresenta eficácia reduzida quando há presença de mutações, encontradas especialmente em vírus de pacientes experimentados com análogos de nucleosídeo, como lamivudina e telbivudina (120; 28). Recomenda-se evitar seu uso em pacientes já experimentados com os medicamentos supracitados.

A posologia recomendada para pacientes virgens de tratamento e/ou portadores de cirrose compensada deve ser de 0,5 mg/dia, e de 1 mg/dia. Para pacientes portadores de cirrose descompensada. O fármaco deve ser administrado por via oral, com ou sem alimentos.

ix. Entecavir: GRADE

Pacientes virgens de tratamento e/ou portadores de cirrose Child-Pugh A		
Regime terapêutico	Tempo de tratamento	GRADE
Entecavir 0,5mg/dia	Indeterminado, conforme conversão sorológica	1A
Pacientes portadores de cirrose Child-Pugh B ou C		
	Tempo de tratamento	GRADE
Entecavir 1,0mg/dia *	Indeterminado, conforme conversão sorológica	1A

* Posologia é obtida com a prescrição de 2 comprimidos de 0,5 mg/dia.

Pacientes portadores de hepatite B possuem risco aumentado para doença renal, incluindo nefropatia membranosa, glomerulonefrite e outras doenças associadas a disfunção imune, como a poliarterite nodosa (121).

Os agentes antivirais tenofovir e entecavir são excretados pelos rins, e pacientes portadores de doença renal prévia podem necessitar de ajuste de posologia, conforme apresentado neste documento (Anexo C).



o. Tratamento com alfapeguinterferona

O interferon-alfa é um grupo de proteínas e glicoproteínas com atividade antiviral, antiproliferativa e imunomoduladora (33; 122). Trata-se de uma medicação de aplicação subcutânea semanal, indicada para tratamento alternativo de 48 semanas, reservado para pacientes portadores de infecção pelo vírus da hepatite B com exame HBeAg reagente.

A extensão ou repetição da modalidade terapêutica não está autorizada, e o ciclo de tratamento do paciente deverá ser realizado uma única vez. Excepcionalmente, o ciclo de tratamento poderá ser reiniciado mediante comprovação por relatório médico e retificação do processo de solicitação do medicamento.

O consumo atual de álcool ou drogas, a cardiopatia grave, a disfunção tireoidiana não controlada, os distúrbios psiquiátricos não tratados, a neoplasia recente, a insuficiência hepática, a exacerbação aguda de hepatite viral e o transplante (exceto transplante hepático) são contraindicações ao tratamento com alfapeguinterferona (28; 88; 112).

Pacientes que engravidarem ou desenvolverem depressão, descompensação cardíaca, disfunção tireoidiana grave ou diabetes de difícil controle devem ter o tratamento interrompido e ser avaliados por especialistas. Pacientes com plaquetopenia merecem conduta individualizada, com suspensão obrigatória do tratamento quando os índices se reduzirem para menos de 30.000/mm³.

O tratamento com alfapeguinterferona apresenta maior potencial para eventos adversos, exigindo atenção de toda a equipe envolvida na assistência.

A terapia com alfapeguinterferona em pacientes que não apresentarem soroconversão do anti-HBs ao final da 48ª semana de tratamento deverá ser substituída por tenofovir (TDF) ou entecavir (ETV).

x. Alfapeguinterferona: GRADE

Hepatite B crônica HBeAg reagente		
Regime terapêutico	Tempo de tratamento	GRADE
Alfapeguinterferona 180mcg/semana	48 semanas	1A
Alfapeguinterferon 1,5mcg/kg/semana	48 semanas	1A



p. Monitoramento durante tratamentos com tenofovir, entecavir e alfapeguinterferona

A eficácia dos tratamentos instituídos é verificada pela mudança no perfil sorológico, aminotransferases e níveis de HBV-DNA dos pacientes.

- Pacientes portadores de hepatite B crônica HBeAg reagente
 - HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe e HBV-DNA realizados anualmente.
- Pacientes portadores de hepatite B crônica HBeAg não reagente
 - HBsAg, anti-HBs, HBV-DNA realizados anualmente.
- Pacientes em tratamento com alfapeguinterferona
 - Monitoramento clínico
 - Hemograma completo a cada 12 semanas;
 - AST/ALT na 2ª semana de tratamento e a cada 4 semanas de tratamento;
 - Glicemia de jejum, TSH e T4L a cada 12 semanas.

Diante de resultados fora dos valores de referência, os pacientes devem ser encaminhados aos serviços de referência.

- Avaliação de resposta:
 - HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe ao final da 48ª semana;
 - HBV-DNA ao final da 24ª e 48ª semana de tratamento;
 - Pacientes que apresentarem HBV-DNA >20.000 UI/ml podem ter o tratamento com alfapeguinterferona substituído por tenofovir ou entecavir, em virtude da baixa probabilidade de resposta terapêutica.

A metodologia do HBV-DNA deve ser PCR em tempo real.

A realização de HBV-DNA para outros propósitos não está justificada e não atende aos interesses do SUS.



Excepcionalmente, o paciente poderá ter o tratamento suspenso se comprovada indetectabilidade do HBV-DNA e perda sustentada do HbsAg, ou soroconversão do HBeAg para anti-HBe em dois exames de realização anual. Essas situações caracterizam o desfecho ideal e o estado de portador inativo, respectivamente.

Para os pacientes que não atingirem o desfecho ideal com a terapia, recomenda-se a manutenção do tratamento em busca dos objetivos secundários descritos no Capítulo 8.



14. PACIENTES PREVIAMENTE EXPERIMENTADOS COM MEDICAÇÕES PARA O TRATAMENTO DA HEPATITE B

q. Resistência

Resistência é definida como redução da susceptibilidade do HBV aos medicamentos análogos de nucleos(t)ídeos. A resistência pode ser classificada em:

- Primária: resposta ausente ou insuficiente ao tratamento, com redução de menos de $1 \log_{10}$ UI/mL em exame de HBV-DNA, realizado seis meses após instituído o tratamento;
- Adquirida: no paciente que apresentou supressão viral (*virological breakthrough*), elevação do HBV-DNA de mais de $1 \log_{10}$ UI/mL em relação ao menor valor de HBV-DNA apresentado, ou alterações nos exames de função hepática (*biochemical breakthrough*).

xi. Resistência à alfapeguinterferona

Não há resistência viral documentada (28; 29; 30; 3; 31; 32; 33; 88).

xii. Resistência ao entecavir

Diante de resistência ao tratamento com entecavir, recomenda-se que o resgate de pacientes experimentados seja estruturado com associação de tenofovir ao esquema de tratamento vigente (123). Após um ano de resgate e indetectabilidade do HBV-DNA, deve-se proceder à substituição da terapia dupla por monoterapia com tenofovir (124; 125; 126).

xiii. Resistência ao tenofovir

A resistência ao tenofovir não foi descrita até o momento (127). Na eventualidade de detecção de uma resistência ao fármaco, recomenda-se que o resgate de pacientes experimentados seja estruturado com associação de entecavir ao esquema de tratamento vigente.

xiv. Resistência à lamivudina

Devido à fraca barreira genética e ao fácil desenvolvimento de resistência, não se recomenda o uso de lamivudina para o tratamento da infecção pelo vírus da hepatite B. O tratamento de pacientes que já estão em uso do fármaco deve ser substituído, preferencialmente,



por tenofovir, devido à possibilidade de resistência cruzada com entecavir (28; 29; 30; 3; 31; 32; 33), descontinuando-se progressivamente o uso da lamivudina. A substituição do fármaco será regulamentada em adultos, conforme escopo deste documento, por meio de Nota Informativa Conjunta.

xv. Resistência ao adefovir

Devido à maior frequência de efeitos adversos e barreira genética inferior, não se recomenda o uso de adefovir para o tratamento da infecção pelo vírus da hepatite B. O tratamento de pacientes que já estão em uso do fármaco deve ser substituído por tenofovir ou entecavir, conforme situação clínica (28; 29; 30; 3; 31; 32; 33). A substituição do fármaco será regulamentada em adultos, conforme escopo deste documento, por meio de Nota Informativa Conjunta.

O entecavir e o tenofovir são fármacos potentes na inibição da infecção pelo vírus da hepatite B e apresentam baixas taxas de resistência (28; 29; 3).



15. SITUAÇÕES ESPECIAIS

r. Transmissão vertical

O principal fator associado à evolução para cronicidade da infecção pelo vírus da hepatite B é a faixa etária na qual a infecção ocorre. Quando a infecção aguda pelo HBV ocorre no primeiro trimestre da gestação, o risco de transmissão da infecção ao recém-nascido (RN) é pequeno, menor de 10%; porém, quando a infecção ocorre no segundo ou terceiro trimestres da gestação, a transmissão pode ocorrer em mais de 60% dos casos (53).

Quando a gestante é portadora de infecção crônica por HBV, com perfil sorológico HBsAg/HBeAg positivo, ocorre um grave risco para o RN. Sem a imunoprofilaxia adequada no momento do parto, a maioria das crianças recém-nascidas desenvolverá infecção aguda por HBV, com progressão para infecção crônica, e com complicações da doença hepática crônica na idade adulta. A administração de imunoprofilaxia reduz esse risco (128).

Potencialmente, o HBV pode ser transmitido por fissura no mamilo, embora seja difícil comprovar o efeito exclusivo dessa via. A transmissão do HBV pelo leite materno vem sendo discutida há muito tempo, a partir da detecção do HBsAg em amostras de leite de mães infectadas. Estudos publicados antes da vacinação universal já mostravam que o aleitamento materno não era fator de risco maior para a transmissão do que o uso de fórmulas ou compostos lácteos (129; 130; 131).

O leite materno em mães portadoras não representa risco adicional na transmissão, mesmo em crianças que não receberam a imunoprofilaxia.

Para maiores informações, consultar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção de Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais.

http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58572/pcdt_transm_vertical_091215_pdf_12930.pdf





s. Coinfecções

Os vírus das hepatites B, C, Delta e o HIV apresentam formas de transmissão em comum. Dessa maneira, a ocorrência de coinfecção com outros vírus pode ocorrer e afetar de forma significativa a história natural da doença. A presença concomitante desses agentes infecciosos agrava a atividade necroinflamatória e acelera a evolução da hepatite (132).

xvi. **Coinfecção do vírus da hepatite B com o HIV**

A história natural da infecção pelo vírus da hepatite B é alterada pelo HIV. Indivíduos infectados pelo HIV que desenvolvem hepatite aguda pelo HBV têm cinco a seis vezes mais chance de se tornarem portadores crônicos do HBV, quando comparados a indivíduos soronegativos para o HIV (28; 29; 30; 3; 31; 32; 33).

Em pacientes coinfectados, o HIV aumenta a replicação do HBV, levando à forma mais grave de doença hepática. Uma vez portador do HBV, tende-se a evoluir com menores taxas de soroconversão espontânea do HBeAg/anti-HBe, HBsAg/anti-HBs – e apresentar altas taxas de replicação viral (7; 32). Formas mais graves de doença hepática também têm sido associadas à síndrome de reconstituição imune após a terapia antirretroviral (TARV), ocasionando piora nas provas de função hepática, possivelmente em decorrência do aumento da atividade necroinflamatória (133).

Pacientes coinfectados HBV/HIV podem evoluir com “HBV oculto” (134), caracterizado por baixa carga viral de HBV-DNA e HBsAg não reagente, estando autorizada a realização de exame para quantificação do HBV-DNA em regime semestral para elucidação diagnóstica.

A infecção pelo HIV está associada a uma pior resposta do tratamento da infecção pelo HBV com interferon-alfa, aumento da toxicidade hepática e menor eficácia da TARV (135; 136). Por outro lado, o real impacto da infecção crônica do HBV sobre a evolução do HIV é pouco compreendido (137), embora essa coinfecção esteja associada a uma maior mortalidade (138).

Conforme o *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos* (2013), a TARV para o HIV deve ser instituída prontamente. Seu início precoce está associado à redução da transmissibilidade e da morbimortalidade relacionadas à infecção pelo HIV (139).



Para maiores informações, consultar o *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos*.

http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/protocolofinal_31_7_2015.pdf



O tenofovir e a lamivudina são fármacos antirretrovirais com atividade contra o HIV e contra o HBV, diminuindo o risco de progressão para cirrose e CHC. Esses fármacos constam como primeira opção terapêutica para a infecção pelo HIV e podem ser obtidos em coformulação para tomada única diária. A combinação desses medicamentos também resulta em sinergismo para o tratamento do HIV e apresenta um perfil de toxicidade favorável.

A didanosina apresenta interação medicamentosa significativa com tenofovir; portanto, a coadministração de didanosina e tenofovir não está recomendada para pacientes portadores de coinfeção HBV/HIV (84).

Pacientes portadores de coinfeção HIV/HBV devem ter sua TARV estruturada com tenofovir.

xvii. Coinfeção do vírus da hepatite B com o vírus da hepatite C

Pacientes coinfectados pelo vírus da hepatite B com o vírus da hepatite C podem ser submetidos ao tratamento do vírus predominante – habitualmente o vírus C quando se configurar indicação de tratamento conforme o PCDT para Hepatite C e Coinfeções –, ou submetidos ao tratamento simultâneo. Caso o profissional de saúde opte por tratar o HCV exclusivamente com regime de tratamento sem interferon peguilado, recomenda-se cautela e periodicidade nos exames de monitoramento do HBV.

Para maiores informações sobre o tratamento da hepatite C, consultar o *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfeções* (140).

http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58192/pcdt_capa_miolo_09_2015_baixa.pdf





Deve-se atentar para as situações especiais em que é contraindicado o uso de interferon.

A presença de indicação terapêutica para tratamento com alfapequinterferona para as hepatites B e C não corresponde à soma das posologias recomendadas nos dois tratamentos.

Imunossupressão e quimioterapia

Pacientes devem receber tratamento com análogos de nucleos(t)ídeos antes de receber terapia imunossupressora ou quimioterapia – pelo risco de hepatite grave, insuficiência hepática e óbito (141; 142). O medicamento de primeira linha para essa indicação terapêutica é o entecavir (143)

A lamivudina poderá ser utilizada quando o entecavir não estiver disponível. Recomenda-se, no entanto, que essa medicação seja utilizada somente em pacientes com HBV-DNA indetectável e apenas por um período de tempo curto (<4 meses), devido ao risco elevado de resistência, devendo a lamivudina ser substituída por entecavir ou tenofovir o mais rapidamente possível (144; 145; 146).

Caso o paciente já tenha utilizado lamivudina em tratamento prévio, podendo já apresentar resistência viral, é mais indicado o uso de tenofovir ao invés de entecavir – pelo risco de desenvolvimento de resistência cruzada (120).

As terapias antiviral profilática (antes da reativação) e preemptiva (após a reativação) deverão ser mantidas por 6 a 12 meses após o término do tratamento imunossupressor. Caso a terapia seja por tempo indefinido (transplante renal e hepático, por exemplo), o análogo também deverá ser mantido indefinidamente.

Pacientes com indicação de terapia com imunossupressores ou quimioterápicos deverão realizar testes sorológicos com pesquisa de HBsAg e do Anti-HBc total, antes de iniciar o tratamento. Pacientes com exame HBsAg reagente e com Anti-HBc reagente isolado devem ser submetidos à quantificação do HBV-DNA.

A indicação de terapia preventiva será orientada pelo perfil sorológico – tipo de tratamento imunossupressor – e pelo risco de reativação viral.



Nos pacientes com risco elevado, tais como pacientes que farão uso de quimioterápicos ou outros medicamentos imunossupressores – considerados de alto risco para reativação viral –, o tratamento profilático está indicado e pode ser iniciado antes da terapia imunossupressora ou junto com a mesma. Todavia, em casos de neoplasias ou doenças com manifestações graves, o início da profilaxia contra a reativação da hepatite B não deve retardar o tratamento da doença de base. Se houver indisponibilidade do início da profilaxia antes ou junto com a imunossupressão, deve-se iniciar o tratamento da doença de base e, tão logo possível, a profilaxia.

Nos casos de risco moderado e baixo, a terapia poderá ser iniciada imediatamente, ou postergada e iniciada apenas após o diagnóstico de reativação viral.

Pacientes que não iniciarem a terapia profilática deverão ter os níveis de HBV-DNA e ALT monitorados a cada dois meses; no caso de haver reativação viral, deve-se iniciar terapia preemptiva.

Quando não houver a disponibilidade de testes de HBV-DNA para o monitoramento sequencial durante a terapia imunossupressora ou quimioterápica, o tratamento profilático deverá ser iniciado nos pacientes com risco elevado e moderado.

Pode-se considerar reativação viral a elevação da viremia (≥ 2 log) em relação à viremia basal; o reaparecimento do HBV-DNA em pacientes com viremia inicialmente indetectável; e a sororeversão HBsAg em pacientes antes HBsAg não reagentes.

Pacientes HBsAg reagente ou HBsAg não reagente com anti-HBc reagente (independente dos títulos de anti-HBs), que são candidatos à terapia com anti-CD20 (rituximabe), anti-CD52 (alemtuzumab), quimioterapia para neoplasias hematológicas e transplante de medula óssea, são considerados de alto risco para reativação viral, devendo receber terapia profilática antes do início do tratamento, independentemente dos níveis de HBV-DNA (Anexo B).



16. EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE DELTA

Desde a sua descoberta, em 1977 (147), o vírus da hepatite Delta (HDV) tem se mostrado desafiador. Contribuem para essa condição a sua singular biologia, o mecanismo de replicação e lesão celular, o espectro das doenças hepáticas associadas e a interação com o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg).

A infecção pelo HDV representa grave problema de saúde pública, particularmente nos países endêmicos para hepatite B e populações tradicionais e indígenas. Estima-se que 18 milhões de pessoas vivam com o HDV no mundo (148; 149).

A hepatite Delta apresenta taxas de prevalência elevadas na Ásia Central (150), Europa Oriental (151), África Subsaariana (152) e Bacia Amazônica (153). O HDV também apresenta alta prevalência em pessoas que usam drogas injetáveis nos EUA e na Europa (154); em povos indígenas da América do Sul (155); e em povos da África Central (152), Turquia (156) e Groenlândia (157).

No Brasil, foram notificados 3.494 casos de hepatite Delta no Sinan, entre 1999 e 2015. Atualmente, 41% e 27% dos casos notificados concentram-se nos estados do Amazonas e Acre, respectivamente.

Os estudos epidemiológicos de hepatite Delta realizados no Brasil e disponíveis em bases de dados científicas datam de 1985. Realizou-se ampla revisão bibliográfica sobre o tema e disponibiliza-se, no anexo D, um sumário dos estudos epidemiológicos obtidos a partir da pesquisa nas bases de dados MEDLINE, Scielo, LILACS e CAPES. O documento também recebeu importante contribuição do Grupo de Trabalho de Hepatites B e Delta.



17. AGENTE ETIOLÓGICO E HISTÓRIA NATURAL DA HEPATITE DELTA

O vírus da hepatite Delta foi relatado, pela primeira vez, em meados da década de 1977, em pacientes portadores de hepatite B com instabilidade clínica. Inicialmente identificado como um antígeno do vírus da hepatite B, foi temporariamente denominado “Antígeno Delta” (147).

A hepatite Delta foi elucidada, posteriormente, em pesquisas desenvolvidas em chimpanzés, que demonstraram que o “Antígeno Delta” (HDVAg) constituía outro agente infeccioso, dependente da infecção pelo vírus da hepatite B para sua replicação, utilizando-se de parte da estrutura do HBV (147; 158).

O genoma do HDV foi clonado e sequenciado em 1986. Assim, o patógeno recebeu seu próprio gênero – Deltavírus (159).

O HDV é um vírus pequeno, esférico, de 36 nm de diâmetro, de composição híbrida e defectiva. Trata-se do único agente satélite e subviral humano dependente de proteínas do envelope do HBV (147; 160).

O vírus da hepatite Delta apresenta-se em oito genótipos (HDV-1 a HDV-8). Os genótipos 1 a 3 apresentam peculiaridades em sua distribuição geográfica:

- HDV-1: Europa, América do Norte, África e alguns países da Ásia;
- HDV-2: Japão, Taiwan (China) e Rússia;
- HDV-3: exclusivo da América do Sul (Brasil, Colômbia, Peru e Venezuela).

Em uma análise de 36 cepas do HDV-3, concluiu-se que um ancestral comum se originara em 1930 (161). O genótipo 3 do HDV teve sua transmissão elevada na América do Sul a partir de 1950. Os relatos destacam que as pessoas mais acometidas foram os trabalhadores que imigraram para a região norte do Brasil – conhecidos como “soldados da borracha” – e seus familiares (162).

A hepatite Delta também já foi relacionada à etiologia da Febre Negra de Lábrea, hepatite grave de curso rápido documentada na bacia amazônica brasileira há mais de 50 anos (162).



A história natural da doença não é uniforme. A apresentação clínica pode ou não manifestar sintomas. Dentre as formas graves da doença, observa-se desenvolvimento de cirrose hepática, insuficiência hepática e/ou CHC (56; 163; 164; 165).

A infecção pelo vírus Delta pode ser simultânea ou posterior à infecção pelo HBV. Denomina-se a infecção simultânea de coinfeção, e a infecção secundária de superinfecção.

- Coinfeção:

A infecção simultânea HBV/HDV concorre com interferência viral e prejuízo da replicação do HBV. A coinfeção apresenta-se como hepatite aguda recidivante de curso clínico bifásico. Essa apresentação ocorre com maior frequência na coinfeção HBV/HDV do que na hepatite B aguda e se relaciona à expressão sequencial dos vírus B e D.

Na maioria dos casos, o quadro clínico da coinfeção HBV/HDV evolui com hepatite aguda benigna. Excepcionalmente, a síntese mais intensa do HDV leva a formas fulminantes e crônicas de hepatite viral. A coinfeção HBV/HDV resulta em completa recuperação em até 95% dos casos.

- Superinfecção:

A superinfecção pelo HDV em portadores do HBsAg se revela mais grave e de pior prognóstico. A antigenemia pré-existente do HBsAg favorece uma replicação intensa do HDV e consequente grave dano hepático.

O risco de desenvolvimento de infecção crônica torna-se significativamente maior na superinfecção (79,9%) quando comparado à coinfeção (3%) ou à hepatite B clássica. A evolução para a doença crônica é variável entre dois a seis anos. No entanto, em crianças, a evolução ocorre mais rapidamente (147; 149).



18. DIAGNÓSTICO E APRESENTAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DA HEPATITE DELTA

O diagnóstico sorológico da hepatite Delta é baseado na detecção de anticorpos anti-HDV IgG em paciente com suspeita de exposição recente para o agente infeccioso. Pacientes portadores de hepatite B residentes em áreas endêmicas ou com antecedente epidemiológico correspondente são candidatos à investigação. Caso estes apresentem exame anti-HDV IgG reagente, a confirmação da hepatite Delta será realizada por meio do somatório das informações clínicas, epidemiológicas e demográficas.

A confirmação do diagnóstico também poderá ser realizada por meio da quantificação do HDV-RNA ou Anti-HDV IgM, atualmente realizados apenas em caráter de pesquisa clínica.

Excepcionalmente, a confirmação diagnóstica poderá ser realizada por meio do exame de histopatologia para identificação da hepatite D.



19.OBJETIVOS DO TRATAMENTO, INDICAÇÃO E RECOMENDAÇÕES TERAPÊUTICAS PARA HEPATITE DELTA

O objetivo principal do tratamento é o controle do dano hepático infligido. Independentemente do desfecho, pacientes portadores de hepatite Delta devem permanecer sob os cuidados já preconizados neste PCDT.

Todos os pacientes portadores de hepatite Delta são candidatos à terapia composta por alfapeguinterferona 2a e/ou um análogo de núcleos(t)ídeo (tenofovir ou entecavir). (166)



20. TRATAMENTO DA HEPATITE DELTA

A hepatite Delta é considerada a hepatite viral de maior morbimortalidade e de manejo clínico mais complexo entre as hepatites virais. As características exclusivas desse agente infeccioso, a escassez de estudos epidemiológicos e de ensaios clínicos randomizados, além da ausência de terapias eficazes, prejudicam a construção de políticas públicas de saúde efetivas. Até o momento, conta-se com a imunização para hepatite B como principal forma de prevenção da doença e com a alfapeguinterferona como principal recurso terapêutico (167; 28; 47).

O Ministério da Saúde, por meio da Nota Informativa N° 149/2015/CGPNI/DEVIT/SVS/MS, de 23 de outubro de 2015, instituiu a universalização da vacinação da hepatite B para todas as faixas etárias, independentemente de vulnerabilidades (10).

Considerando esse contexto, o DDAHV organizou um Grupo de Trabalho para o Plano de Enfrentamento das Hepatites Virais na Região Amazônica. Esse coletivo, formado por especialistas, acadêmicos, gestores e sociedade civil organizada, foi anunciado durante o 3º Congresso de Hepatites Virais (realizado em João Pessoa-PB, em 18 de novembro de 2015) e se reuniu, em Brasília, no dia 16 de março de 2016, a fim de construir uma proposta terapêutica adequada para a hepatite Delta, fundamentada em opiniões de especialistas e séries de casos.

A modalidade terapêutica selecionada pelo Grupo de Trabalho constitui-se por administração simultânea de alfapeguinterferona 2a e um análogo de nucleos(t)ídeo durante 48 semanas, e renovada por outras 48 semanas mediante avaliação clínica e laboratorial.

A presença de sinais e sintomas que demonstram atividade da doença hepática e/ou exames de função hepática com elevação dos índices de AST/ALT justificam imediata renovação do tratamento por mais 48 semanas, totalizando 96 semanas de terapia combinada. Ao final da 48ª ou 96ª semana, os pacientes deverão continuar apenas com os medicamentos de administração oral.

Pacientes com contraindicação ao tratamento com alfapeguinterferona também podem recorrer à terapia realizada exclusivamente com análogos de nucleos(t)ídeos. A continuidade do tratamento não está condicionada à comprovação do HBV-DNA.

Este documento contém fluxogramas para o tratamento da hepatite Delta (Anexos G e H).



xviii. Alfapeguinterferona e/ou tenofovir/entecavir: GRADE

Hepatite Delta		
Regime terapêutico	Tempo de tratamento	GRADE
Alfapeguinterferona 180mcg/semana + tenofovir	48-96 semanas (tenofovir mantido por tempo indefinido)	1D
Alfapeguinterferona 180mcg/semana + entecavir	48-96 semanas (entecavir mantido por tempo indefinido)	1C



21. INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO DA HEPATITE B OU DELTA

Todo tratamento deverá ser interrompido, independentemente do esquema terapêutico, nas seguintes situações:

- Ocorrência de eventos adversos importantes;
- Ausência de adesão ao tratamento;
- Identificação de situação que contraindique a modalidade de tratamento (ex.: gestação e alfapeguinterferona);
- Identificação de situação que demande substituição do tratamento (ex.: insuficiência hepática).



22. BIBLIOGRAFIA

1. **Sherman, Morris, et al.** Canadian Consensus Guidelines. *Canadian Journal of Gastroenterology*. Junho de 2007, Vol. 21, Supplement C, pp. 5C-24C.
2. *Distribution of hepatitis B infection in Brazil: the epidemiological situation at the beginning of the 21st century.* **Souto, Francisco José Dutra.** 2015, Revista da sociedade brasileira de medicina tropical, Vol. Ahead of print.
3. **National Institute for Health and Care Excellence.** Hepatitis B (chronic) overview. *NICE*. [Online] [Citado em: 20 de Agosto de 2014.] <http://pathways.nice.org.uk/pathways/hepatitis-b-chronic?fno=1>.
4. *Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010.* **Lozano, R, et al.** 2012, *The Lancet*, Vol. 380, pp. 2095-128.
5. **Centers for Disease Control and Prevention.** Hepatitis B Information for Health Professionals. *Centers for Disease Control and Prevention*. [Online] 21 de Março de 2014. [Citado em: 20 de Agosto de 2014.] <http://www.cdc.gov/hepatitis/HBV/HBVfaq.htm#overview>.
6. **World Health Organization.** Hepatitis B. Fact Sheet Nº 204. *Media Centre*. [Online] July de 2015. [Citado em: 27 de April de 2016.] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>.
7. **Mandell, Gerald L, Bennett, John E e Dolin, Raphael.** *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. s.l. : Elsevier, 2010.
8. **Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Transmissíveis.** Nota Técnica Conjunta Nº2/2013/CGPNI/DEVEP e CGDHRV/DST/AIDS/SVS/MS. April de 2013.
9. **Programa Nacional de Imunizações.** *Programa Nacional de Imunizações - 30 anos*. Brasília : Ministério da Saúde, 2003.
10. **Ministério da Saúde.** Nota Informativa 149/2015/CGPNI/DEVIT/SVS/MS. Informa mudanças no Calendário Nacional de Vacinação para o ano de 2016. Brasília : s.n., 2015.
11. **Brasil. Ministério da Saúde.** Informações de Saúde (TABNET). *Portal da Saúde*. [Online] [Citado em: 14 de June de 2016.] <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=29878153>.
12. **Universidade de Pernambuco. Núcleo de Pós-Graduação.** Estudo de Prevalência de Base Populacional das Infecções pelos Vírus das Hepatites A, B e C nas Capitais do Brasil. *Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais*. [Online] 2010. [Citado em: 25 de August de 2015.] http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2010/50071/estudo_prevalencia_hepatites_pdf_26830.pdf.



13. **Ott, J J, et al.** Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012, Vol. 30, 2212-2219.
14. *Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global*. **Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al.** 2012, *Lancet*, Vol. 380, pp. 2095-2128.
15. **Lopes, Taís Gardenia Santos Lemos e Schinori, Maria Isabel.** Aspectos gerais da hepatite B. *Revista de ciências médicas e biológicas*. 10, 2011, Vol. 3, pp. 337-44.
16. **Paraná, Raymundo, Vitvitski, Ludmila e Pereira, João Eduardo.** Hepatotropic Viruses in the Brazilian Amazon: A Health Threat. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 12, Junho de 2008, pp. 253-256.
17. **de Oliveira, Claudia Suellen Ferro, et al.** Hepatitis B and C virus infection among Brazilian Amazon riparians'. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*'. 2011, Vol. 44, 5.
18. **Katsuragawa, Tony Hiroshi, et al.** Alta soroprevalência dos marcadores das hepatites B e C na região do alto rio Madeira, Porto Velho, Rondônia, Brasil. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*. 2, 2010, Vol. 1, pp. 91-96.
19. **de Leão, Raimundo Nonato Queiroz, et al.** *Medicina Tropical e Infectologia na Amazônia*. Belém : Samauma Editorial, 2013. Vol. 1.
20. **Motta-Castro, Ana Rita, et al.** Compliance with and response to hepatitis B vaccination in remaining quilombo communities in Central Brazil. *Cadernos de saúde pública*. Abril de 2009, Vol. 25, 4.
21. **Matos, Márcia, et al.** Epidemiological study of hepatitis A, B and C in the largest Afro-Brazilian isolated community. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene*. 2009, Vol. 103, 9.
22. **Marchesini, Angela Mattos, et al.** Hepatites B e C em usuário de drogas injetáveis vivendo com HIV em São Paulo, Brasil. *Revista de Saúde Pública*. 2007, Vol. 41, Suplemento 2, pp. 57-63.
23. **Centers for Disease Control and Prevention.** Hepatitis B Outbreak in a State Correctional Facility, 2000. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. [Online] 29 de Junho de 2001. [Citado em: 20 de Agosto de 2014.] <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5025a1.htm>.
24. **Passos, Afonso Dinis, et al.** Hepatitis B among female sex workers in Ribeirão Preto - São Paulo, Brazil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2007, Vol. 10, 4, pp. 517-24.
25. *Infecção pelo HIV, hepatites B e C e sífilis em moradores de rua, São Paulo*. **Brito, Valquiria, et al.** Suppl. 2, São Paulo : s.n., 2007, *Revista de saúde pública*, Vol. 41, pp. 47-56.



26. *Assessing risk behaviors and prevalence of sexually transmitted and blood-borne infections among female crack cocaine users in Salvador - Bahia, Brazil.* **Nunes, Ceuci, et al.** 6, 2007, The Brazilian journal of infectious diseases, Vol. 11, pp. 561-566.
27. *Prevalência de doenças sexualmente transmissíveis em mulheres profissionais do sexo, em um município do interior paulista, Brasil.* **Pogetto, Maira Rodrigues Baldin-Dal, Silva, Márcia Guimarães e PARada, Cristina Maria Garcia de Lima.** 3, Ribeirão Preto : s.n., May-Jun de 2011, Revista latino-americana de enfermagem, Vol. 19.
28. **European Association for the Study of the Liver.** Normas de Orientação Clínica da EASL: Abordagem da infecção crônica pelo vírus da hepatite B. *Journal of Hepatology.* 2012, Vol. 57, pp. 167-185.
29. **Lok, Anna S. F. e McMahon, Brian J.** AASLD practice guideline update: chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology.* Setembro de 2009.
30. **Liaw, Yun-Fan, et al.** Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatology International.* 2012, Vol. 6, pp. 531-561.
31. *Management of chronic hepatitis B: Canadian Association for the Study of the Liver consensus guidelines.* **Coffin, Carla, Kung, Scott e Ma, Mang.** 12, s.l. : Pulsus Group, December de 2012, Canadian journal of Gastroenterology , Vol. 26, pp. 917-938.
32. **World Health Organization.** *Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection.* Geneva : World Health Organization, 2015. p. 166.
<http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-b-guidelines/en/>.
33. *KASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B.* **The Korean Association for the Study of the Liver (KASL).** 1, Seoul : s.n., March de 2016, Clinical and molecular hepatology, Vol. 22, pp. 18-75.
34. **Brasil. Ministério da Saúde.Secretaria de Vigilância em Saúde.** Portaria nº 4, de 6 de fevereiro de 2014. 27 *Diário Oficial da União.* Brasília, DF, Brasil : s.n., 4 de February de 2014. p. 55. ISSN 1677-7050.
35. *Rating quality of evidence and strength of recommendations. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations.* **Guyatt, GH, et al.** 2008, British Medical Journal, Vol. 336, pp. 924-926.
36. *Rating quality of evidence and strength of recommendations. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians?* **Guyatt GH, Oxman, AD, et al.** 2008, British Medical Journal, Vol. 336, pp. 995-998.
37. *Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies.* **Schünemann, HJ, et al.** 2008, British Medical Journal, Vol. 336, pp. 1106-1110.



38. *Rating quality of evidence and strength of recommendations. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations.* **Guyatt, GH, et al.** 2008, British Medical Journal, Vol. 336, pp. 1170-1173.
39. *Rating quality of evidence and strength of recommendations. Going from evidence to recommendations.* **Guyatt, GH, et al.** 2008, British Medical Journal, Vol. 336, pp. 1049-1051.
40. *Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive.* **Jaeschke, R, et al.** 2008, British Medical Journal, Vol. 337, p. a774.
41. *Archives of Virology.* **Pringle, C R.** 1999 , Vols. 144, pg 421-9.
42. *The hepatitis B virus.* **Pierre Tiollais, Christine Pourcel & Anne Dejean.** s.l. : Nature, 1985, Vol. 317, pp. 489-495.
43. *One single nucleotide difference alters the differential expression of spliced RNAs between HBV genotypes A and D.* **Huang CC, Kuo TM, Yeh CT, Hu CP, Chen YL, Tsai YL,.** *virusres*, Vol. 174, pp. 18-26.
44. *Phylogenetic analysis and subgenotypic distribution of the hepatitis B virus in Recife, Brazil.* **Moura IF, Lopes EP, Alvarado-Mora MV, Pinho JR, Carrilho.** 2013; , *Infect Genet*, Vol. 14, pp. 195-199.
45. *Do we need to determine viral genotype in treating chronic hepatitis B?* **Cooksley, WG.** 2010, Vol. 17, pp. 601-610.
46. *Hepatitis B virus genotypes: Global distribution and clinical importance.* **Sunbul, M.** 18, 2014, *World J Gastroenterol*, Vol. 20, pp. 5427-5434.
47. **Focaccia, Roberto.** *Tratado de hepatites virais e doenças associadas.* São Paulo : Atheneu, 2013.
48. **Mandell, Gerald, Bennett, John e Dolin, Raphael.** *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* [ed.] John E. Bennett, Raphael Dolin Gerald L. Mandell. 7th Edition. Philadelphia : Elsevier, 2010. p. 1577. Vol. 1. 978-0-4430-6839-3.
49. *An outbreak of hepatitis B from tattooing.* **Limentani, A, et al.** 8133, July de 1979, *The Lancet*, Vol. 2, pp. 86-8.
50. *Hepatitis B virus infection in dentistry: a forgotten topic.* **Mahboobi, N, et al.** 5, May de 2010, Vol. 17, pp. 307-16.
51. **World Health Organization.** Best practices for injection and related procedures toolkit. [Online] 2010. [Citado em: 27 de April de 2016.] http://www.who.int/injection_safety/9789241599252/en/.
52. *Transmission of hepatitis B and C virus infection through body piercing: a systematic review and meta-analysis.* **Yang, S, et al.** 47, Baltimore : s.n., November de 2015, Vol. 94, p. e1893.
53. **Ministério da Saúde.** Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais. [Online] 2015. [Citado em: 27 de April de 2015.]



<http://www.aids.gov.br/publicacao/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-prevencao-da-transmissao-vertical-d>.

54. **World Health Organization.** Hepatitis B. *Emergencies preparedness, response*. [Online] World Health Organization, 2002. [Citado em: 19 de Abril de 2016.]

<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo20022/en/>.

55. *Hepatitis B infection*. **Trépo, C, Chan, H e Lok, A.** 9959, December de 2014, *The Lancet*, Vol. 384, pp. 2056-63.

56. **Bensabath, G, et al.** Hepatitis delta virus infection and Labrea hepatitis: prevalence and role in fulminant hepatitis in the Amazon Basin. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1987, Vol. 258, 4.

57. *Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais*. **Ministério da Saúde**. Brasília : s.n., 2015.

58. *2014 French guidelines for hepatitis B and C screening. A combined targeted and mass testing strategy of chronic viruses namely HBV, HCV and HIV*. **Bottero, Julie, et al.** s.l. : Wiley, 4 de Aoril de 2016. [Epub ahead of print].

59. **Tan, Zhong-Ming e Sun, Bei-Cheng.** Effects of antiviral therapy on preventing liver tumorigenesis and hepatocellular carcinoma recurrence. *World Journal of Gastroenterology*. 21 de Dezembro de 2013, Vol. 19, 47, pp. 8895-8901.

60. **U.S. Department of Health & Human Services.** NIH Consensus Development Program - Office of Disease Prevention. *NIH Consensus Development Conference: Management of Hepatitis B*. [Online] 20-22 de Outubro de 2008. [Citado em: 20 de Agosto de 2014.]

<http://consensus.nih.gov/2008/hepbstatement.htm>.

61. **Li, Chang-Zheng, et al.** Antiviral therapy delays esophageal variceal bleeding in hepatitis B virus-related cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*. 28 de Outubro de 2013, Vol. 19, 40.

62. **Liaw, Yun-Fan.** Reversal of cirrhosis: an achievable goal of hepatitis B antiviral treatment. *International Hepatology*. Outubro de 2013, Vol. 59, 4.

63. *Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update*. **Sarin, S, et al.** s.l. : CrossMark, 2016, Vol. 10, pp. 1-98.

64. **Ishikawa, Toru.** Anti-viral therapy to reduce recurrence and improve survival in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*. 21 de Dezembro de 2013, Vol. 19, 47.

65. *Cost-effectiveness of lamivudine, telbivudine, adefovir dipivoxil and entecavir on decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis*. **Wang, G, et al.** 5, March de 2016, *European review for medical and pharmacological sciences*, Vol. 20, pp. 866-72.



66. *Efficacy and safety of entecavir and/or tenofovir in hepatitis B compensated and decompensated cirrhotic patients in clinical practice.* **Miquel, Mireia, et al.** 2, Mar-Apr de 2013, *Annals of hepatology*, Vol. 12, pp. 205-12.
67. *Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in China.* **Wang, J, et al.** 30, August de 2013, *World journal of gastroenterology*, Vol. 19, pp. 4984-91.
68. *Evaluation of adherence to oral antiviral hepatitis B treatment using structured questionnaires.* **Giang, Leesa, Selinger, Christian e Lee, Alice Unah.** 2, February de 2012, *World journal of hepatology*, Vol. 4, pp. 43-9.
69. *Patient adherence to antiviral treatment for chronic hepatitis B and C: a systematic review.* **Lieveld, Faydra, et al.** 3, May-Jun de 2013, *Annals of hepatology*, Vol. 12, pp. 380-391.
70. *Adherence to nucleos(t)ide analogues for chronic hepatitis B in clinical practice and correlation with virological breakthroughs.* **Chotiyaputta, W, et al.** 2012, *Journal of viral hepatitis*, Vol. 19, pp. 205-212.
71. **Centers for Disease Control and Prevention.** Early Identification and Linkage to Care of Persons with Chronic Hepatitis B Virus Infection - Three U.S. Sites, 2012-2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. [Online] 9 de Maio de 2014. [Citado em: 20 de Agosto de 2014.] <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6318a3.htm>.
72. *Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density.* **Grund, B, et al.** 12, 31 de July de 2009, *AIDS*, Vol. 23, pp. 1519-29.
73. **Brandão, Cynthia, et al.** Posições oficiais 2008 da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens). *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2009, Vol. 53, 1, pp. 107-112.
74. *Hemorragia Digestiva Alta Varicosa: Relatório do 1º Consenso da Sociedade Brasileira de Hepatologia.* **Paulo L. Bittencourt.** jul/set de 2011, *Gastroenterologia e endoscopia digestiva*, Vol. 30 (suplemento 2), pp. 10-30.
75. **Lambert, Mara.** NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis B. *American Family Physician*. 15 de Outubro de 2009, Vol. 80, 8, pp. 884-888.
76. **Han, S.** Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B. *Clinics in liver diseases*. May de 2004, Vol. 8, 2, pp. 403-18.
77. **Baig, Saeda e Alamgir, Mohiuddin.** The extrahepatic manifestations of hepatitis B virus. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2008, Vol. 18, 7, pp. 451-7.
78. *HBV superinfection in hepatitis C virus chronic carriers, viral interaction, and clinical course.* **Sagnelli, E, et al.** 5, November de 2002, *Hepatology*, Vol. 36, pp. 1285-91.



79. *Therapy of acute and fulminant hepatitis B.* **Tillmann, Hans e Patel, Keyur.** 181, 2014, Intervirology, Vol. 57, pp. 181-8.
80. —. **Tillmann, Hans e Patel, Keyur.** s.l. : Karger, 15 de July de 2014, Intervirology, Vol. 57, pp. 181-8.
81. **World Health Organization.** *Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection.* 2014.
82. *Management of hepatitis B reactivation in patients receiving cancer chemotherapy.* **Huang, Yi-Wen e Chung, Raymond.** 5, September de 2012, Therapeutic advances in gastroenterology, Vol. 5, pp. 359-70.
83. *Entecavir as treatment for reactivation of hepatitis b in immunosuppressed patients.* **Brost, Sylvia, et al.** 43, November de 2010, World journal of gastroenterology, Vol. 16, pp. 5447-51.
84. **Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais.** Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília, Distrito Federal, Brasil : s.n., 2013.
85. **Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco. Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.** Fumarato de tenofovir desoproxila,. *Bula do profissional de saúde.* 20 de February de 2015.
86. **Fundação Ezequiel Dias.** Fumarato de tenofovir desoproxila comprimido revestido de 300mg. *Bula do profissional de saúde.* 10 de August de 2015.
87. **Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.** Baraclude comprimidos revestidos 0,5mg. *Bula do profissional de saúde.* 3 de August de 2015.
88. **Produtos Roche Químicos e Farmacêutica S.A.** Pegasys® (alfapeginterferona 2a) solução injetável 180mcg/0,5ml. *Bula do profissional de saúde.*
89. **Filho, Geraldo Brasileiro.** *Bogliolo Patologia.* Rio de Janeiro : Guanabara-Koogan, 2011.
90. *Ultrasound-assisted percutaneous liver biopsy: superiority of the Tru-Cut over the Menghini needle for diagnosis of cirrhosis.* **Colombo, M, et al.** 2, August de 1988, Gastroenterology, Vol. 95, pp. 487-9.
91. *A comparative trial of liver biopsy needles.* **Bateson, M, et al.** 2, February de 1980, Journal of Clinical Pathology, Vol. 33, pp. 131-133.
92. *Tru-cut and Menghini needles: different yield in the histological diagnosis of liver disease.* **Vargas-Tank, L, et al.** 3, June de 1985, Liver, Vol. 5, pp. 178-81.
93. *Why, who and how should perform liver biopsy in chronic liver diseases.* **Sporea, I, Popescu, A e Sirli, R.** 21, 7 de June de 2008, World Journal of Gastroenterology, Vol. 14, pp. 3396-402.



94. **The European Association for the Study of the Liver.** *Clinical Practice Guidelines: EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015.* s.l. : Elsevier, 2015.
95. *Guided versus blind liver biopsy for chronic hepatitis C: clinical benefits and costs.* **Farrell, R, et al.** 4, April de 1999, Journal of Hepatology, Vol. 30, pp. 580-7.
96. *Experiência em pacientes com suspeita de hepatopatia crônica e contra-indicação para biópsia hepática percutânea utilizando a agulha de Ross modificada.* **Maciel, AC, et al.** 2, São Paulo : s.n., 2000, Revista da Associação Médica Brasileira, Vol. 46.
97. *Transjugular Liver Biopsy.* **Behrens, George e Ferral, Hector.** 2, 2012, Seminars in Interventional Radiology, Vol. 29, pp. 111-117.
98. **Odze, Robert e Goldblum, John.** *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas.* s.l. : Elsevier Health Sciences, 2009.
99. **Rockey, Don, et al.** *AASLD Position Paper: Liver Biopsy.* 2009.
100. *An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR cooperative study group.* **Bedossa, P e Poynard, T.** 1996, Hepatology, Vol. 24, pp. 289-293.
101. *Histological grading and staging of chronic hepatitis.* **Ishak, K, et al.** 6, June de 1995, Journal of Hepatology, Vol. 22, pp. 696-9.
102. **Lupsor, Monica, et al.** *Non-Invasive Evaluation of Liver Steatosis, Fibrosis and Cirrhosis in Hepatitis C Virus Infected Patients Using Unidimensional Transient Elastography.* [A. do livro] Tagaya Nobumi. *Liver Biopsy - Indications, Procedures, Results.* 2012.
103. **Morikawa e Hiroyasu.** *Real-Time Tissue Elastography and Transient Elastography for Evaluation of Hepatic Fibrosis.* [A. do livro] Nobumi Tagaya. *Liver Biopsy - Indications, Procedures, Results.* 2012.
104. *Update of liver fibrosis and steatosis with transient elastography (Fibroscan).* **Wong, Grace Lai-Hun.** 26 de March de 2013, Gastroenterology Report.
105. **Child, C e Turcotte, J.** *Surgery and portal hypertension.* [A. do livro] C Child. *The liver and portal hypertension.* Philadelphia : s.n., 1964, pp. 60-64.
106. *Hepatic encephalopathy - definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998.* **Ferenci, Peter, et al.** 3, 2003, Hepatology, Vol. 35.
107. **Marcondes, Marcello, Sustovich, Duílio Ramos e Ramos, Oswaldo Luiz.** *Clínica Médica.* s.l. : Guanabara-Koogan, 1976.
108. *Antivirais incorporados no Brasil para hepatite B crônica: análise de custo-efetividade.* **de Oliveira, Gustavo Laine Araújo, et al.** 4, 2013, Revista de Saúde Pública, Vol. 47, pp. 769-80.
109. **Souza, Astrid Wiens.** *Avaliação custo-utilidade dos tratamentos para a hepatite B crônica.* Curitiba, Paraná, Brasil : Universidade Federal do Paraná, 2011. (Tese de Doutorado).



110. *Economic evaluation of treatments for chronic hepatitis B*. **Wiens, Astrid, et al.** [ed.] Elsevier. 4, 2013, Vol. 17, pp. 418-26.
111. *First-line treatment of chronic hepatitis B with entecavir or tenofovir in 'real-life' settings: from clinical trials to clinical practice*. **Pol, S e Lampertico, P.** 6, June de 2012, Journal of viral hepatitis, Vol. 19, pp. 377-86.
112. **Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.** Pegintron® (alfapeginterferona 2b). *Bula do Profissional de Saúde*. 29 de March de 2016.
113. *Comparison of efficacy and safety of tenofovir and entecavir in chronic hepatitis B virus infection: a systematic review and meta-analysis*. **Ke, Weixia, et al.** 6, June de 2014, PLOS one, Vol. 9.
114. *Tenofovir-associated bone density loss*. **Grigsby, Iwen, et al.** 2 de February de 2010, Therapeutics and Clinical Risk Management, Vol. 6, pp. 41-7.
115. *Bone mineral density in HIV-negative men participating in a tenofovir pre-exposure prophylaxis randomized clinical trial in San Francisco*. **Liu, Albert, et al.** 8, 29 de August de 2011, PLOS one, Vol. 6.
116. *Renal tubular dysfunction during long-term adefovir or tenofovir therapy in chronic hepatitis B*. **Gara, N, et al.** 11, Alimentary pharmacology & therapeutics : s.n., 2011, Vol. 35.
117. *Long-term clinical outcomes in cirrhotic chronic hepatitis B patients treated with tenofovir disoproxil fumarate for up to 5 years*. **Buti, Maria, et al.** 2, April de 2015, Hepatology international, Vol. 9, pp. 243-50.
118. **Ye, Xiao-Guang e Su, Qi-Min.** Effects of entecavir and lamivudine for hepatitis B decompensated cirrhosis: meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*. Outubro de 2013, Vol. 19, 39.
119. **Almeida, Alessandra Maciel, et al.** Cost-effectiveness of nucleoside/nucleotide analogues in chronic hepatitis B. *Revista de Saúde Pública*. Dezembro de 2012, Vol. 46, 6.
120. *Prior exposure to lamivudine increases entecavir resistance risk in chronic hepatitis B patients without detectable lamivudine resistance*. **Lee, Jeong-Hoon, et al.** 3, March de 2014, Antimicrobial agents and chemotherapy, Vol. 58, pp. 1730-1737.
121. **Guillevin, Loïc, et al.** Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. *Medicine*. Setembro de 2005, Vol. 84, 5.
122. *Pegylated inteferon alfa for chronic hepatitis B: systematic review and meta-analysis*. **Kim, V, et al.** March de 2015, Journal of viral hepatitis.
123. *Alternative therapies for chronic hepatitis B patients with partial virological response to standard entecavir monotherapy*. **Chang, K, et al.** 4, April de 2016, Journal of clinical gastroenterology, Vol. 50, pp. 338-44.



124. *Tenofovir-based alternative therapies for chronic hepatitis B patients with partial virological response to entecavir.* **Lu, L, et al.** 8, August de 2015, Journal of viral hepatitis, Vol. 22, pp. 675-81.
125. *Tenofovir monotherapy after achieving complete viral suppression on entecavir plus tenofovir combination therapy.* **Kim, L, et al.** 8, August de 2015, European journal of gastroenterology & hepatology, Vol. 27, pp. 871-6.
126. *Successful switch to tenofovir after suboptimal response to entecavir in an immunocompromised patient with chronic hepatitis B and without genotypic hepatitis virus resistance.* **Sarrecchia, C, et al.** 4, August de 2011, Infection, Vol. 39, pp. 367-70.
127. *No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate after 6 years of therapy in patients with chronic hepatitis B.* **Kittrinos, K, et al.** 2, February de 2014, Hepatology, Vol. 59, pp. 434-42.
128. *Vertical transmission of hepatitis B virus: challenges and solution.* **Gentile, Ivan e Borgia, Guglielmo.** 10 de June de 2014, International journal of women's health, Vol. 6, pp. 605-11.
129. *Evidence against breastfeeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B.* **Beasley, RP, Stevens, CE e Shiao, IS.** 1975, The Lancet, Vol. 2, pp. 740-1.
130. **Murahovschi, J, et al.** *Cartilha de amamentação: doando amor.* 2003.
131. *Breastfeeding is not a risk factor for mother-to-child transmission of hepatitis B virus.* **Chen, Xiangru, et al.** 1, 28 de January de 2013, PLOS one, Vol. 8.
132. **Price, J.** *An update on hepatitis B, D and E viruses.* *Topics in Antiviral Medicine.* Dezembro/Janeiro de 2013/2014, Vol. 21, 5, pp. 157-163.
133. *Immune reconstitution hepatitis in HIV and hepatitis B coinfection, despite lamivudine therapy as part of HAART.* **Drake, Anne, Mijch, Anne e Sasadeusz, Joe.** 10, 15 de May de 2004, Clinical infectious diseases, Vol. 62, pp. 129-32.
134. *High risk of occult hepatitis B virus infection in HIV-positive patients from South Africa.* **Mphahlele, M, et al.** 1, January de 2006, Journal of clinical virology, Vol. 35, pp. 14-20.
135. *Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men: effects on the natural history of infection.* **Gilson, R, et al.** 5, April de 1997, AIDS, Vol. 11, pp. 597-606.
136. *Hepatitis B virus coinfection in human immunodeficiency virus-infected patients: a review.* **Sun, Hsin-Yun, et al.** 40, October de 2014, World journal of gastroenterology, Vol. 20, pp. 14598-614.
137. *Impact of viral hepatitis co-infection on response to antiretroviral therapy and HIV disease progression in the HIV-NAT cohort.* **Law, W, et al.** 8, May de 2004, AIDS, Vol. 18, pp. 1169-77.
138. *Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort.* **Konopnicki, D, et al.** 6, March de 2005, AIDS, Vol. 19, pp. 593-601.



139. **World Health Organization.** Media centre. *Treat all people living with HIV, offer antiretrovirals as additional prevention choice for people at "substantial" risk.* [Online] 30 de September de 2015. [Citado em: 28 de April de 2016.] <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/hiv-treat-all-recommendation/en/>.
140. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções.* **Ministério da Saúde.** Brasília : s.n., 2015.
141. *Efficacy and safety of tenofovir, entecavir, and telbivudine for chronic hepatitis B in heart transplant recipients.* **Durante-Mangoni, E, et al.** 14 de March de 2016, *Transplant infectious diseases.* [Epub ahead of print].
142. *Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies--update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO).* **Sandherr, M, et al.** 9, September de 2015, *Annals of hematology*, Vol. 94, pp. 1441-50.
143. *A comparison of lamivudine vs entecavir for prophylaxis of hepatitis B virus reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a single-institutional experience.* **Shang, J, et al.** 4, April de 2016, *Bone marrow transplantation*, Vol. 51, pp. 581-6.
144. *Hepatitis B reactivation in the setting of chemotherapy and immunosuppression - prevention is better than cure.* **Pattullo, Venessa.** 7, 8 de May de 2015, *World journal of hepatology*, Vol. 7, pp. 954-67.
145. *Hepatitis B and immunosuppressive therapies for chronic inflammatory diseases: when and how to apply prophylaxis, with a special focus on corticosteroid therapy.* **López-Serrano, Pilar, et al.** 3, 27 de March de 2015, *World journal of hepatology*, Vol. 7, pp. 539-47.
146. *Immunosuppression in patients with chronic hepatitis B.* **Seetharam, Anil, Perrillo, Robert e Gish, Robert.** 3, 2014, *Current hepatology reports*, Vol. 13, pp. 235-44.
147. **Rizzetto, M, et al.** Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut.* 1977, Vol. 18, 12.
148. *Hepatitis delta virus.* **Taylor, John M.** 1, 2006, *Virology*, Vol. 344, pp. 71-6.
149. **Fonseca, J.** *Hepatite Delta.* Manaus : Imprensa Universitária, 1993.
150. **Abbas, Z, W, Jafri e Raza, S.** Hepatitis D: scenario in the Asia-Pacific region. *World Journal of Gastroenterology.* 2010, Vol. 16, 5.
151. **Flodgren, E, et al.** Recent high incidence of fulminant hepatitis in Samara, Russia: molecular analysis of prevailing hepatitis B and D virus strains. *Journal of Clinical Microbiology.* 2000, Vol. 38, 9.
152. **Foupouapougnigni, Y, et al.** High prevalence and predominance of hepatitis delta virus genotype 1 infection in Cameroon. *Journal of Clinical Microbiology.* 2011, Vol. 49, 3.



153. **Braga, W, et al.** Hepatitis D virus infection in the Western Brazilian Amazon - far from a vanishing disease. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2012, Vol. 45, 6.
154. **Cross, T, et al.** The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in South London. *Journal of Medical Virology*. 2008, Vol. 80, 2.
155. **Braga, W, et al.** Ocorrência da infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) e delta (VHD) em sete grupos indígenas do Estado do Amazonas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2001, Vol. 34, 4.
156. **Bahcecioglu, I, et al.** Prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in chronic hepatitis B patients in Eastern Turkey: still a serious problem to consider. *Journal of Viral Hepatitis*. 2011, Vol. 18, 7.
157. **Børresen, ML, et al.** Hepatitis D outbreak among children in a hepatitis B hyper-endemic settlement in Greenland. *Journal of Viral Hepatitis*. 2010, Vol. 17, 3.
158. *Hepatitis Delta: The virus and disease*. **Rizzetto, M.** 1990, Vol. 11, pp. 145-148.
159. *Structure, sequence and expression of the hepatitis delta viral genome*. **Wang, Kang-Sheng, et al.** 1986, nature, Vol. 323, pp. 508-13.
160. *Diagnosis of hepatitis delta virus infection*. **Negro F, Rizzetto M.** 1995, Journal of Hepatology, Vol. 22, pp. 136-139.
161. *Hepatitis B (HBV), Hepatitis C (HCV) and Hepatitis Delta(HDV) Viruses in the Colombian Population—How Is the Epidemiological Situation?* **Monica Viviana Alvarado-Mora, Maria Fernanda Gutierrez Fernandez; Michele Soares Gomes-Gouvêia; Raymundo Soares de Azevedo Neto; Flair José Carrilho; João Renato Rebello Pinho.** PLoS ONE, Vol. 6, pp. 1-6.
162. *Hepatite fulminante na Amazônia brasileira*. **Fonseca JCF, Souza RAB, Brasil LM, Araújo JR, Ferreira LCL.** Uberaba : s.n., 2004, Rev. Soc. Bras. Med. Trop. vol.37 supl.2 Uberaba 2004, Vol. 37, p. supl. 2.
163. **Lesbordes, J, et al.** Studies on the role of HDV in an outbreak of fulminant hepatitis in Bangui (Central African Republic). *Progress in Clinical and Biological Research*. 1987, Vol. 234.
164. **Buti, M, et al.** Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study. *Journal of Viral Hepatitis*. 2011, Vol. 18, 6.
165. **Ji, J, Sundquist, K e Sundquist, J.** A population-based study of hepatitis D virus as potential risk factor for hepatocellular carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012, Vol. 104, 10.
166. *Successful treatment of chronic hepatitis B and D with pegylated-interferon plus entecavir*. **Guei-Ying Chen; Tung-Hung SU, Jia-Hong Kao.** Taipei/Taiwan : Journal, 2015, Journal of the Formosan Medical Association, Vol. 114, pp. 1140 -1141.



167. **Alvarado-Mora, M, et al.** An update on HDV: virology, pathogenesis and treatment. *Antiviral Therapy*. 2013, Vol. 18, 3 Pt B.
168. *Prevalência de marcadores sorológicos de hepatite B numa pequena comunidade rural do Estado de São Paulo, Brasil.* **Passos, Afonso, et al.** 2, São Paulo : s.n., April de 1992, *Revista de Saúde Pública*, Vol. 26.
169. *Association between leprosy and hepatitis B infection. A survey in Goiânia, Central Brazil.* **Rosa, Heitor, et al.** 5, São Paulo : s.n., Set-Oct de 1992, *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, Vol. 34, pp. 421-6.
170. *A case-control study on the association of hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma in Northeast Brazil.* **Cotrim, Helma, et al.** 5, October de 1992, *Revista de Saúde Pública*, Vol. 26.
171. *Frequência de marcadores de hepatite B em gestantes de primeira consulta em centros de saúde de área metropolitana, São Paulo, Brazil.* **Sabino, Ester, et al.** 6, São Paulo : s.n., Nov-Dec de 1992, *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, Vol. 34.
172. *Prevalências do HBsAg, do anti-HBc e do anti-HCV na população de candidatos a doadores de sangue do hemocentro-campinas.* **Gonçalves Júnior, Fernando Lopes, et al.** 1, Jan-Feb de 1993, *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, Vol. 35, pp. 45-51.
173. *Rastreamento sorológico para hepatite B em profissionais de saúde na cidade de Goiânia-Goiás.* **de Azevedo, Marli, et al.** 3, Jul-Set de 1994, *Revista do Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Vol. 27, pp. 157-162.
174. *Hepatitis B and C prevalences among blood donors in the South Region of Brazil.* **Vasconcelos, Helena, et al.** 4, Rio de Janeiro : s.n., Octo-Dec de 1994, *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Vol. 89, pp. 503-7.
175. *Prevalence and risk factors for HBV infection among street youth in Central Brazil.* **Porto, S, et al.** 7, November de 1994, *Journal of adolescent health*, Vol. 15, pp. 577-581.
176. *Socioeconomic status and risk of HIV-1, syphilis and hepatitis B infection among sex workers in São Paulo State, Brazil. Instituto Adolfo Lutz Study Group.* **Lurie P, Fernandes, M, et al.** Suppl. 1, London : s.n., July de 1995, *AIDS*, Vol. 9, pp. S31-7.
177. *A possible correlation between the host genetic background in the epidemiology of hepatitis B virus in the Amazon Region of Brazil.* **Santos, A, et al.** 4, Rio de Janeiro : s.n., Jul-Aug de 1995, *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Vol. 90, pp. 435-441.
178. *Epidemiological aspects of hepatitis B and D virus infection in the northern region of Amazonas, Brazil.* **Arboleda, Margarita, et al.** 1995, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, Vol. 89, pp. 481-3.



179. *HIV and infection of similar transmission patterns in a drug injectors community of Santos, Brazil.* **de Carvalho, Heráclito Barbosa, et al.** 1, May de 1996, Journal of acquired immune deficiency syndromes, Vol. 12, pp. 84-92.
180. *Concomitant high prevalence of hepatitis C virus antibodies and hepatitis B virus markers in a small village of the Amazon Region, Mato Grosso State, Brazil.* **Souto, Francisco José Dutra, et al.** 3, São Paulo : s.n., May-Jun de 1996, Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, Vol. 38, pp. 221-3.
181. *Hepatitis B epidemiology and cultural practices in Amerindian populations of Amazonia: the Tupí-Mondé and the Xavánte from Brazil.* **Coimbra Júnior, Carlos, et al.** 12, June de 1996, Social science & medicine, Vol. 42, pp. 1735-1743.
182. *Soroepidemiologia para o vírus da hepatite B (VHB) em gestantes/parturientes e sua transmissão para recém-nascidos em Goiânia-GO.* **Cardoso, Divina das Dores, et al.** 4, Jul-Aug de 1996, Revista da sociedade brasileira de medicina tropical, Vol. 29, pp. 349-353.
183. **Souto, Francisco José Dutra.** *Estudo epidemiológico sobre a infecção pelo vírus da hepatite B em duas regiões do Estado do Mato Grosso.* Belo Horizonte, MG, Brasil : s.n., 1997. Vol. xviii, p. 169 p. Tese apresentada a Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina para obtenção do grau de Doutor..
184. *Hepatite B e gravidez.* **Duarte, G, et al.** 1997, Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia, Vol. 19, pp. 9-12.
185. *Hepatitis B virus infection profile in Central Brazilian hemodialysis population.* **Teles, Sheila, et al.** 5, São Paulo : s.n., Sep-Oct de 1998, Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, Vol. 40.
186. *Estimated prevalence of viral hepatitis in the general population of the Municipality of São Paulo, measured by a serologic survey of stratified, randomized and residence-based population.* **Focaccia, R, et al.** 6, December de 1998, The Brazilian journal of infectious diseases, Vol. 2, pp. 269-284.
187. *Chronic carriers of hepatitis B surface antigen in an endemic area for schistosomes mansoni in Brazil.* **Serufo, J, et al.** suppl. 1, Rio de Janeiro : s.n., October de 1998, Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Vol. 93, pp. 249-253.
188. *A associação entre a hepatite B e a esquistossomose mansônica: uma falácia ecológica.* **Serufo, J.** 1, Jan-Feb de 2000, Revista da sociedade brasileira de medicina tropical, Vol. 33, pp. 103-4.
189. *Soroprevalência do HIV-1/2, HTLV-I/II e hepatites B e C em parturientes da maternidade Odete Valadares, Belo Horizonte, Minas Gerais.* **Andrade, Cristiane Amorim, et al.** 1, Jan-Jun de 1999, Revista de patologia tropical, Vol. 28, pp. 41-8.



190. *Soroprevalência de HBsAg positivo em mulheres atendidas em clínica de doenças sexualmente transmissíveis.* **Miranda, Angélica, et al.** 1, 1999, *Jornal brasileiro de doenças sexualmente transmissíveis*, Vol. 11, pp. 22-25.
191. *Atividade sexual e doenças sexualmente transmissíveis em escolares do 2º grau de Rio Branco-Acre, Brasil.* **do Nascimento, Luiz Carlos Souza e Lopes, Creso Machado.** 1, Ribeirão Preto : s.n., January de 2000, *Revista latino-americana de enfermagem*, Vol. 8, pp. 107-113.
192. *Soroprevalência para hepatite A e hepatite B em quatro centros no Brasil.* **Clemens, Sue Ann Costa, et al.** 1, Jan-Feb de 2000, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Vol. 33, pp. 1-10.
193. *Marcadores sorológicos de hepatite B em indivíduos submetidos a exames de sangue em unidades de saúde.* **Miranda, Lucia, et al.** 3, São Paulo : s.n., June de 2000, *Revista de saúde pública*, Vol. 34, pp. 286-91.
194. *Prevalence of HIV-1, HBV, and HCV among patients admitted to the emergency department of the Hospital de Base of the Federal District, Brazil.* **Ribeiro, Julival, et al.** 9, September de 2000, *Infection control and hospital epidemiology*, Vol. 21, p. 558.
195. *Hepatitis B and hepatitis C prevalence among blood donors and HIV-1 infected patients in Florianópolis--Brazil.* **Treitinger, A, et al.** 4, August de 2000, *The Brazilian journal of infectious diseases*, Vol. 4, pp. 192-6.
196. *Sexually transmitted diseases among female prisoners in Brazil: prevalence and risk factors.* **Miranda, Angelica, et al.** 9, October de 2000, *Sexually transmitted diseases*, Vol. 27, pp. 491-5.
197. *Prevalência de tripanossomíase americana, sífilis, toxoplasmose, rubéola, hepatite B, hepatite C e da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, avaliada por intermédio de testes sorológicos, em gestantes atendidas no período de 1996-1998 no HURNP.* **Reiche, Edna Maria Vissoci, et al.** 6, Nov-Dec de 2000, *Revista da sociedade brasileira de medicina tropical*, Vol. 33, pp. 519-527.
198. *Hepatitis B infection among patients attending a sexually transmitted diseases clinic in Rio de Janeiro, Brazil.* **Oliveira, Ledy, et al.** 5, Rio de Janeiro : s.n., July de 2001, *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Vol. 96, pp. 635-640.
199. *Prevalence of hepatitis B and C virus markers among malaria-exposed gold miners in Brazilian Amazon.* **Souto, Francisco José Dutra, Fontes, Cor Jésus Fernandes e Gaspar, Ana Maria Coimbra.** 6, Rio de Janeiro : s.n., August de 2001, *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Vol. 96, pp. 751-5.
200. *Seroprevalence of HIV, hepatitis B virus, and syphilis in women at their first visit to public antenatal clinics in Vitória, Brazil.* **Miranda, Angelica, et al.** 12, December de 2001, *Sexually Transmitted Diseases*, Vol. 28, pp. 710-3.



201. *Ocorrência da infecção pelo vírus da hepatite B (HVB) e delta (VHD) em sete grupos indígenas do Estado do Amazonas.* **Braga, Wornei Silva Miranda, et al.** 4, Jul-Aug de 2001, Revista da sociedade brasileira de medicina tropical, Vol. 34, pp. 349-355.
202. *Seroprevalence of viral hepatitis in riverine communities from the Western Region of the Brazilian Amazon Basin.* **de Paula, V, et al.** 8, 2001, Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Vol. 96, pp. 1123-8.
203. *Perfil soropidemiológico da infecção pelo vírus da hepatite B em profissionais das unidades de hemodiálise de Goiânia-Goiás, Brasil Central.* **Lopes, Carmen Luci Rodrigues, et al.** 6, Nov-Dec de 2001, Revista da sociedade brasileira de medicina tropical, Vol. 34, pp. 543-8.
204. *Inquérito epidemiológico de soroprevalência do vírus B da hepatite no Estado do Espírito Santo, 1995-1996.* **Pereira, Ana Maria e Andrade, Luiz.** 3/4, Vitória : s.n., Oct-Dec de 2001, Boletim Epidemiológico, Vol. 1, pp. 17-23. Disponível em:
http://antigo.saude.es.gov.br/download/Boletim_epidem_2001_03_e_04.pdf.
205. *Prevalência e fatores associados a marcadores do vírus da hepatite B em população rural do Brasil central.* **Souto, Francisco José Dutra, et al.** 6, 2001, Revista panamericana de salud publica, Vol. 10, pp. 388-394.
206. *Viral hepatitis markers in antepartum and postpartum women in Rio de Janeiro, Brazil.* **Lewis-Ximenez, Lia Laura, et al.** 2, Rio de Janeiro : s.n., March de 2002, Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Vol. 97, pp. 203-4.
207. *Soroprevalência das infecções pelos vírus das hepatites A e B em Macaé, Rio de Janeiro, Brasil.* **Gaze, Rosângela, de Carvalho, Diana Maul e Weneck, Guilherme Loureiro.** 5, Rio de Janeiro : s.n., Sep-Oct de 2002, Cadernos de Saúde Pública, Vol. 18, pp. 1251-9.
208. *Low prevalence of hepatitis B and C markers in a non-Amazonian indigenous population.* **Aguiar, José Ivan, et al.** October de 2002, The Brazilian journal of infectious diseases, Vol. 6, pp. 269-270.
209. *Seroprevalence of hepatitis B virus infection in individuals with clinical evidence of hepatitis in Goiânia, Goiás. Detection of viral DNA and determination of subtypes.* **Silva, Claudia de Oliveira, et al.** 6, São Paulo : s.n., Nov-Dec de 2002, Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, Vol. 44, pp. 331-334.
210. *Soroprevalência do vírus de hepatite B em anesthesiologistas.* **Carneiro, Antônio Fernando e Daher, Roberto Ruhaman.** 5, 2003, Revista brasileira de anesthesiologia, Vol. 53, pp. 672-9.
211. *Seroprevalence of hepatitis b virus infection among an Afro-descendant community in Brazil.* **Motta-Castro, Ana, et al.** 1, Rio de Janeiro : s.n., January de 2003, Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Vol. 98, pp. 13-7.



212. *Seroprevalence of HbsAg, anti-HBc and anti-HCV in Southern Brazil, 1999-2001.* **Rosini, Nilton, et al.** August de 2003, The Brazilian journal of infectious diseases, Vol. 7, pp. 262-7.
213. *Prevalência de hepatite B em parturientes e perfil sorológico perinatal.* **Arraes, Luiz Cláudio, et al.** 8, 2003, Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia, Vol. 25, pp. 571-6.
214. *Prevalência de marcadores sorológicos e moleculares do vírus da hepatite B em gestantes do Estado do Amazonas, Brasil.* **Kiesslich, Dagmar, et al.** 3, 2003, Epidemiologia e serviços de saúde, Vol. 12, pp. 155-164.
215. **Gadelha, Maria Apolônia da Costa.** Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite B em duas comunidades ribeirinhas de afluentes do Tocantins. [Dissertação (Mestrado)]. Belém, Pará, Brasil : s.n., 2003. Disponível em:
http://repositorio.ufpa.br/jspui/bitstream/2011/3653/1/Dissertacao_PrevalenciaInfeccaoVirus.pdf.
216. *Prevalência de marcadores do vírus da hepatite B em crianças de 3 a 9 anos em um município da Amazônia Brasileira.* **Assis, Sandra Breder, et al.** 1, 2004, Revista panamericana de salud publica, Vol. 15, pp. 26-34.
217. *Soroprevalência da infecção pelo vírus da hepatite B em portadores de doença mental.* **de Souza, Márcia Maria, et al.** 1, 2004, Revista brasileira de psiquiatria, Vol. 26, pp. 35-8.
218. *Restrospective study of a pioneer antenatal screening program with 8,477 pregnant women in Brazil.* **De Souza, N, Botelho, C e Honer, M.** 3, 2004, Clinical and experimental obstetrics & gynecology, Vol. 31, pp. 217-20.
219. *Searching for chronic hepatitis B patients in a low prevalence area - role of racial origin.* **Ono-Nita, Suzane Kioko, et al.** 7, 13 de April de 2004, BMC family practice, Vol. 5.
220. *Seroprevalence of hepatitis B and C in the Western Brazilian Amazon Region (Rio Branco, Acre): a pilot study carried out during a hepatitis B vaccination program.* **Tavares-Neto, J, et al.** April de 2004, The Brazilian journal of infectious diseases, Vol. 8, pp. 133-9.
221. *Prevalência da hepatite B em área rural de município hiperendêmico na Amazônia Mato-grossense: situação epidemiológica.* **Souto, Francisco José Dutra, et al.** 2, 2004, Epidemiologia e serviços de saúde, Vol. 13, pp. 93-102.
222. *Prevalência da infecção pelos vírus da hepatite B (VHB) e da hepatite Delta (VHD) em Lábrea, Rio Purus, Estado do Amazonas.* **Braga, Wornei Silva Miranda, et al.** 1, 2004, Epidemiologia e serviços de saúde, Vol. 13, pp. 35-46.
223. *Soroprevalência da infecção pelo vírus da hepatite B e soroconversão para anti-HBsAg em profissionais de laboratório em Goiânia, Goiás.* **Silva, Paula Andréia, et al.** 2, Mar-Apr de 2005, Revista da sociedade brasileira de medicina tropical, Vol. 38, pp. 153-6.



224. *Soroprevalência da infecção pelo vírus da hepatite B e pelo plasmódio em Lábrea, Amazonas: estimativa da ocorrência de prováveis coinfeções.* **Braga, Wornei Silva Miranda, et al.** 3, May-Jun de 2005, Revista da sociedade brasileira de medicina tropical, Vol. 38, pp. 218-223.
225. *High prevalence of hepatitis B virus and hepatitis D virus in the Western Brazilian Amazon.* **Viana, Sebastião, et al.** 4, October de 2005, The American journal of tropical medicine and hygiene, Vol. 73, pp. 808-814.
226. *Transfusion-transmitted infections among multi-transfused patients in Brazil.* **de Paula, Erich, et al.** Suppl. 2, December de 2005, Journal of clinical virology, Vol. 34, pp. S27-S32.
227. *Seroprevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus in Monte Negro in the Brazilian Western Amazon Region.* **El Khouri, Marcelo, et al.** 1, 2005, Clinics, Vol. 60, pp. 29-36.
228. *Hepatite B em gestantes atendidas pelo programa do pré-natal da Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto, Brasil: prevalência da infecção e cuidados prestados aos recém-nascidos.* **Perim, Eduardo Brás e Passos, Afonso Dinis Costa.** 3, 2005, Revista brasileira de epidemiologia, Vol. 8, pp. 272-81.
229. *Hepatitis B virus infections in isolated Afro-Brazilian communities.* **Motta-Castro, Ana, et al.** 2005, Journal of medical virology, Vol. 77, pp. 188-193.
230. *Marcadores sorológicos das hepatites B e C em doadores de sangue do Hemocentro de Ribeirão Preto.* **Valente, Vanderléia Bárbaro, Covas, Dimas Tadeu e Passos, Afonso Dinis Costa.** 6, Nov-Dec de 2005, Revista da sociedade brasileira de medicina tropical, Vol. 38, pp. 488-92.
231. *Seroepidemiology of hepatitis B virus infection and high rate of response to hepatitis B virus Butang[®] vaccine in adolescents from low income families in Central Brazil.* **Oliveira, Michele Dias, et al.** 3, Rio de Janeiro : s.n., May de 2006, Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Vol. 101, pp. 251-6.
232. *Seropositivity for hepatitis B virus, vaccination coverage, and vaccine response in dentists from Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil.* **Batista, Sonia, et al.** 3, Rio de Janeiro : s.n., May de 2006, Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Vol. 101, pp. 263-7.
233. *Serological markers of hepatitis A, B and C viruses in rural communities of the semiarid Brazilian Northeast.* **Almeida, Delvone, et al.** 5, 2006, The Brazilian journal of infectious diseases, Vol. 10, pp. 317-21.
234. *Hepatitis B virus infection profile in hemodialysis patients in Central Brazil: prevalence, risk factors, and genotypes.* **Ferreira, Renata, et al.** 6, Rio de Janeiro : s.n., 2006, Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Vol. 101, pp. 689-692.
235. *Prevalence of serological markers of hepatitis B virus in pregnant women from Paraná State, Brazil.* **Bertolini, D, et al.** 2006, Brazilian journal of medical and biological research, Vol. 39, pp. 1083-1090.



236. *Seroprevalence of hepatitis B and C virus markers among blood donors in Rio de Janeiro, Brazil, 1998-2005.* **Andrade, Ana, et al.** 6, Rio de Janeiro : s.n., September de 2006, Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Vol. 101, pp. 673-676.
237. *Low prevalence of hepatitis B, hepatitis D virus and hepatitis C virus among patients with human immunodeficiency virus or acquired immunodeficiency syndrome in the Brazilian Amazon basin.* **Braga, Wornei Silva Miranda, et al.** 6, Nov-Dec de 2006, Revista da sociedade brasileira de medicina tropical, Vol. 39, pp. 519-522.
238. *Soroepidemiologia da hepatite B e C em índios Kaingang do Sul do Brasil.* **Ferreira, Aline, et al.** 4, 2006, Revista panamericana de salud publica, Vol. 20, pp. 230-5.
239. **da Costa, Ana Cássia Reisa.** Soroepidemiologia da infecção pelo Vírus da hepatite B (VHB) e pelo Vírus da hepatite C (VHC) em cirurgiões-dentistas da cidade de Belém, Pará. [Dissertação (Mestrado)]. Belém, Pará, Brasil : s.n., 2006. p. 94 f.
http://repositorio.ufpa.br/jspui/bitstream/2011/4909/1/Dissertacao_SoroepidemiologiaInfeccaoVirus.pdf.
240. *Frequencia das infecções pelo HIV-1, rubéola, sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes simplex, hepatite B, hepatite C, Doença de Chagas e HTLV I/II em gestantes, do Estado de Mato Grosso do Sul.* **Figueiró-Filho, Ernesto Antonio, et al.** 2, Mar-Apr de 2007, Revista da sociedade brasileira de medicina tropical, Vol. 40, pp. 181-7.
241. *Prevalence and risk factors for chronic hepatitis B in HIV patients attended at a sexually transmitted disease clinic in Vitpra, Brazil.* **Zago, Adriana Marchon, et al.** October de 2007, The Brazilian journal of infectious diseases, Vol. 11, pp. 475-8.
242. *HIV and related infections in a sample of recyclable waste collector os Brazil.* **Rozman, Mauro Abrahão, et al.** September de 2007, International journal of STD & AIDS, Vol. 18, p. 653.
243. *Prevalência dos marcadores sorológicos dos vírus das hepatites B e D na área indígena Apyterewa, do grupo Parakanã, Pará, Brasil.* **Nunes, Heloisa Marceliano, Monteiro, Maria Rita de Cassia Costa e Soares, Manoel do Carmo Pereira.** 11, Rio de Janeiro : s.n., 2007, Cadernos de saúde pública, Vol. 23, pp. 2756-2766.
244. *Hepatites B e C em usuários de drogas injetáveis vivendo com HIV em São Paulo, Brasil.* **Marchesini, Angela Mattos, et al.** Suppl. 2, 2007, Revista de saúde pública, Vol. 41, pp. 57-63.
245. *Hepatite C em profissionais da saúde: prevalência e associação com fatores de risco.* **Ciorlia, Luiz Alberto de Souza e Zanetta, Dirce Maria Trevisan.** 2, São Paulo : s.n., 2007, Revista de saúde pública, Vol. 41, pp. 229-35.
246. *Hepatitis B in healthcare workers: prevalence, vaccination and relation to occupational factors.* **Ciorlia, Luiz e Zanetta, Dirce.** 5, 2005, The Brazilian journal of infectious diseases, Vol. 9, pp. 384-9.



247. *Serologic and molecular profile of anti-HBc-positive blood bank donors in an area of low endemicity for HBV.* **Kupski, Carlos, et al.** 5, May de 2008, Digestive diseases and sciences, Vol. 53, pp. 1370-1374.
248. *Epidemiology of hepatitis B virus infection in truck drivers in Brazil, South America.* **Matos, M, et al.** 2008, Sexually transmitted infections, Vol. 84, pp. 386-9.
249. *Serological profile of potential solid organ donors in Santa Catarina, Brazil.* **do Amaral, Robson Pereira, et al.** 2008, Transplantation proceedings, Vol. 40, pp. 665-7.
250. *Soroprevalência de infecções por vírus da hepatite B e vírus da hepatite C em indivíduos do Estado do Pará.* **Aquino, José Américo, et al.** 4, Jul-Aug de 2008, Revista da sociedade brasileira de medicina tropical, Vol. 41, pp. 334-7.
251. *Prevalence of hepatitis B and C serological markers among first-time blood donors in Brazil: a multi-center serosurvey.* **Nascimento, Maria Claudia, et al.** 2008, Journal of medical virology, Vol. 80, pp. 53-7.
252. *Serological markers and risk factors related to hepatitis B virus in dentists in the Central West Region of Brazil.* **de Paiva, Enilza Maria Mendonça, et al.** 2008, Brazilian journal of microbiology, Vol. 39, pp. 251-6.
253. *A population-based survey of the prevalence of HIV, syphilis, hepatitis B and hepatitis C infections, and associated risk factors among young women in Vitória, Brazil.* **Miranda, Angelica Espinosa, et al.** Suppl. 1, 2008, AIDS and behavior, Vol. 12, pp. S25-S31.
254. **Botelho, Carlos Augusto de Oliveira.** Prevalência dos agravos triados no programa de proteção a gestante do estado de Mato Grosso do Sul de 2004 a 2007. [Dissertação (Mestrado)]. Brasília, Distrito Federal, Brasil : Universidade de Brasília, 2008. Disponível em: <http://repositorio.unb.br/handle/10482/3814>.
255. **Coêlho, Harnôlido Colares.** Presença dos vírus HBV e HCV e seus fatores de riscos nos presidiários masculinos da penitenciária de Ribeirão Preto. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil : Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 1 de February de 2008. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17138/tde-15052008-140503/pt-br.php>.
256. *Prevalência do HBsAg em gestantes de Passo Fundo, RS: estudo comparativo entre os sistemas de saúde público e privado.* **Liell, Andressa Pilonetto, et al.** 1, Jan-Mar de 2009, Arquivos de gastroenterologia, Vol. 46, pp. 75-7.
257. *Epidemiological study of hepatitis A, B and C in the largest Afro-Brazilian isolated community.* **Matos, Márcia, et al.** 2009, Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, Vol. 103, pp. 899-905.



258. *Prevalence and risk factors for HIV, syphilis, hepatitis B, hepatitis C, and HTLV-I/II infection in low-income postpartum and pregnant women in Greater Metropolitan Vitória, Espírito Santo State, Brazil.* **de Lima, Lucia Helena Mello e Viana, Maria Carmen.** 3, Rio de Janeiro : s.n., 2009, Cadernos de saúde pública, Vol. 25, pp. 668-767.
259. *Seroprevalence and factors associated with herpes simplex virus type 2 among HIV-negative high-risk men who have sex with men from Rio de Janeiro, Brazil: a cross-sectional study.* **Rodrigues, Junia, et al.** 39, 1 de April de 2009, BMC infectious diseases, Vol. 9.
260. *Prevalence of hepatitis B virus and risk factors in Brazilian non-injecting drug users.* **Ferreira, Renata, et al.** 2009, Journal of medical virology, Vol. 81, pp. 602-9.
261. *Prevalence of HIV, syphilis, hepatitis B and C among adults with mental illness: a multicenter study in Brazil.* **Guimarães, Mark Drew Crosland, et al.** 1, 2009, Revista brasileira de psiquiatria, Vol. 31, pp. 43-7.
262. **Bigaton, Gláucia.** Soroepidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite b em população pantaneira de Mato Grosso do sul. [Dissertação (Mestrado)]. Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil : Programa de Pós-graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, 2009. Disponível em:
<http://repositorio.cbc.ufms.br:8080/jspui/handle/123456789/1861>.
263. *Marcadores sorológicos de hepatites B e C em doadores de sangue no Estado do Maranhão, Brasil.* **Viana, Graça Maria de Castro, et al.** 2, 2009, Revista Panamericana de infectologia, Vol. 11, pp. 20-24.
264. *Methodology of a nationwide cross-sectional survey of prevalence and epidemiological patterns of hepatitis A, B and C infection in Brazil.* **Pereira, Leila Maria Beltrão, et al.** 9, September de 2010, Cadernos de saúde pública, Vol. 26, pp. 1693-1704.
265. *Seroprevalence of hepatitis B and hepatitis C markers among children and adolescents in the South Brazilian Region - metropolitan area of Florianópolis, Santa Catarina.* **Voigt, Andréia Royer, et al.** 1, Jan-Feb de 2010, The Brazilian journal of infectious diseases, Vol. 14, pp. 60-5.
266. *Prevalência de infecção por HIV, HTLV, VHB e de sífilis e clamídia em gestantes numa unidade de saúde terciária na Amazônia ocidental brasileira.* **Machado Filho, Amantino Camilo, et al.** 4, 2010, Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia, Vol. 32, pp. 176-83.
267. *Seropositivity rates for toxoplasmosis, rubella, syphilis, cytomegalovirus, hepatitis and HIV among pregnant women receiving care at a public health service, São Paulo State, Brazil.* **Gonçalves, Márcia Aparecida dos Santos, et al.** 6, Nov-Dec de 2010, The Brazilian journal of infectious diseases, Vol. 14, pp. 601-5.



268. *Survey of hepatitis B and C infection control: procedures at manicure and pedicure facilities in São Paulo, Brazil.* **de Oliveira, Andréia Cristine Deneluz Schunck e Focaccia, Roberto.** 5, 2010, The Brazilian journal of infectious diseases, Vol. 14, pp. 502-7.
269. *Prevalência das infecções pelos vírus das hepatites em localidade rural sob influência de um projeto de mineração.* **Nunes, Heloisa Marcelino, et al.** Belém : Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, Jan-Mar de 2010, Revista paraense de medicina, Vol. 24. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0101-5907/2010/v24n1/a1946.pdf>.
270. **Pessoni, Grécia Carolina.** Rastreamento sorológico e epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite B em reeducandas do complexo prisional da regional metropolitana de Goiás. [Dissertação (Mestrado)]. Goiânia, Goiás, Brasil : s.n., 5 de Abril de 2010. Disponível em: <https://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tde/713>.
271. *Seroprevalence of hepatitis B and C infection markers among children and adolescents in the Southern Brazilian Region.* **do Livramento, Andréa, et al.** 1, São Paulo : s.n., Jan-Feb de 2011, Revista do instituto de medicina tropical de São Paulo, Vol. 53, pp. 13-7.
272. *Epidemiology of hepatitis B virus infection in first-time blood donors in the southwestern region of Goiás, central Brazil.* **dos Anjos, Giulena Rosa Leite Cardoso, et al.** 1, 2011, Revista brasileira de hematologia e hemoterapia, Vol. 33, pp. 38-42.
273. *Seroprevalence of hepatitis B and hepatitis C markers in adolescents in Southern Brazil.* **Scaraveli, Natália Gazzoni, et al.** 4, April de 2011, Cadernos de saúde pública, Vol. 27, pp. 753-8.
274. *Infecção pelo vírus da hepatite B e C em ribeirinhos da Amazônia brasileira.* **de Oliveira, Claudia Suellen Ferro, et al.** 5, Sep-Oct de 2011, Revista da sociedade brasileira de medicina tropical, Vol. 44, pp. 546-550.
275. *Hepatitis B immunity and vaccination coverage among young adult males in the Air Force in South Brazil.* **Passos, Ana Maria, Treitinger, Aricio e Spada, Celso.** 2011, Vaccine, Vol. 29, pp. 9284-9288.
276. **Passos, Ana Maria.** Prevalência dos marcadores sorológicos das hepatites B e C e avaliação da imunidade à hepatite b em adultos jovens da região metropolitana de Florianópolis em 2009. [Dissertação (Mestrado)]. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil : Programa de Pós-graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina, 2010. Disponível em: <http://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/95046>.
277. *Hepatitis B marker seroprevalence and vaccination coverage in adolescents in the city of Itajaí, State of Santa Catarina, Southern Brazil, in 2008.* **Tonial, Gabriela Chiochetta, et al.** 4, Jul-Aug de 2011, Revista da sociedade brasileira de medicina tropical, Vol. 44, pp. 416-9.



278. *Prevalence of hepatitis B and C virus infection among leprosy patients in a leprosy-endemic region of central Brazil.* **Ramos, José María Hernández, et al.** 5, Rio de Janeiro : s.n., August de 2011, Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Vol. 106, pp. 623-4.
279. *Prevalence and factors associated with HSV-2 and hepatitis B infections among truck drivers crossing the southern Brazilian border.* **Pinho, Adriana, et al.** 7, December de 2011, Sexually transmitted infections, Vol. 87, pp. 553-9.
280. *Hepatitis B virus markers among teenagers in the Araguaia region, central Brazil: assessment of prevalence and vaccination coverage.* **Melo, Laura Valdiane Luz, et al.** 2011, Vaccine, Vol. 29, pp. 5290-3.
281. **Costa e Silva, Nayra.** Hepatite B: prevalência de marcadores sorológicos e fatores associados em profissionais de enfermagem de urgência e emergência. Teresina, Piauí, Brasil : Universidade Federal do Piauí, 2011. Dissertação de Mestrado.
282. **Aires, Rodrigo Sebba.** Infecção pelo vírus da hepatite B em pacientes com tuberculose em hospital de referência em Goiânia-Goiás. Goiânia, Goiás, Brasil : Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, 2011. Tese de Doutorado.
283. **Mousquer, Gina Jonasson.** Infecção pelo vírus da hepatite B em mulheres profissionais do sexo em Campo Grande, Mato Grosso do Sul. Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil : Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, 2011. (Dissertação de Mestrado).
284. **Lemes, Pollyanne Sousa.** Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite b em pacientes HIV soropositivos em Goiânia-Goiás. Goiânia, Goiás, Brasil : Universidade Federal de Goiás, 2011. (Dissertação de Mestrado).
285. **Biffe, Carina Rejane Fernandes.** Prevalência das hepatites B e C em usuários do Centro de Testagem e Aconselhamento de Marília, SP, Brasil. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil : Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 2011. (Dissertação de Mestrado).
286. **Oliveira, Patricia Ribeiro de.** Infecção pelo vírus da hepatite B: prevalência em parturientes assistidas em serviço de referência e detecção de partículas virais e anticorpos na secreção láctea. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil : Universidade de São Paulo, 2011. Tese de Doutorado.
287. **Cunha, Marcia Sacramento.** Doença sexualmente transmissível/AIDS na adolescência. Salvador, Bahia, Brasil : Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, 2011. (Tese de Doutorado).
288. **Saraiva, Suelen dos Santos.** Perfil sorológico e demográfico dos doadores de sangue no Estado de Santa Catarina, no período de janeiro à dezembro de 2010. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil : Universidade Federal de Santa Catarina, 2011. (Dissertação de Mestrado).



289. **Melo, José Humberto de Lima.** Soroprevalência dos vírus das hepatites B e C em pacientes portadores de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES). Recife, Pernambuco, Brasil : Universidade Federal de Pernambuco, 2011. (Dissertação de Mestrado).
290. **Aragão, Ana Luisa Eulalio Dantas.** Prevalência e fatores de risco associados à coinfeção do vírus da hepatite B (HBV) em pacientes HIV positivos no estado do Piauí. Fortaleza, Ceará, Brasil : Universidade Federal do Ceará, 2011. (Dissertação de Mestrado).
291. **Neves, Andréa Carneiro de Menezes.** Co-infecções pelo HIV/Aids, *Treponema pallidum* e hepatites B e C entre usuários de um Centro de Testagem e Aconselhamento. São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil : Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, 2011. (Dissertação de Mestrado).
292. **aia, Eveline de Lima.** Situação sorológica no contexto da saúde do trabalhador de enfermagem do setor de hemodiálise. Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil : Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2011. (Dissertação de Mestrado).
293. *Prevalence of hepatitis B virus infection and carriage after nineteen years of vaccination program in the Western Brazilian Amazon.* **Braga, Wornei Silva Miranda, et al.** 1, Jan-Feb de 2012, Revista da sociedade brasileira de medicina tropical, Vol. 45, pp. 13-7.
294. *Transmissão vertical do HIV, da sífilis e da hepatite B no município de maior incidência de AIDS no Brasil: um estudo populacional no período de 2002 a 2007.* **Kupek, Emil e de Oliveira, Juliana Fernandes.** 3, 2012, Revista brasileira de epidemiologia, Vol. 15, pp. 478-87.
295. *Hepatitis B virus infection in a population exposed to occupational hazards: firefighters of a metropolitan region in central Brazil.* **Contrera-Moreno, Luciana, et al.** 4, Jul-Aug de 2012, Revista da sociedade brasileira de medicina tropical, Vol. 45, pp. 463-467.
296. *Prevalência de marcadores sorológicos do vírus da hepatite B em profissionais de saúde de um laboratório de pesquisa na Amazônia orientada, Estado do Pará, Brasil, 2007 a 2009.* **de Oliveira, Candida Maria Abrahão, et al.** 4, Brasília : s.n., Oct-Dec de 2012, Epidemiologia e serviços de saúde, Vol. 21, pp. 609-616.
297. *Hepatitis B virus prevalence and vaccination in health care workers and students at the Federal University of Bahia, Brazil.* **Carvalho, Patrícia, et al.** 3, May-Jun de 2012, Annals of hepatology, Vol. 11, pp. 330-7.
298. *Prevalence of viral hepatitis B and C in riverside communities of the Tucuruí Dam, Pará, Brazil.* **de Almeida, Marcella Kelly Costa, et al.** 2012, Journal of medical virology, Vol. 84, pp. 1907-1912.
299. *Prevalence of hepatitis B among pregnant women assisted at the public maternity hospitals of São Luís, Maranhão, Brazil.* **Souza, Marinilde Teles, et al.** 6, 2012, The Brazilian journal of infectious diseases, Vol. 16, pp. 517-520.



300. **Ciaccia, Maria Celia Cunha.** Aspectos epidemiológicos, sorológicos e moleculares das hepatites A, B e C em crianças e adolescentes matriculados em creches e escolas do ensino infantil e fundamental da rede municipal na cidade de Santos. São Paulo, São Paulo, Brasil : Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2012. (Tese de Doutorado).
301. **Costa, Ana Cassia Reis da.** Soroepidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) e pelo vírus da hepatite C (VHC) cirurgiões-dentistas da cidade de Belém, Pará. Belém, Pará, Brasil : s.n., 2012. (Dissertação de Mestrado).
302. **Silva, Adriana Cristine Barbosa e.** Perfil soro-epidemiológico da hepatite B nas localidades de Cachoeira de Teotônio e Vila Amazonas, Porto Velho/RO - Brasil. Porto Velho, Rondônia, Brasil : s.n., 2012. (Dissertação de Mestrado).
303. **Jarske, Robson Dettmann.** Marcadores sorológicos de vírus de transmissão parenteral (vírus da hepatite B, hepatite C e da imunodeficiência humana) em cadáveres no serviço de necrópsias do Departamento de Medicina Legal em Vitória, ES. Vitória, Espírito Santo, Brasil : Universidade Federal do Espírito Santo, 2012. (Dissertação de Mestrado).
304. **Santos, Marcio Bezerra.** Prevalência de marcadores sorológicos dos vírus das hepatites B (VHB) e C (VHC) em indivíduos infectados por *Schistosoma mansoni* no Bairro Santa Maria, Aracaju/SE. Aracaju, Sergipe, Brasil : Universidade Federal de Sergipe, 2012. (Dissertação de Mestrado).
305. **Ferreira, Jefferson Drezett.** Violência sexual contra mulheres adultas e adolescentes: aspectos sociodemográficos e agravos para a saúde reprodutiva. Santo André : Faculdade de Medicina do ABC, 2012. (Tese de Doutorado).
306. **Pantoja, Joaceli Pires.** Perfil epidemiológico de doadores de sangue com marcadores sorológicos para hepatite B na Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará. Belém, Pará, Brasil : Universidade Federal do Pará, 2012. (Dissertação de Mestrado).
307. *Prevalence of serological markers and risk factors for bloodborne pathogens in Salvador, Bahia State, Brazil.* **Matos, S, et al.** 2013, *Epidemiology and infection*, Vol. 141, pp. 181-7.
308. *Prevalence of serological markers for hepatitis B and C viruses in Brazilian blood donors, and incidence and residual risk of transfusion-transmission of hepatitis C virus.* **de Almeida-Neto, Cesar, et al.** 4, April de 2013, *Transfusion*, Vol. 53, pp. 827-834.
309. *Occult hepatitis B virus infection among injecting drug users in the Central-West Region of Brazil.* **de Matos, Márcia Alves Dias, et al.** 3, Rio de Janeiro : s.n., May de 2013, *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Vol. 108, pp. 386-9.
310. **Machado, Danubia Felipe Grassi de Paula.** Prevalência e fatores associados à infecção pelo vírus da hepatite B em idosos residentes em Tubarão (SC). Tubarão, Santa Catarina, Brasil : Universidade do Sul de Santa Catarina, 2011. (Dissertação de Mestrado).



311. *Prevalência de sorologia positiva para HIV, hepatite B, toxoplasmose e rubéola em gestantes do noroeste paranaense.* **Ferezin, Rafael Isolani, Bertolini, Dennis Armando e Demarchi, Izabel Galhardo.** 2, February de 2013, Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia, Vol. 35, pp. 66-70.
312. *Positive serology for viral hepatitis and donor self-exclusion in Southern Brazil.* **Maccarini, Julia de Luca, et al.** 4, Jul-Aug de 2013, Revsita da sociedade brasileira de medicina tropical, Vol. 46, pp. 403-10.
313. *Prevalence and factors associated with hepatitis B virus infection among senior citizens in a Southern Brazilian city.* **de Paula Machado, Danúbia Felipe Grassi, et al.** 5, 2013, Hepatitis monthly, Vol. 13.
314. *Prevalence of hepatitis C virus infection among recyclable waste collectors in Central-West Brazil.* **Marinho, Thaís Augusto, et al.** 4, Rio de Janeiro : s.n., June de 2013, Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Vol. 108, pp. 519-522.
315. *Epidemiology of hepatitis B virus infection among recyclable waste collectors in central Brazil.* **Marinho, Tamiris Augusto, et al.** 1, Jan-Feb de 2014, Revista da sociedade brasileira de medicina tropical, Vol. 47, pp. 18-23.
316. *Blood discard rate and the prevalence of infectious and contagious diseases in blood donors from provincial towns of the state of Paraná, Brazil.* **Borelli, Sueli Donizete, et al.** 6, 2013, Revista brasileira de hematologia e hemoterapia, Vol. 35, pp. 395-9.
317. *Seroprevalence of hepatitis B and C markers at the population level in the municipality of Caxias do Sul, Southern Brazil.* **Menegol, Débora e Spilki, Fernando Rosado.** 4, 2013, Brazilian journal of microbiology, Vol. 44, pp. 1237-1240.
318. *Decrease in hepatitis B prevalence among blood donors in Central-West Brazil.* **Lindenberg, Andréa de Siqueira Campos, et al.** 7, 2013, Journal of venomous animals and toxins including tropical diseases, Vol. 19.
319. *Prevalence of hepatitis B and C seropositivity in pregnant women.* **Fernandes, Carla Natalina da Silva, et al.** 1, São Paulo : s.n., 2014, Revista da escola de enfermagem da Universidade de São Paulo, Vol. 48, pp. 89-96.
320. *Low prevalence of hepatitis B and C virus markers amon children and adolescents.* **Villar, Livia Melo, et al.** [ed.] Fumio Imazeki. s.l. : Hindawi Publishing Corporation, 1 de July de 2014, BioMed research international, Vol. 2014.
321. *Aspectos epidemiológicos, sorológicos e moleculares das hepatites B e C em crianças e adolescentes de creches e escolas municipais na cidade de Santos.* **Ciaccia, Maria Célia Cunha, et al.** 3, Jul-Sep de 2014, Revista brasileira de epidemiologia, Vol. 17, pp. 588-599.



322. *Correlates of hepatitis B among patients with mental illness in Brazil*. **Carmo, Ricardo Andrade, et al.** 4, Jul-Aug de 2014, *General hospital psychiatry*, Vol. 36, pp. 398-405.
323. *Dried blood spot testing for the antenatal screening of HTLV, HIV, syphilis, toxoplasmosis and hepatitis B and C: prevalence, accuracy and operational aspects*. **Boa-Sorte, N, et al.** 2014, *The Brazilian journal of infectious diseases*, Vol. 18, pp. 618-24.
324. **da Silva, Ilana Mírian Almeida Felipe.** Soroprevalência da infecção pelos vírus da hepatite B e D em dois municípios da região do Baixo Munim, Maranhão, Brasil. [Dissertação (Doutorado)]. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil : Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 2014. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/22/22133/tde-09012015-112522/publico/ILANAMIRIANALMEIDAFELIPEDASILVA.pdf>.
325. *Prevalence of hepatitis B and C virus infections among military personnel*. **Villar, Livia, et al.** 3, 2015, *The Brazilian journal of infectious diseases*, Vol. 19, pp. 285-290.
326. *Prevalence and risk factors associated with HIV infection, hepatitis and syphilis in a state prison of São Paulo*. **El Maerrawi, Ilham e Carvalho, Heráclito Barbosa.** 2, 2015, *International journal of STD & AIDS*, Vol. 26, pp. 120-7.
327. *Perfil soropidemiológico da hepatite B em localidades ribeirinhas do rio Madeira, em Porto Velho, Estado de Rondônia, Brasil*. **Barbosa e Silva, Adriane Cristine, et al.** 2, 2015, *Revista pan-amazônica de saúde*, Vol. 6, pp. 51-9. Disponível em: <http://arca.icict.fiocruz.br/bitstream/icict/12540/2/Perfil%20soropidemiol%C3%B3gico%20da%20hepatite%20B.pdf>.
328. *Clinical and epidemiological profile of female blood donors with serology for viral hepatitis B*. **Narciso-Schiavon, Janaína Luz, et al.** 5, Uberaba : s.n., Sep-Oct de 2015, *Revista da sociedade brasileira de medicina tropical*, Vol. 48.
329. **Pessoni, Grécia Carolina.** Rastreamento da infecção pelo vírus da hepatite B em indivíduos portadores de doenças onco-hematológicas em Goiás: subsídios para prevenção e controle. [Dissertação (Doutorado)]. Goiânia, Goiás, Brasil : Programa de Pós-graduação em Enfermagem da Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Goiás, 2015. Disponível em: <https://repositorio.bc.ufg.br/tede/bitstream/tede/4954/5/Tese%20-%20Gr%C3%A9cia%20Carolina%20Pessoni%20-%202015.pdf>.
330. **Hwang, Jessica P e Lok, Anna S F.** Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nature reviews gastroenterology & hepatology*. 19 de Novembro de 2014, Vol. 11, pp. 209-219.
331. **Gallant, Joel.** *Johns Hopkins HIV Guide 2012*. Burlington : Jones & Bartlett Learning, 2012.



332. *Marcadores sorológicos do vírus da hepatite B e anticorpo delta em homossexuais.* **Ferraz, M. L. G; Vilela, M. P; Silva, A. E; Paiva, Elias Rodrigues de.** 5, São Paulo : Rev Paul Med, Set-Out de 1985, Vol. 103, pp. 228-30.
333. *Unexpected low prevalence of delta antibodies in the east Amazon region and São Paulo: evidence for regional differences in the epidemiology of delta hepatitis virus within Brazil.* **Edna Strauss *, a, b, L.C.C. Gayotto a, b, L.C. da Silva a, b, V.A.F. Alves a, b, F. Carrilho a, b, D.A.F. Chamone a, b, E.F. da Silva a, b, G. Porta a, b, C. Granato a, b, Ch. Trepo a, b.** São Paulo : Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1987, Vol. 81. 73-74.
334. *Epidemiology of the hepatitis delta virus (HDV) in Brazil.* **da Fonseca JC, Simonetti JP.** 1987, Prog Clin Biol Res, Vol. 234, pp. 507-14.
335. *Prevalence of infection with hepatitis delta virus (HDV) among carriers of hepatitis B surface antigen in Amazonas State, Brazil.* **J. C. F. Fonseca*, S. R. R. Simonetti, H. G. Schatzmayr, M. J. Castejón, A. L. O. Cesário¹ and J. P. Simonetti.** 82, s.l. : Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine Hygiene, 1988, Vol. 3. 469-471.
336. **Soares, Manoel C. P; Menezes, Raimundo C; Martins, Sandro J; Bensabath, Gilberta.** Epidemiologia dos vírus das hepatites B, C e D na tribo indígena parakana, amazonia oriental brasileira. agosto de 1994, Vol. 2, 117, pp. 124-135.
337. *PREVALÊNCIA DOS MARCADORES SOROLÓGICOS DOS VÍRUS DA HEPATITE B E D EM CRIANÇAS DAS TRIBOS.* **Ramiro Anthero Azevedo, Antonio Eduardo Silva, Maria Lúcia Gomes.** 29, São Paulo, SP : s.n., setembro/outubro de 1996, Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Vol. 5.
338. *Prevalence and risk factors for HBV, HCV and HDV infections among injecting drug users from Rio de Janeiro, Brazil.* **Oliveira, M.L.A., Bastos, F.I., Telles, P.R., Yoshida, C.F.T., Schatzmayr, H.G., Paetzold, U., Pauli, G., Schreier, E.** 9, Rio de Janeiro : s.n., 1999, Brazilian Journal of Medical and Biological Research, Vol. 32. 1107-1114.
339. *Hepatite Delta no Estado de Mato Grosso:apresentação de cinco casos.* **Ribeiro, Luciano Corrêa e Souto, Francisco José Dutra.** 6, Dec de 2000, Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Vol. 33, pp. 599-602.
340. *Seroprevalence of Viral Hepatitis in Riverine Communities from the Western Region of the Brazilian Amazon Basin.* **V.S. de Paula; M.E. Arruda; C.L.Vitral, A.M.C. Gaspar.** 8, Rio de Janeiro, RJ : Mem Inst Oswaldo Cruz, 2001, Vol. 96.
341. *Detection of Hepatitis B Virus Antigens in Paraffin-embedded Liver Specimens from the Amazon Region, Brazil.* **Simonetti, SRR, Schatzmayr, HG, Barth, OM, Simonetti, JP.** 1, Rio de Janeiro : s.n., Jan de 2002, Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Vol. 97, pp. 105-107.



342. *Infecção pelo vírus das hepatites B e D entre grupos indígenas da Amazônia Brasileira: aspectos epidemiológicos.* **Braga, Wornei Silva Miranda.** suppl. 2, 2004, Rev. Soc. Bras. Med. Trop., Vol. 37.
343. *Prevalência dos marcadores sorológicos dos vírus das hepatites B e D na área indígena Apyterewa, do grupo Parakanã, Pará, Brasil.* **Heloisa Marceliano Nunes; Maria Rita de Cassia Costa Monteiro; Manoel do Carmo Pereira Soares .** 11, 2007, Caderno de Saúde Pública, Vol. 23, pp. 2756-2766.
344. **Stief, Alcione Cavalheiro Faro, et al.** Seroprevalence of hepatitis B virus infection and associated factors among prison inmates in State of Mato Grosso do Sul, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* set-out de 2010, Vol. 43, 5, pp. 512-15.
345. *Hepatitis Deltavirus genotype 8 infection in Northeast Brazil: Inheritance from.* **L.M.F. Barrosa, M.S. Gomes-Gouvêa,*, J.R.R. Pinho, M.V. Alvarado-Mora, A. Dos Santos, .** 2011, Virus Research, Vol. 160, pp. 333–339.
346. *Hepatitis delta in HIV/HBV co-infected patients in Brazil: is it important?* **Maria Cássia Mendes-Correa ; Michele S. Gomes-Gouve; Mônica V. Alvarado-Mora; Mariliza H. Da Silva , Carolina Lazari b, Norma C.S. Cavalcanti ; Flaviane K. Alonso; Cátia C. Carpinelli; David E. Uip; João R.R. Pinho.** abril de 2011, International Journal of Infectious Diseases.
347. *Clinic and laboratory analysis of patients with hepatitis delta in Amazon region, Brazil.* **Mariana Vasconcelos; Dhélio Batista Pereira; Raymundo Paraná R; Juan Miguel Villalobos-Salcedo.** 4, 2012, Journal of Medicine and Medical Science, Vol. 3, pp. 263-269.
348. *Molecular epidemiology of hepatitis B and hepatitis delta viruses circulating in the Western Amazon region, North Brazil.* **Myuki Alfaia Esashika Crispim¹, Nelson Abraham Fraiji, Sonia Cordeiro Campello, Nicolaus Albert Schriefer, Mariane Martins Araújo Stefani and Dagmar Kiesslich.** 94, 2014, BMC Infectious Diseases, Vol. 14, pp. 1-9.
349. **Tillman, H, Zachou, K e Dalekos, G.** Management of severe acute to fulminant hepatitis B: to treat or not to treat or when to treat? *Liver International.* 2012, Vol. 32, pp. 544-53.
350. *Performance evaluation of 70 hepatitis B virus (HBV) surface antigen (HBsAg) assays from around the world by a geographically diverse panel with an array of HBV genotypes and HBsAg subtypes.* **Scheiblaue, H, El-Nageh, M e Prince, A.** 3p2, April de 2010, Vox Sanguinis, Vol. 98, pp. 403-414.
351. **World Health Organization.** *Hepatitis B surface antigen assays: operational characteristics - Report 1.* 2001.
352. —. *Hepatitis B surface antigen assays: operational characteristics - Report 2.* 2004.
353. **Viagnò, M e Lampertico, P.** Antiviral drugs for HBV liver disease. *Expert Opinion on Biological Therapy.* 2011, Vol. 11, pp. 285-300.



354. **Grosheide, P e Van Damm, P.** Prevention and control of hepatitis B in the community. [A. do livro] J. et al. HALLAUER. *Communicable Disease Series, 1.* . 1996.
355. **weinbaum, C, et al.** Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Reomm Rep.* 2008, Vol. 57, pp. 1-20.
356. **BRASIL, Ministério da Saúde.** *Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais.* Brasília : s.n., 2015. p. 25. Vol. 01.
357. **Chou, R, et al.** Screening for hepatitis B virus infection in adolescents and adults: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med.* 2014, Vol. 161, pp. 31-45.
358. **Viana, S.** High prevalence of hepatitis B virus and hepatitis D virus in the Western Brazilian Amazon. *Am J. Trop. Med Hyg.* 73, 2005, Vol. 4, pp. 808-814.
359. **Lozano, R, Naghavi, M, Foreman, K e Lim, Shibuya K, Aboyans, B. et al.** Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 380, 2012, pp. 2095-2128.
360. *A genotype of hepatitis D virus that occurs in northern South America.* **Casey, John, et al.** 19, *Proc. Natl. Acad. Sci,* Vol. 90, pp. 9016-20.



23. ANEXO A. ESTUDOS DE PREVALÊNCIA DE HEPATITE B EM DIFERENTES POPULAÇÕES. BRASIL, 1992-2016

Ano	População, Local	Número	Marcadores para hepatite B (%)			Autores
			HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	
1992	População com idade maior que 1 ano da comunidade rural de Cássia dos Coqueiros-SP	1.951 indivíduos	0,1	1,69	7,74	Passos AD, et al. (168)
1992	Pacientes portadores de hanseníase da Colônia Santa Marta, Goiânia-GO	83 pacientes institucionalizados	8,8	50,3		Rosa H, et al. (169)
	Pacientes portadores de hanseníase do Centro de Saúde Juarez Barbosa, Goiânia-GO	171 pacientes ambulatoriais	4,8	16,9		
1992	Pacientes portadores de neoplasia maligna, Salvador-BA	40 indivíduos portadores de CHC	42,5	8,7	22,5	Cotrim H, et al. (170)
		40 indivíduos portadores de neoplasia maligna não hepática	7,5	29,7	5,0	
	Grupo controle, Salvador-BA	80 indivíduos previamente hígidos	2,5	21,8	6,3	
1992	Gestantes de primeira consulta em centros de saúde do Butantã, São Paulo-SP	477 gestantes	0,4	7,7	9,2	Sabino EC, et al. (171)
1993	Candidatos à doação de sangue, Campinas-SP (1985-1989)	29.833 indivíduos	1,52	-	-	Gonçalves Júnior FL, et al. (172)
1994	Profissionais de saúde de três instituições de saúde, Goiânia-GO	625 indivíduos	2,3	21,1		de Azevedo MS, et al. (173)
1994	Doadores de sangue, Florianópolis-SC	5.000 indivíduos	0,78	7,02	13,98	Vasconcelos HC, et al. (174)
1994	População de 9-20 anos de idade em situação de rua, Goiânia-GO	496 adolescentes e jovens adultos	2,0	5,4	13,5	Porto SO, et al. (175)
1995	Profissionais do sexo feminino, Estado de São Paulo	600 mulheres	-	-	39,0	Lurie P, et al. (176)
1995	População de sete comunidades urbanas, Santarém, Castanhal, Oriximiná, Óbidos, Alenquer, Bragança e Combu-PA	2.022 indivíduos	0,8	11,7	-	Santos AK, et al. (177)
	24 povos indígenas, Urubu-Kaapor(MA); Galibi, Palikur, Waiapi (AP); Wayana-Apalai, Tyriyo, Assurini do Kuatimemo, Assurini do Trocara, Arara do Laranja, Arara do Kurambe, Arawere, Parakana, Kararao, Aukre, Kubenkokre, Pukany, Kikretun, Kokraimoro, Munduruku (PA); Yanomami (RR), Yamamadi (AM); Cinta Larga, Surui, Karitiana (RO)	2.222 indivíduos	2,9	15,8	-	
1995	População de comunidade rural, Barcelos-AM	21 famílias	1,63	12,8	21,4	Arboleda M, et al. (178)
	População de comunidade urbana, Barcelos-AM	142 famílias				
1996	Pessoas que usam drogas injetáveis, Santos-SP	220 indivíduos		75,0		De Carvalho HB, et al. (179)
1996	População de comunidades rurais, Cotriguaçu e Juruena-MT	110 indivíduos	8,0	-	-	Souto FJD, et al. (180)
1996	População de 4 povos indígenas: Gavião, Suruí, Zoró (MT, RO); Xavante (MT)	433 indivíduos	2,8	27,6	77,7	Coimbra Júnior CE, et al. (181)
1996	Gestantes e parturientes, Goiânia-GO	1.459 gestantes/parturientes	0,5	0,7	0,5	Cardoso D das D, et al. (182)
1997	População com idade superior a 9 anos, Nossa Senhora do Livramento-MS	740 indivíduos	1,2	-	22,8	Souto FJ, et al. (183)
	População com idade superior a 9 anos, Terra Nova do Norte	783 indivíduos	3,9	-	54,7	
1997	Gestantes, Ribeirão Preto-SP	7.992 gestantes	0,95	-	-	Duarte G, et al. (184)
1998	Pacientes de 10 unidades de diálise, Goiânia-GO	282 indivíduos	12,0	35,8	54,2	Teles SA, et al. (185)
1998	População geral, São Paulo-SP	1.059	1,04	-	5,9	Focaccia R, et al. (186)
1998	População geral de área endêmica para esquistossomose, Queixadinha-MG (1994-1997)	693 indivíduos	9,4	-	-	Serufo JC, et al. (187; 188)
	População geral de área controle, Capão-MG (1994-1997)	535 indivíduos	1,4	-	-	
1999	Gestantes e parturientes da maternidade Odete Valadares, Belo Horizonte-MG (1994-1995)	1.959 gestantes/parturientes	0,56	-	-	Andrade CA, et al. (189)
1999	Pacientes do sexo feminino atendidas em uma	410 mulheres	5,4	-	-	Miranda AE, et al. (190)



	clínica de DST, Vitória-ES					
2000	Adolescentes matriculados no ensino médio, Rio Branco-Acre	2.684 adolescentes	-	-	58,4	Do Nascimento LC, et al. (191)
2000	População de 1-40 anos de idade, Região Norte	613 indivíduos	-	-	21,4	Clemens SA, et al. (192)
	População de 1-40 anos de idade, Região Nordeste	489 indivíduos	-	-	1,2	
	População de 1-40 anos de idade, Região Sudeste	2.090 indivíduos	-	-	5,5	
	População de 1-40 anos de idade, Região Sul	461 indivíduos	-	-	7,6	
2000	População atendida em 5 unidades distritais de saúde, Ribeirão Preto-SP	632 indivíduos			13,9	Miranda LV, et al. (193)
2000	Candidatos à doadores de sangue, Brasília-DF	-			0,27	Ribeiro J, et al. (194)
	Pacientes de unidade de emergência clínica do Hospital de Base, Brasília-DF	549 indivíduos			4,9	
	Pacientes de unidade de trauma do Hospital de Base, Brasília-DF	277 indivíduos			2,5	
2000	Candidatos à doação de sangue, Florianópolis-SC	2.583 indivíduos	0,7	-	9,2	Treitinger A, et al. (195)
	Pessoas vivendo com HIV/AIDS, Florianópolis-SC	95 indivíduos	18,9	-	66,3	
2000	Mulheres privadas de liberdade em penitenciária estadual, Vila Velha-ES	121 mulheres	7,4	-	-	Miranda AE, et al. (196)
2000	Gestantes atendidas pelo ambulatório de obstetrícia do Hospital Universitário Regional Norte do Paraná, Londrina-PR	1.515 gestantes	0,8	-	-	Reiche EM, et al (197).
2001	Pacientes da clínica de IST da Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro-RJ	440 indivíduos	3,4	8,5	13,0	Oliveira LH, et al. (198)
2001	População de Garimpo Satélite exposta à malária, Apiacas-MT	520 indivíduos	7,1	-	82,9	Souto FJ, et al. (199)
2001	Gestantes em acompanhamento de pré-natal, Vitória-ES	1.608 gestantes	1,1	-	-	Miranda AE, et al. (200)
2001	População de sete povos indígenas: Apurinã, Kanamari, Deni, Jamamadi, Kulina, Mura-Pirahã e Paumari, Estado do Amazonas	688 indivíduos	9,7	-	54,4	Braga WS, et al. (201)
2001	População ribeirinha de 3-73 anos de idade dos rios Purus e Acre, Região Norte	349 indivíduos	5,2	-	66,2	De Paula VS, et al. (202)
2001	Profissionais de saúde de unidades de hemodiálise, Goiânia-GO	152 indivíduos	0,7	49,3	24,3	Rodriguez Lopes CL, et al. (203)
2001	População geral, Estado do Espírito Santo (1995-1996)	-	2,18	28,15	-	Pereira AM, et al. (204)
	População geral de famílias com renda superior à 3 salários mínimos, Estado do Espírito Santo (1995-1996)	-	1,81	27,82	-	
	População geral de famílias com renda até 3 salários mínimos, Estado do Espírito Santos (1995-1996)	-	2,3	27,5	-	
2001	População com idade igual ou superior a 2 anos, Nova Mutum-MT	754 indivíduos	2,51	-	30,76	Souto FJ, et al. (205)
2002	Gestantes e parturientes, Rio de Janeiro-RJ	874 gestantes/parturientes	0,5	-	7,2	Lewis-Ximenez LL, et al. (206)
	Recém-nascidos, Rio de Janeiro-RJ	446 amostras de sangue de cordão umbilical	0,0	-	5,7	
2002	População usuária do SUS, Macaé-RJ	548 indivíduos	-	-	19,52	Gaze R, et al. (207)
	População usuária de serviços privados de saúde, Macaé-RJ	546 indivíduos	-	-	10,98	
2002	Povos indígenas das reservas de Buriti, Córrego do Meio e Água Azul, Sidrolândia e Dois Irmãos do Buriti-MS	312 indivíduos	0,0	13,6	2,2	Aguiar JI, et al. (208)
2002	Pacientes usuários do SUS, Goiânia-GO	1.396 pacientes com suspeita clínica de hepatite	14,5	-	36,2	Silva C de O, et al. (209)
2003	Médicos anestesiológicos, Goiânia-GO	90 indivíduos	8,9	72,2	10,0	Carneiro AF, et al. (210)
2003	População afrodescendente de 1-79 anos de idade de Furnas dos Dionísios, Jaraguari-MS (1999-2000)	260 indivíduos	9,2	29,3	42,7	Motta-Castro AR, et al. (211)
2003	Candidatos à doação de sangue, Blumenau, Jaraguá do Sul, Joinville e Florianópolis-SC (1999)	91.358 amostras de sangue	0,98	-	8,83	Rosini N, et al. (212)
	Candidatos à doação de sangue, Blumenau, Jaraguá do Sul, Joinville e Florianópolis-SC (2000)	84.376 amostras de sangue	0,84	-	7,09	
	Candidatos à doação de sangue, Blumenau, Jaraguá do Sul, Joinville e Florianópolis-SC (2001)	88.241 amostras de sangue	0,64	-	5,35	



2003	Parturientes internadas no Instituto Materno-Infantil, Recife-PE	1.584 parturientes	0,6	-	-	Arraes LC, et al. (213)
2003	Gestantes de 12-47 anos de idade atendidas pelo Programa de Pré-Natal, Estado do Amazonas	1.460 gestantes	3,15	39,31	40,27	Kiesslich D, et al. (214)
2003	População ribeirinha das comunidades de Panacuera, Igarapé-Miri-TO	26 indivíduos	-	3,84	3,84	Gadelha MA. (215)
	População ribeirinha das comunidades de Pindobal Grande, Igarapé-Miri-TO	32 indivíduos	-	6,25	12,5	
2004	Crianças de 3-9 anos de idade matriculadas em escolas públicas, Peixoto de Azevedo-MT	487 crianças	1,2	-	-	Assis SB, et al. (216)
2004	Pacientes portadores de doença mental sem dependência química, Goiânia e Anápolis-GO	337 pacientes institucionalizados	2,1	17,3	20,1	De Souza MM, et al. (217)
	Pacientes portadores de doença mental e dependência química, Goiânia e Anápolis-GO	71 pacientes institucionalizados	0,0	14,1	16,9	
	Pacientes portadores de Síndrome de Down, Goiânia e Anápolis-GO	25 pacientes não institucionalizados	0,0	8,0	8,0	
2004	Gestantes em acompanhamento de pré-natal no SUS, Estado do Mato Grosso do Sul	8.477 gestantes	0,26	-	-	De Souza NC, et al. (218)
2004	Familiares de pacientes de descendência asiática e portadores de hepatite B crônica, São Paulo-SP	313 indivíduos	28,4	26,2	59,3	Ono-Nita SK, et al. (219)
	Familiares de pacientes de descendência europeia e portadores de hepatite B crônica, São Paulo-SP	211 indivíduos	9,9	25,8	36,8	
2004	População de 2-79 anos de idade em centros de imunização, Rio Branco-AC	390 indivíduos	3,33	48,1	36,98	Tavares-Neto J, et al. (220)
2004	População com idade superior a 2 anos, Cotriguaçu-MT	853 indivíduos	2,11	-	39,27	Souto FJ, et al. (221)
2004	População geral, Lábrea-AM	605 indivíduos	3,3	-	-	Braga WS, et al. (222)
2005	Profissionais de laboratório de 26-35 anos, Goiânia-GO	648 indivíduos	0,7	-	23,4	Silva PA, et al. (223)
2005	População da comunidade urbana, Lábrea-AM	605 indivíduos	3,3	-	49,9	Braga WS, et al. (224)
2005	População de Assis Brasil, Sena Madureira, Manoel Urbano, Santa Rosa, Feijó, Tarauacá, Jordão, Cruzeiro do Sul, Rodrigues Alves, Mâncio Lima, Porto Walter e Marechal Thaumaturgo-AC	2.656 indivíduos	3,3	-	45,3-89,7	Viana S, et al. (225)
2005	Pacientes com múltiplas transfusões de hemoderivados, Campinas-SP	353 indivíduos		1,7		De Paula EV, et al. (226)
2005	População de 5 a 81 anos, Monte Negro-RO	267 indivíduos	4,86	65,15	61,79	El Khouri M, et al. (227)
2005	Gestantes atendidas pelo Programa de Pré-Natal da SMS, Ribeirão Preto-SP	5.191 gestantes	0,5	-	-	Perim E, et al. (228)
2005	População remanescente de quilombos de 12 comunidades: Quintinos (Pedro Gomes-MS), Malaquias (Camapuã-MS), Orolândia (Rio Negro-MS), Furnas da Boa Sorte (Corguinho-MS), Furnas dos Baianos (Aquidauana-MS), Furnas dos Dionísios (Jaraguari-MS), Jerônimos (Terenos-MS), Morro do Limão e São Benedito (Campo Grande-MS), São Miguel (Maracaju-MS), São Miguel (Nioaque-MS) e Amarelinho (Sidrolândia-MS)	1058 indivíduos	2,17	24,38	17,67	Motta-Castro Ana, et al. (229)
2005	Candidatos à doação de sangue do Hemocentro, Ribeirão Preto	25.891 indivíduos	0,63	-	8,69	Valente VB, et al. (230)
2006	Adolescentes matriculados em escolas públicas, Goiânia-GO	664 adolescentes	0,6	51,9	5,3	Oliveira MD, et al. (231)
2006	Dentistas, Campo Grande-MS	474 indivíduos	0,6	74,5	10,8	Batista SM, et al. (232)
2006	População de comunidade rural, Ipacaetá-BA	1.476 indivíduos	2,6	-	-	Almeida D, et al. (233)
2006	Pacientes de 15 unidades de diálise, Estado de Goiás	1.095 indivíduos	29,8	-	19,6-41,0	Ferreira RC, et al. (234)
2006	Gestantes de 12-44 anos de idade, Cascavel, Curitiba, Foz do Iguaçu, Francisco Beltrão, Londrina, Maringá e Paranaguá-PR	3.188 gestantes	1,7	20,4	18,4	Bertonlini DA, et al. (235)
2006	Candidatos à doação de sangue, Rio de Janeiro-RJ (1998)	13.363 indivíduos	0,36	-	6,12	Andrade AF, et al. (236)
	Candidatos à doação de sangue, Rio de Janeiro-RJ (1999)	17.103 indivíduos	0,32	-	4,72	
	Candidatos à doação de sangue, Rio de Janeiro-RJ	18.214 indivíduos	0,4	-	3,91	



	(2000)					
	Candidatos à doação de sangue, Rio de Janeiro-RJ (2001)	19.256 indivíduos	0,29	-	3,52	
	Candidatos à doação de sangue, Rio de Janeiro-RJ (2002)	17.374 indivíduos	0,22	-	3,29	
	Candidatos à doação de sangue, Rio de Janeiro-RJ (2003)	15.821 indivíduos	0,26	-	3,03	
	Candidatos à doação de sangue, Rio de Janeiro-RJ (2004)	17.059 indivíduos	0,14	-	2,61	
	Candidatos à doação de sangue, Rio de Janeiro-RJ (2005)	10.307 indivíduos	0,14	-	2,05	
2006	Pessoas vivendo com HIV/AIDS, Manaus-AM	704 indivíduos	6,4	-	-	Braga WS, et al. (237)
2006	Povo indígena Kaingang da reserva Mangueirinha (PR)	214 indivíduos	0,0	71,02	15,42	Ferreira A, et al. (238)
2006	Cirurgiões-dentistas de 24-29 anos de idade, Belém-PA	97 indivíduos	-	-	6,18	Da Costa AC. (239)
2007	Gestantes em acompanhamento de pré-natal, Estado de Mato Grosso do Sul	35.512 gestantes	0,3	-	-	Figueiró-Filho EA, et al. (240)
2007	Pessoas vivendo com HIV/AIDS atendidos no Centro de Referência em DST/AIDS, Vitória-ES	851 indivíduos	3,8	-	-	Zago AM, et al. (241)
2007	Catadores de matérias reutilizáveis ou recicláveis, Santos-SP	315 indivíduos		8,9		Rozman MA, et al. (242)
2007	População de 1-77 anos de idade da aldeia Apyterewa do povo Parakanã, Belém-PA	167 indivíduos	5,38	82,63	55,7	Nunes HM, et al. (243)
	População de 1-77 anos de idade da aldeia Xingu do povo Parakanã, Belém-PA	91 indivíduos	1,09	89,01	49,5	
2007	Pessoas vivendo com HIV e que usam drogas injetáveis, São Paulo-SP	205 indivíduos	27,3	-	53,2	Marchesini AM, et al. (244)
2007	Pessoas do sexo feminino que usam drogas (crack), Salvador-BA	125 mulheres	0,8	-	-	Nunes CL, et al. (26)
2007	Profissionais de saúde do Hospital de Base, São José do Rio Preto-SP (1994-1999)	1.433 indivíduos		1,74		Ciorlia LA, et al. (245; 246)
	Funcionários da área administrativa do Hospital de Base, São José do Rio Preto-SP (1994-1999)	872 indivíduos		0,45		
	Candidatos à doação de sangue do banco de sangue da Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto (Funfarme), São José do Rio Preto-SP (1999)	2.583 indivíduos		0,23		
2007	Pessoas em situação de rua que utilizavam albergues noturnos, São Paulo-SP (2002-2003)	330 indivíduos	0,33	-	30,6	Brito VO, et al. (25)
2008	Candidatos à doação de sangue com exames anti-HBc reagente/HBsAg não reagente, Porto Alegre-RS	244 indivíduos	-	85,7	-	Kupski C, et al. (247)
2008	Caminhoneiros na BR-153, Goiânia-GO	641 indivíduos	2,49	15,44	18,25	Matos MA, et al. (248)
2008	Candidatos à doação de órgãos e tecidos, Florianópolis-SC	233 indivíduos	1,29	27,47	27,04	Do Amaral RP, et al. (249)
2008	Pacientes encaminhados ao Laboratório Central para diagnóstico de hepatites B e C, Belém-PA	11.282 registros	3,6	-	37,7	Aquino JA, et al. (250)
2008	Candidatos à doação de sangue, São Paulo-SP	632 indivíduos	0,17	-	5,06	Nascimento MC, et al. (251)
	Candidatos à doação de sangue, Salvador-BA	789 indivíduos	0,27	-	3,93	
	Candidatos à doação de sangue, Manaus-AM	920 indivíduos	0,11	-	4,13	
2008	Dentistas, Goiânia-GO	680 indivíduos	0,0	-	6,02	De Paiva EM, et al. (252)
2008	População do sexo feminino de 18-29 anos de idade, Vitória-ES	1.029 mulheres	0,87	-	4,17	Miranda AE, et al. (253)
2008	Gestantes atendidas pelo Programa Estadual de Proteção às Gestantes, Estado do Mato Grosso do Sul (2004-2007)	153.857 gestantes	1,98	-	-	Botelho CA. (254)
2008	Pessoas privadas de liberdade do sexo masculino da Penitenciária de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto-SP	333 indivíduos	3,6	15,31	19,52	Coêlho HC. (255)
2009	Gestantes atendidas pelo SUS, Passo Fundo-RS	2.179 gestantes	0,64	-	-	Liell AP, et al. (256)
	Gestantes atendidas em serviços privados de saúde, Passo Fundo-RS	1.394 gestantes	0,78	-	-	
2009	População afrodescendente da comunidade	878 indivíduos	1,82	65,71	35,4	Matos MA, et al. (257)



	Kalunga, Cavalcante, Monte Alegre e Teresina de Goiás-GO					
2009	Gestantes e parturientes, Serra e Vitória-ES	534 gestantes/parturientes	1,2	-	-	De Lima LH, et al. (258)
2009	Homens que fazem sexo com outros homens com exame anti-HIV não reagente, Rio de Janeiro-RJ	403 homens	-	-	33,3	Rodrigues J, et al. (259)
2009	Pessoas que usam drogas não injetáveis com idade igual ou superior em 18 anos atendidas em 34 centros de tratamento, Campo Grande-MS, Cuiabá-MT, Goiânia, GO	852 indivíduos	1,08	16,9	13,84	Ferreira R, et al. (260)
2009	Pacientes adultos portadores de doença mental em tratamento em 26 instituições pública, Brasil	2.238 indivíduos	1,6	-	14,7	Guimarães MD, et al. (261)
2009	População ribeirinha de 4 comunidades: Serra do Amolar/São Lourenço, Paraguai Mirim, Porto da Manga, Passo do Lontra, Estado do Mato Grosso do Sul	321 indivíduos	1,56	64,48	36,45	Bigaton G. (262)
2009	Candidatos à doação de sangue, Estado do Maranhão	183.404 indivíduos	0,24	-	6,14	Viana GM. (263)
	População de 10-19 anos de idade de capitais, Brasil	-	0,055	-	1,1	
	População de 20-69 anos de idade de capitais, Brasil	-	0,6	-	11,6	
	População de 10-69 anos de idade de capitais, Brasil	19.634 indivíduos	0,37	-	7,4	
	População de 10-19 anos de idade de capitais, Região Norte	-	0,0	-	0,94	
	População de 20-69 anos de idade de capitais, Região Norte	-	0,92	-	14,7	
	População de 10-69 anos de idade de capitais, Região Norte	2.306 indivíduos	0,63	-	10,9	
	População de 10-19 anos de idade de capitais, Região Nordeste	-	0,11	-	2,12	
	População de 20-69 anos de idade de capitais, Região Nordeste	-	0,53	-	11,7	
	População de 10-69 anos de idade de capitais, Região Nordeste	3.650 indivíduos	0,42	-	9,13	
	População de 10-19 anos de idade de capitais, Região Centro-Oeste	-	0,17	-	1,28	
2010	População de 20-69 anos de idade de capitais, Região Centro-Oeste	-	0,76	-	12,7	Pereira LM, et al. (264)
	População de 10-69 anos de idade de capitais, Região Centro-Oeste	3.653 Indivíduos	0,31	-	4,3	Universidade de Pernambuco. (12)
	População de 10-19 anos de idade do Distrito Federal	-	0,21	-	1,24	
	População de 20-69 anos de idade do Distrito Federal	-	0,42	-	8,43	
	População de 10-69 anos de idade do Distrito Federal	1.966 indivíduos	0,26	-	3,07	
	População de 10-19 anos de idade de capitais, Região Sudeste	-	0,0	-	0,61	
	População de 20-69 anos de idade de capitais, Região Sudeste	-	0,4	-	7,9	
	População de 10-69 anos de idade de capitais, Região Sudeste	3.689 Indivíduos	0,31	-	6,33	
	População de 10-19 anos de idade de capitais, Região Sul	-	0,17	-	1,58	
	População de 20-69 anos de idade de capitais, Região Sul	-	0,55	-	11,3	
	População de 10-69 anos de idade de capitais, Região Sul	4.189 indivíduos	0,48	-	9,58	
2010	População de 10-16 anos de idade, Florianópolis-SC	384 crianças e adolescentes	0,0	-	0,52	Voigt AR, et al. (265)
2010	Gestantes de 13-43 anos em triagem de pré-natal na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMTAM), Manaus-AM	674 gestantes	0,74	-	-	Machado Filho AC, et al. (266)



2010	Gestantes atendidas pelo Hospital de Base, São José do Rio Preto-SP	574 gestantes	1,8	-	-	Gonçalves MA, et al. (267)
2010	Manicures e pedicures, São Paulo-SP	100 indivíduos	8,0	-	-	De Oliveira AC, et al. (268)
2010	População da Comunidade Café Torrado, Juriti-PR	232 indivíduos	0,0	38,36	2,15	Nunes HM, et al. (269)
2010	Pessoas privadas de liberdade do sexo feminino do complexo prisional da Regional Metropolitana de Goiás	148 mulheres	0,01	24,32	18,24	Pessoni GC. (270)
2011	População de 10-15 anos de idade, Florianópolis-SC	393 crianças e adolescentes	0,76	-	1,02	Do Livramento AD, et al. (271)
2011	Candidatos à doação de sangue, Aporé, Caiapônia, Chapadão do Céu, Doverlândia, Jataí, Mineiros, Perolândia, Portelândia, Santa Rita do Araguaia, Serranópolis-GO	984 indivíduos	0,3	4,47	6,91	Dos Anjos, GR, et al. (272)
2011	Crianças de 10-16 anos de idade matriculadas em ensino fundamental, Chapecó-SC	418 crianças e adolescentes	0,2	48,6	1,4	Scaraveli NG, et al. (273)
2011	População ribeirinha da Ilha Pacuí, Cametá-PA	181 indivíduos	0,0	19,3	1,1	De Oliveira CS, et al. (274)
2011	Jovens adultos do sexo masculino conscritos da Força Aérea Brasileira (FAB), Florianópolis-SC	371 homens	-	41,0	-	Passos AM, et al. (275; 276)
2011	Profissionais do sexo do sexo feminino, Botucatu-SP	102 mulheres	0,0	-	-	Pogetto MR, et al. (27)
2011	Crianças de 10-15 anos de idade matriculadas em ensino fundamental e médio, Itajaí-SC (2008)	353 crianças e adolescentes	0,6	83,56	1,1	Tonial CG, et al. (277)
2011	Pacientes portadores de hanseníase, Várzea Grande-MT	191 pacientes ambulatoriais	1,0	92,5	27,7	Ramos JM, et al. (278)
2011	Caminhoneiros na fronteira brasileira, Foz do Iguaçu-PR	1.945 indivíduos	2,4	-	32,3	Pinho AA, et al. (279)
2011	Crianças, adolescentes e jovens adultos de 12 a 20 anos de idade matriculados em escolas públicas, Barra dos Garças-MT	576 crianças, adolescentes e jovens adultos	0,69	60,0	5,03	Melo LV, et al. (280)
2011	Profissionais de enfermagem de urgência e emergência de cinco hospitais da Fundação Municipal de Saúde (FMS), Teresina-PI	309 indivíduos	0,0	69,25	9,38	Costa e Silva N. (281)
2011	Pacientes portadores de tuberculose pulmonar e extrapulmonar atendidos nos ambulatórios de pneumologia e de infectologia ou internados no Hospital de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad (HDT-HAA)	402 indivíduos	3,23	31,09	22,39	Aires RS. (282)
2011	Profissionais do sexo do sexo feminino, Campo Grande-MS	402 mulheres	0,25	36,07	8,96	Mousquer GJ. (283)
2011	Pessoas vivendo com HIV/AIDS, Goiânia-GO	505 indivíduos	1,78	18,21	25,4	Lemes PS. (284)
2011	População atendida no Centro de Testagem e Aconselhamento (CTA), Marília-SP	1.604 indivíduos		6,5		Biffe CR. (285)
2011	Parturientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto-SP	5.844 parturientes	0,97	-	3,61	Oliveira PR. (286)
2011	Adolescentes do sexo feminino, Salvador-BA (2008-2010)	100 adolescentes	0,0	-	-	Cunha MS. (287)
2011	Candidatos à doação de sangue, Estado de Santa Catarina	82.361 indivíduos	0,2	-	3,0	Saraiva SS. (288)
2011	Pacientes portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) do ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Recife-PE	169 indivíduos	-	-	10,05	Melo JH. (289)
2011	Pessoas que vivem com HIV/AIDS que buscaram o Laboratório Central (LACEN), Estado do Piauí	805 indivíduos	2,5	-	29,3	Aragão AL. (290)
2011	Pessoas vivendo com HIV/AIDS atendidas no Centro de Testagem e Aconselhamento, São José do Rio Preto-SP	144 indivíduos	3,47	-	27,2	Neves AC. (291)
2011	Profissionais de enfermagem do setor de hemodiálise, Rio de Janeiro-RJ	92 indivíduos	0,0	-	-	Maia EL. (292)
2012	População de comunidades rurais de Lábrea-AM	1.510 indivíduos	6,2	-	52,1	Braga WS, et al. (293)
2012	Gestantes, Itajaí-SC (2002-2007)	14.787 gestantes	0,41	-	0,46	Kupek E, et al. (294)
2012	Bombeiros, Campo Grande-MS	308 indivíduos	1	-	6,49	Contrera-Moreno L, et



						al. (295)
2012	Trabalhadores do Instituto Evandro Chagas da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (IEC/SVS/MS), Ananindeua e Belém-PA	528 indivíduos	0,37	36,74	10,41	De Oliveira CM, et al. (296)
2012	Alunos de cursos da área da saúde e profissionais de saúde da Universidade Federal da Bahia, Salvador-BA	766 indivíduos	1,7	-	-	Carvalho P, et al. (297)
2012	População ribeirinha residente nas ilhas das Reserva de Desenvolvimento Sustentável (RDS) Alcobaça e Tucuruí-Ararão da Área de Proteção Ambiental (APA) Lago de Tucuruí, Novo Repartimento e Tucuruí-PA	668 indivíduos	1,94	41,91	27,84	De Almeida MK, et al. (298)
2012	Gestantes em acompanhamento de pré-natal no SUS, São Luís-MA	541 gestantes	0,92	5,73	0,73	Souza MT, et al. (299)
2012	Crianças e adolescentes matriculadas em creches e escolas de ensino infantil e fundamental da rede municipal, Santos-SP	4.680 crianças e adolescentes	0,02	-	0,1	Ciaccia MC. (300)
2012	Cirurgiões-dentistas, Belém-PA	97 indivíduos	1,03	54,61	5,16	Costa AC. (301)
2012	População ribeirinha das comunidades de Cachoeira de Teotônio e Vila Amazonas, Porto Velho-RO	660 indivíduos	1,81	-	31,67	Silva AC. (302)
2012	Cadáveres necropsiados no Serviço de Necropsias do Departamento de Medicina Legal, Vitória-ES	338 amostras de soro	0,77	-	-	Jarske RD. (303)
2012	Pacientes portadores de esquistossomose no Bairro Santa Maria, Aracaju-SE	170 indivíduos	0,59	18,82	9,41	Santos MB. (304)
2012	Adolescentes do sexo feminino vítimas de crimes sexuais com penetração vaginal e/ou anal desprotegida atendidas no Núcleo de Violência Sexual e Aborto Legal do Hospital Pérola Byington, São Paulo-SP (1994-2000)	135 adolescentes	2,4	-	-	Ferreira JD. (305)
	Mulheres vítimas de crimes sexuais com penetração vaginal e/ou anal desprotegida atendidas no Núcleo de Violência Sexual e Aborto Legal do Hospital Pérola Byington, São Paulo-SP (1994-2000)	154 mulheres				
2012	Candidatos à doação de sangue na Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA)	-	0,04	-	1,2	Pantoja JP. (306)
2013	População assistida pelo Programa Saúde da Família, Salvador-BA	780 indivíduos	1,3	-	-	Matos SB, et al. (307)
2013	Candidatos à doação de sangue, Belo Horizonte-MG	69.935 amostras de sangue	0,27	-	-	Almeida-Neto C, et al. (308)
	Candidatos à doação de sangue, Recife-PE	99.789 amostras de sangue	0,42	-	-	
	Candidatos à doação de sangue, São Paulo-SP	137.630 amostras de sangue	0,21	-	-	
2013	Pessoas que usam drogas injetáveis atendidas em 34 centros de tratamento, Campo Grande-MS, Cuiabá-MT, Goiânia-GO	150 indivíduos	0,66	3,33	4,0	De Matos MA, et al. (309; 310)
2013	Gestantes em acompanhamento de pré-natal no SUS, Maringá-PR	1.534 gestantes	0,5	-	-	Ferezin RI, et al. (311)
2013	Candidatos à doação de sangue do banco de sangue do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC), Florianópolis-SC (2009-2010)	3.180 indivíduos	0,006	-	0,19	Maccarini J de L, et al. (312)
2013	População com idade igual ou superior a 60 anos atendidos pelo Programa Saúde da Família, Tubarão-SC (2010-2011)	820 indivíduos	0,6	-	15,12	De Paula Machado, et al. (313)
2013	Catadores de matérias reutilizáveis ou recicláveis, Goiânia-GO	431 indivíduos	12,8	-	-	Marinho TA, et al. (314; 315)
2013	Candidatos à doação de sangue, Maringá-PR	8.337 doações de sangue	-	-	46,4	Borelli SD, et al. (316)
	Sangue descartado, Maringá-PR	278 doações de sangue descartadas	-	-	66,7	
2013	População atendida em serviços de saúde do SUS, Caxias do Sul-RS	31.749 amostras de sangue individuais	1,63	-	-	Menegol D, et al. (317)
2013	Candidatos à doação de sangue de 18-65 anos de	8.840 indivíduos	0,19	-	3,04	Lindenberg A de S, et al.



	idade, Campo Grande-MS (2010)					(318)
2014	Gestantes de 13-40 anos de idade atendidas em maternidade pública, Catalão-GO (2005-2009)	1.643 gestantes 1.303 gestantes	0,6 -	- -	- 0,08	Fernandes CN, et al. (319)
2014	Crianças e adolescentes matriculadas em creches e escolas de ensino fundamental, Rio de Janeiro-RJ (1999-2012)	1.217 crianças e adolescentes	1,73	25,3	3,94	Villar LM, et al. (320)
2014	Crianças e adolescentes matriculadas em creches e escolas municipais, Santos-SP (2007)	4.680 crianças e adolescentes	0,12	99,76	0,02	Ciaccia MC, et al. (321)
2014	Pacientes portadores de doença mental com idade igual ou superior a 18 anos em tratamento em hospitais ou Centros de Atenção Psicossocial (CAPS), Brasil	2.206 indivíduos	2,03	-	17,13	Carmo RA, et al. (322)
2014	Gestantes de 14-42 anos em acompanhamento de pré-natal em 16 Unidades Básicas de Saúde (UBS), Salvador-BA	692 gestantes	0,29	-	-	Boa-Sorte N, et al. (323)
2014	População geral, Axixá e Morros-MA	1.249 indivíduos	1,68	52,2	40,99	Da Silva IM. (324)
2015	Militares do sexo masculino de 18-25 anos de idade, Rio de Janeiro-RJ	433 homens	0,0	57,04	4,15	Villar LM, et al. (325)
2015	Pessoas privadas de liberdade em penitenciária estadual, São Vicente-SP	680 indivíduos		21,0		Carvalho HB, et al. (326)
2015	População ribeirinha do rio Madeira, Porto Velho-RO	660 indivíduos	1,81	-	32,12	Barbosa e Silva AC, et al. (327)
2015	Candidatas à doação de sangue com exames anti-HBc e/ou HBsAg reagentes encaminhadas ao Ambulatório de Hepatites do Hospital São Paulo, São Paulo-SP (1997-2006)	1.273 mulheres	17,2	-	82,79	Narciso-Schiavon JL, et al. (328)
2015	Pacientes portadores de doenças onco-hematológicas em duas instituições de referência, Goiânia-GO	346 pacientes portadores de doenças onco-hematológicas	1,15	18,2	14,74	Pessoni GC. (329)



24.ANEXO B: ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO PARA REATIVAÇÃO DO HBV

Nível do risco	HBsAg(+)	HBsAg(-) e anti-HBc(+)	Terapia antiviral
Alto	Quimioterapia; anti-CD20 e/ou anti-CD52; imunossupressores para transplante (células-tronco, órgão sólido); esteroides em combinação com outros imunossupressores.	Quimioterapias para malignidade hematológica; anti-CD20 e/ou anti-CD52.	Profilaxia
Moderado	Anti-TNF; manutenção isolada de esteroides em baixas doses; outras terapias imunossupressoras sem esteroides.	Quimioterapia para tumores sólidos; imunossupressores para transplante (células-tronco, órgão sólido); esteroides em combinação com outros imunossupressores.	Profilaxia ou preemptiva
Baixo	Esteroides isolados por poucos dias.	Anti-TNF; manutenção isolada de esteroides em baixas doses; outras terapias imunossupressoras sem esteroides.	Nenhuma profilaxia

Modificado com autorização de Jessica P. Hwang e Anna S. Lok (330)



25.ANEXO C: AJUSTE DA DOSE PARA PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL

Clearance de Creatinina	30-49 ml/min	10-29 ml/min	<10 ml/min
Tenofovir	300 mg a cada 48 horas	300 mg a cada 72 horas	300 mg 1x semana*
Entecavir	0,5 mg a cada 48 horas	0,5 mg a cada 72 horas	0,5 mg 1x semana

(*) Somente em pacientes em hemodiálise, com período máximo de 12 horas de diálise por semana. Não há dados referentes à diálise peritoneal ou à hemofiltração, sendo aconselhada a substituição do medicamento ou a redução da dose nesses casos. (331)



26. ANEXO D. ESTUDOS DE PREVALÊNCIA DE HEPATITES B E DELTA EM DIFERENTES POPULAÇÕES, 1985-2016

Ano	População, Local	Número	Marcadores para hepatite B (%)					Marcadores para hepatite Delta (%)		Autores	
			HBSAg	Anti HBc IgM	Anti HBc Total	HBeAg	Anti-HBe	Anti HBs	Anti HDV		HDVAg
1985	Homens de 20-44 anos não vacinados para hepatite B que fazem sexo com outros homens, São Paulo-SP	26 indivíduos	23,0	0,0	69,2	16,7 (1/6)	16,7 (1/6)	57,7	0,0	–	(332)
	Grupo controle de candidatos à doação de sangue e estudantes de medicina de 17-35 anos de idade, São Paulo-SP	500 indivíduos	1,0	0,0	15,0 (15/100)	0,0	0,0	24,7 (24/97)	0,0	–	
1987	Pacientes portadores de hepatite B aguda ou crônica com ou sem sintomas nas comunidades de Boca do Caeté, Boca do Macanã, Maracaju, Praia dos Paus, Boca do Acre e Sena Madureira-AC	99 indivíduos	6,9	–	–	–	–	–	24,2	–	Bensabath G et. al (56)
	Amostras de sangue e fígado de pacientes portadores de hepatite fulminante nas comunidades de Boca do Caeté, Boca do Macanã, Maracaju, Praia dos Paus, Boca do Acre e Sena Madureira-AC	27 indivíduos com HBsAg reagente	61,4	–	–	–	–	–	74,0	48,5 (sangue)	
		2 indivíduos com Anti-HAV IgM reagente e HBsAg reagente		–	–	–	–	–	100,0	–	
	4 indivíduos com Anti-HAV IgM não reagente e HBsAg não reagente (Hepatite NANB)	0,0	–	–	–	–	–	25,0	40,1 (fígado)		
1987	Indivíduos portadores de HBsAg reagente em São Paulo-SP, Estados do Amapá e Pará	207 indivíduos	100,0	–	–	–	–	–	0,6	–	Strauss E et. al. (333)
1987	Crianças e adultos de comunidades urbana e rural, e candidatos a doação de sangue, portadores de HBsAg reagente, Estado do Amazonas	232 indivíduos	100,0	–	–	–	–	47,6	45,2	–	Fonseca JC, Simonetti J P (334)
	Crianças e adultos de comunidades urbana e rural, e candidatos a doação de sangue, portadores de HBsAg não reagente, Estado do Amazonas	154 indivíduos	0	–	58,4	–	–	41,6	8,4	–	
1988	População residente em 5 vilarejos do Estado do Amazonas próximos a fronteira com Venezuela, Colômbia e Peru (1981-1985)	574 indivíduos	16,7	–	–	–	–	–	34,4	–	Fonseca JC et. al. (335)
1994	População do povo indígena Parakanã da aldeia Paranatinga, Estado do Pará	216 indivíduos	14,4	–	84,7	61,3	–	–	0	–	Soares MCP, Menezes RC, Martins SJ, Bensabath G (336)
	População do povo indígena Parakanã da aldeia Maroxewara, Estado do Pará	123 indivíduos	0	–	17,7	61,3	–	–	0	–	
1995	População de comunidades rural e urbana, Barcelos-AM	798 indivíduos	1,63	–	21,4	–	–	12,8	23,1	–	Arboleda M et. al.
1996	Crianças de 0-14 anos de idade do povo Txucarramãe, Parque Indígena do Xingu (PIX), Estado do Mato Grosso	116 crianças	6,9	0,9	66,4	–	–	58,6	0,0	–	Azevedo RA, Silva AE, Ferraz MLG, Marcopito LF e Baruzzi RG (337)
	Crianças de 0-14 anos de idade do povo Caiabi, Parque Indígena do Xingu (PIX), Estado do Mato Grosso	106 crianças	1,9	–	19,8	–	–	18,9	0,0	–	
	Mulheres em idade fértil dos povos Caiabi e Txucarramãe, Parque Indígena do Xingu (PIX), Estado do Mato Grosso	33 mulheres	12,1	–	–	–	12,1	–	–	–	



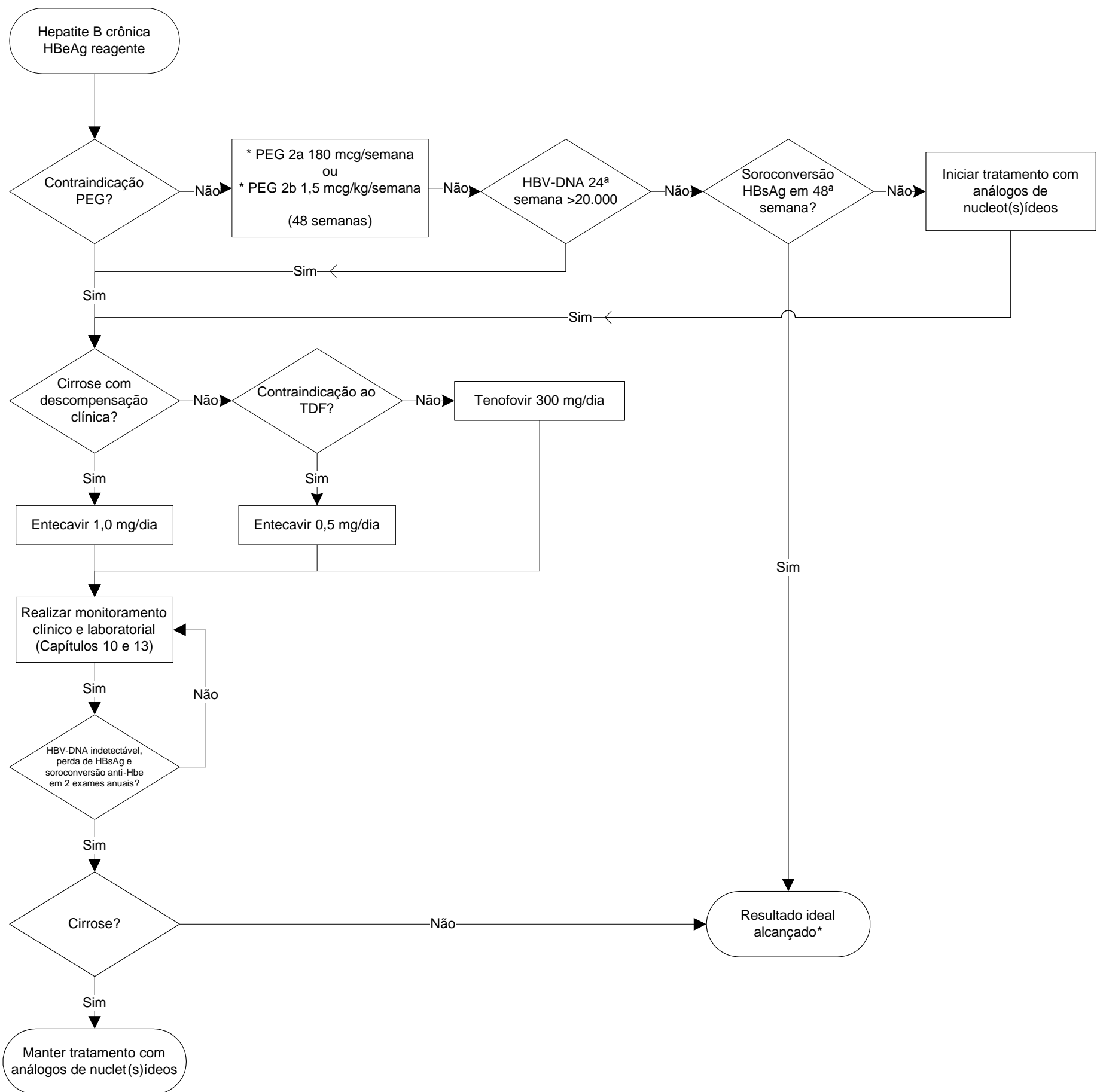
1999	Pessoas que usam drogas injetáveis no Rio de Janeiro/RJ	102 indivíduos	7,8	–	55,8	–	–	24,7	0,0	–	Oliveira MLA, Bastos FI, Telles PR, Yoshida CFT, Schatzmayr HG, Paetzold U, Pauli G, Schreier E (338)
2000	Relato de 5 casos de coinfeção/superinfecção HBV/HDV, Estado do Mato Grosso	5 indivíduos	100,0	–	–	20,0	–	–	100,0	–	Ribeiro LC, Souto FJD (339)
2001	População ribeirinha de 3-73 anos de idade dos rios Purus e Acre, Estados do Acre e Amazonas	349 indivíduos	5,2	–	66,2	–	–	–	66,7	–	de Paula VS, Arruda ME, Vitral CL, Gaspar AMC (340)
2001	População de 1-81 anos dos povos indígenas Apurinã, Deni, Jamamadi, Kanamari, Kulina, Mura-Pirahã e Paumari, Estado do Amazonas	688 indivíduos	9,7	13,4	54,4	6,0	–	–	4,4	–	Braga WSM, Brasil LM, de Souza RAB, Castilho MC, Fonseca JC (155)
2002	Espécimes de fígado em parafina da região de Lábrea-AM e outras localidades da Região Amazônica, Coleção de Febre Amarela do Departamento de Patologia do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro-RJ (1934-1967)	79 espécimes de fígado em parafina	11,4	–	–	–	–	–	–	0,0	Simonetti SRR, Schatzmayr HG, Barth OM, Simonetti JP (341)
2004	Revisão de estudos epidemiológicos em povo Txucarramãe da Região Amazônica, Estado do Mato Grosso (1989-2004)	–	6,9	–	66,4	–	–	–	0,0	–	
	Revisão de estudos epidemiológicos em povo Caiabi da Região Amazônica, Estado do Mato Grosso (1989-2004)	–	1,9	–	19,8	–	–	–	0,0	–	
	Revisão de estudos epidemiológicos em povo Karitiana da Região Amazônica, Estado de Rondônia (1989-2004)	–	3,4	–	35,3	–	–	–	–	–	
	Revisão de estudos epidemiológicos em povo Apurinã da Região Amazônica, Estado do Amazonas (1989-2004)	–	18,1	–	64,4	–	–	–	4,9	–	Braga WSB (222; 342)
	Revisão de estudos epidemiológicos em povo Kulina da Região Amazônica, Estado do Amazonas (1989-2004)	–	11,9	–	67,7	–	–	–	7,7	–	
	Revisão de estudos epidemiológicos em povo Paumari da Região Amazônica, Estado do Amazonas (1989-2004)	–	20,6	–	62,0	–	–	–	4,2	–	
	Revisão de estudos epidemiológicos em povo Jamamadi da Região Amazônica, Estado do Amazonas (1989-2004)	–	0,0	–	19,7	–	–	–	0,0	–	
2005	População residente há mais de 6 meses, Assis Brasil, Cruzeiro do Sul, Feijó, Jordão, Mâncio Lima, Manoel Urbano, Marechal Thaumaturgo, Porto Walter, Rodrigues Alves, Santa Rosa, Sena Madureira-AC	2.656 indivíduos	3,3	–	61,3	–	–	31,2	1,8	–	Viana SO, Paraná R, Moreira RC, Compri AP, Macedo V (225)
2006	Pessoas vivendo com HIV/AIDS, Manaus-AM (1998-2003)	704 pacientes ambulatoriais	6,4	–	40,2	–	–	–	9,4	–	Braga WSM, Castilho MC, Santos ICV, Moura MAS, Segurado AC (237)
2007	População de 1-77 anos do povo Parakanã das aldeias Apyterewa e Xingu da Terra Indígena Apyterewa, Estado do Pará (2003-2005)	258 indivíduos	3,9	–	31,4	20,0	60,0	31,4	0,0	–	Nunes HM, Monteiro MRCC, Soares MCP (343)
	População de 1-77 anos do povo Parakanã da aldeia Apyterewa da Terra Indígena Apyterewa, Estado do Pará (2003-2005)	167 indivíduos	5,4	–	26,9	22,2	66,7	26,9	0,0	–	



	População de 1-77 anos do povo Parakanã da aldeia Xingu da Terra Indígena Apyterewa, Estado do Pará (2003-2005)	91 indivíduos	1,1	–	39,6	0,0	0,0	39,6	0,0	–	
2009	População encarcerada de Campo Grande/MS	408 indivíduos	0,5	0,0	3,7	0,002	–	13,7	–	–	Stief ACF, et al. (344)
2011	Pacientes portadores de hepatite B crônica do Núcleo de Estudo do Fígado do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA (2008-2010)	133 indivíduos	100,0	–	–	–	–	–	3,8	2,2	Barros LMF et. al. (345)
2011	Pessoas vivendo com HIV/AIDS do Ambulatório de AIDS do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo-SP, e Unidade de Pesquisa em Doenças Infecciosas da Faculdade de Medicina do ABC, São Bernardo do Campo-SP (2006-2007)	3.259 indivíduos	4,7	–	–	48,8	–	–	1,2	–	Mendes-Correa MC et. al. (346)
2012	Pacientes do Centro de Pesquisa em Medicina Tropical (CEPEM/FIOCRUZ-RO), Porto Velho-RO (1993-2010)	77 indivíduos	100,0	–	–	9,1	90,9	–	100,0	–	Vasconcelos M, Pereira DB, Paraná R, Villalobos-Salcedo JM (347)
2012	População de comunidades rurais, Lábrea/AM (2005-2006)	1.510 indivíduos	6,2	–	52,1	20,4	–	–	0,0	–	Braga WSM et. al (293)
2012	População de 1-87 anos de idade de 9 comunidades rurais no rio Purus: Buraco, Igualdade, Lusitânia, Madeirinho, Nazaré, Praia da Gaivota, Praia de Lábrea, Realeza, Vila Dedé, Lábrea-AM (2005-2006)	787 indivíduos	11,8	–	86,9	–	–	75,5	41,9	–	Braga WSM et. al (153)
	Candidatos à doação de sangue com exame HBsAg reagente na Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus-AM (2003-2009)	130 indivíduos							8,5		
2014	Pacientes com exame HBsAg reagente do Ambulatório Araújo Lima do Hospital Universitário Getúlio Vargas da Universidade Federal do Amazonas (HUGV/UFAM), Manaus-AM (2003-2009)	60 pacientes ambulatoriais	100,0	–	–	–	–	–	65,0	–	Crispim MAE et. al. (348)
	Indivíduos com exame HBsAg reagente detectados em 2009, Eirunepe/AM (2003-2009)	34 indivíduos							47,0		

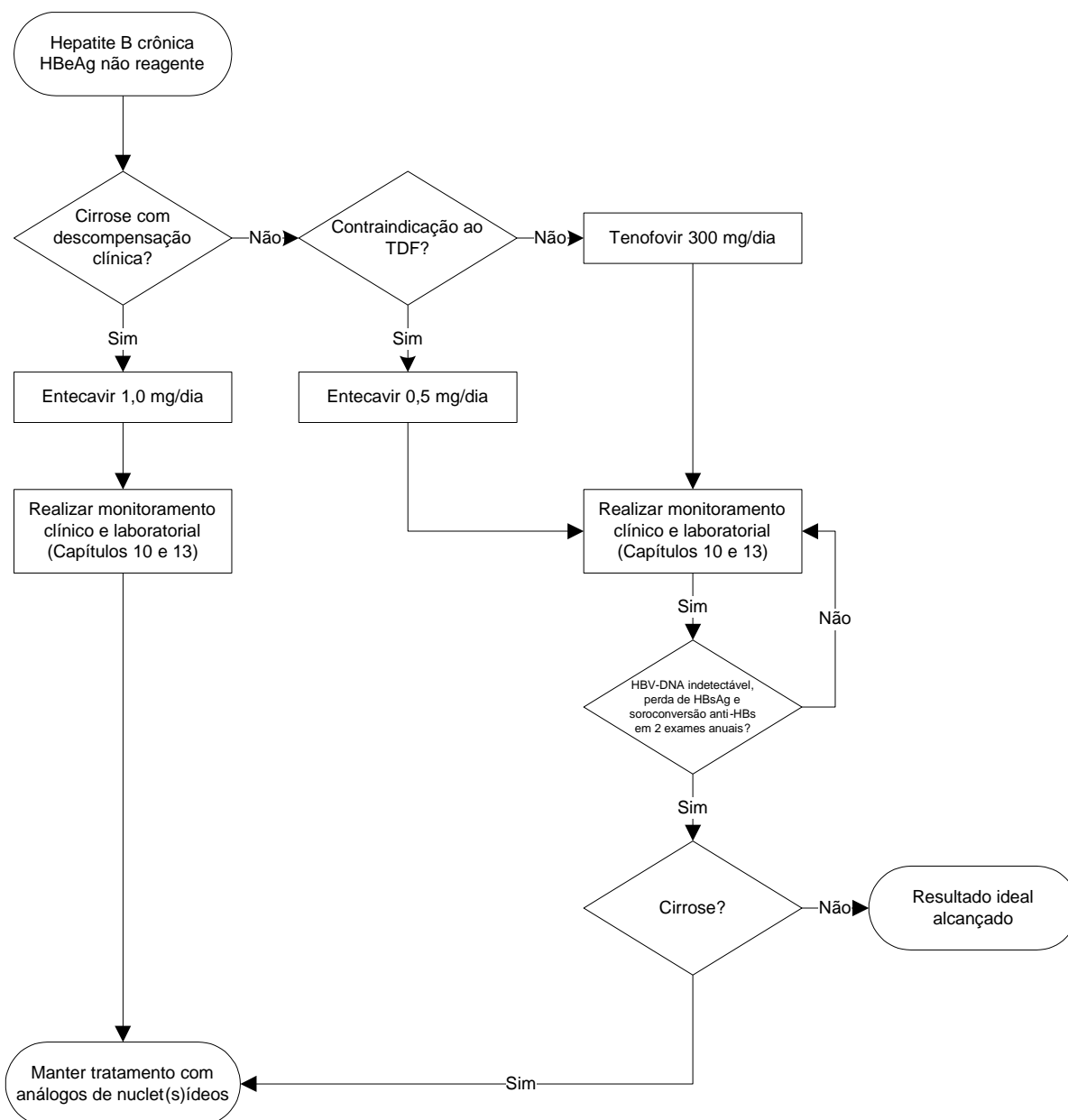


27. ANEXO E. FLUXOGRAMA PARA O TRATAMENTO DA HEPATITE B CRÔNICA HBeAg REAGENTE



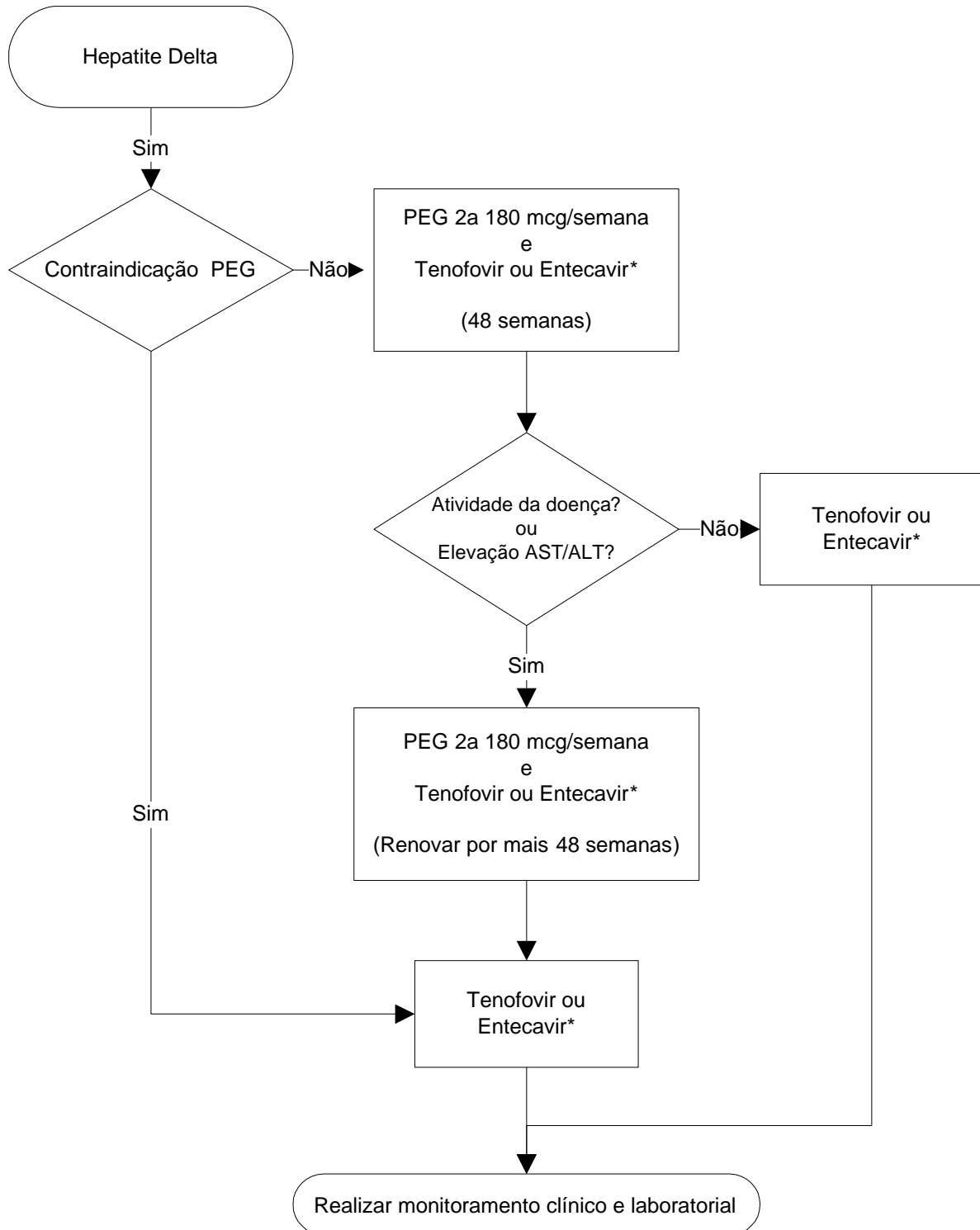


28.ANEXO F. FLUXOGRAMA PARA O TRATAMENTO DA HEPATITE B CRÔNICA HBeAg NÃO REAGENTE





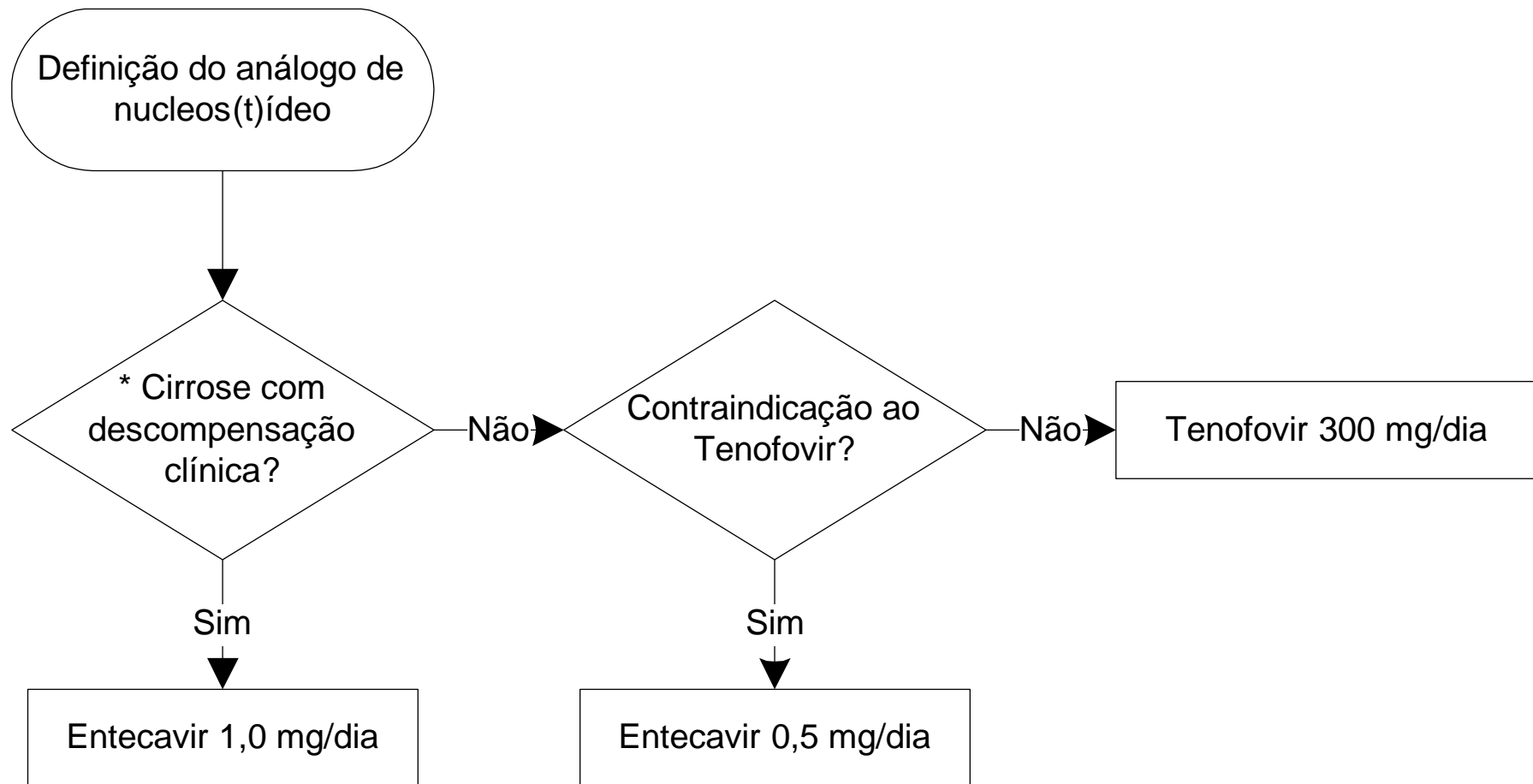
29.ANEXO G. FLUXOGRAMA PARA O TRATAMENTO DA HEPATITE DELTA





30.ANEXO H. FLUXOGRAMA PARA DEFINIÇÃO DO ANÁLOGO DE NUCLEOS(T)ÍDEO PARA TRATAMENTO DA HEPATITE

DELTA





ANEXO: Análise das Contribuições da Consulta Pública

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções

1- CONTRIBUIÇÃO:

“Gostaria de alterar a indicação do Alfapeginterferon como primeira escolha em pacientes HBeAg positivos sem agente delta. Minha experiência profissional com Alfainterferon e Lamivudina no tratamento da Hepatite B é péssima, não tendo atingido resposta favorável em nenhum paciente tratado com as referidas drogas.

O tratamento com Alfapeginterferon apresenta inúmeros e potencialmente graves efeitos colaterais, tanto a curto quanto a médio prazo, o controle ambulatorial necessita acontecer de maneira mais amigável. Na região apresentamos grande dificuldade no acompanhamento mais frequente dos pacientes em uso do Alfapeginterferon, devido às dificuldades de transporte intermunicipal público visto que a maioria dos pacientes atendidos em Montes Claros residem em outras cidades do norte de Minas e vale do Jequitinhonha.

Considerando sua realidade local, o que ajudaria a implantação deste protocolo? Liberação de indicação de Tenofovir ou Entecavir (dentro das indicações próprias do PCTD) como primeira escolha também nos pacientes portadores de HBeAG positivos sem agentes delta.”

Resposta: As indicações do protocolo são fundamentadas nas mais recentes evidências científicas publicadas e nos guidelines internacionais, o que justifica as recomendações de medicamentos de primeira escolha e as demais terapias, no caso da existência de contraindicações.



2- CONTRIBUIÇÃO:

2.1- Considerando sua realidade local, o que dificultaria a implantação deste protocolo? “A ausência da metodologia não invasiva para análise de fibrose (FIBROSCAN).”

Considerando sua realidade local, o que ajudaria a implantação deste protocolo? “A presença de FIBROSCAN. Solicito informação como poderia adquirir/solicitar aquisição do método pelo serviço público.”

Resposta 2.1: A portaria de incorporação do exame de elastografia ultrassônica hepática no Sistema Único de Saúde (SUS) foi publicada no Diário Oficial da União de 30/09/2015. O procedimento já integrava o rol de exames reconhecidos pelo novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Os equipamentos podem ser adquiridos pelos estados e municípios, e o exame disponibilizado na rede pública. O relatório que recomenda a inclusão da elastografia hepática no rol de procedimentos do SUS está disponível em:

http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Elastografia_final.pdf.

2.2 – “Não observei comentários para uso de interferon em crianças portadoras de HbeAg com fibrose (F2A2). O Inf 2b 3, 5 e 10 000 000 UI será mantida.”

Resposta 2.2: As recomendações para tratamento de crianças serão contempladas em documento específico.

2.3- “Como iremos solicitar a medicação para profilaxia em imunossuprimidos nos portadores HbsAg -/anti HbcIgG + se eles NÃO geram uma notificação (SINAN). ???”

Resposta 2.3: A notificação da hepatite (doença) é compulsória. A imunoprofilaxia para a hepatite B não consiste em caso de notificação compulsória. Além disso, ausência do número de notificação não impede a solicitação de medicamento.

3- CONTRIBUIÇÃO

“A maior dificuldade é reunir a equipe para repasse de informação, normalmente temos adesão da equipe de enfermagem nas sensibilizações, entretanto a equipe



médica raramente participa. Nesse momento, o tratamento está centralizado e a infectologista está sempre atualizada e é bastante participativa.”

A recomendação preliminar da CONITEC foi FAVORÁVEL à ampliação de uso da alfapeginterferona para tratamento da hepatite B sem agente Delta, tenofovir e entecavir para o tratamento da Hepatite B com agente Delta. Você concorda? “Essa avaliação é médica.”

Resposta: Os protocolos produzidos pelo Ministério da Saúde são disponibilizados na página da internet e podem ser acessados por todos os profissionais de saúde. As Coordenações Estaduais de Hepatites podem solicitar capacitações ao Ministério da Saúde, se necessário. Atividades dessa natureza dedicadas ao treinamento em hepatite C foram realizadas com sucesso durante o ano de 2015 e 2016.

4- CONTRIBUIÇÃO

“Tratamento mais efetivo sem tantos efeitos colaterais. Concordo totalmente com a recomendação preliminar.”

Resposta: Sem comentários.

5- CONTRIBUIÇÃO

Considerando sua realidade local, o que ajudaria a implantação deste protocolo?
“Adesão ao tratamento.”

“Nenhum paciente no estado recebendo adefovir. Pouca adesão com interferon convencional.”

Resposta: Segundo a Nota Informativa nº 53/2016 – DDAHV/SVS/MS, foi recomendada a substituição da alfainterferona e do adefovir, conforme incluído no novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções.

6- CONTRIBUIÇÃO

6.1- “A maioria das sugestões foram feitas com o intuito de tornar o seguimento dos pacientes mais racional e com melhor relação custo-benefício, evitando desperdícios de tempo dos pacientes, de dinheiro público com exames desnecessários e otimizando



a capacidade instalada de atendimento. Página 23v. Fase HBsAg negativa. Texto é equivocado e perigoso. Leva a sobrecarga dos serviços. Na prática, se um paciente tem hepatite B aguda e desenvolve anticorpos com resolução do processo inflamatório, não há necessidade desse paciente continuar a ser acompanhado. A chance de recidiva ou de transmissão é mínima. Como marcadores de HBV serão pesquisados se essa pessoa for doar sangue ou se ela for submetida à imunossupressão, resolve-se o risco de uma reativação ou transmissão inadvertida. Continuar seguindo pacientes com padrão de resposta imunológica (HBsAg negativo, anti-HBc e/ou anti-HBs positivos) seria sobrecarregar serviços absurdamente (aumentaria demanda em cerca de 900%) com retorno perto de nulo. A fase classificada no texto como "fase HBsAg negativa" deveria ser descrita como fase em que a infecção foi clinicamente resolvida e o paciente dispensado. Pode ser feita menção sobre a possibilidade da infecção oculta, como uma curiosidade e um aspecto mal esclarecido, mas como o texto está organizado, temos a impressão que todas as pessoas já infectadas pelo HBV deveriam ser acompanhadas em serviços especializados. Isso significaria incluir em serviços de referência cerca de 5% a 10% da população brasileira - 10 a 20 milhões de pessoas."

Resposta 6.1: A "fase HBsAg negativa" se refere à fase da história natural da hepatite B crônica em que há perda do HBsAg e pode persistir baixo nível de replicação viral, geralmente com HBV DNA sérico indetectável, além da presença de anti-HBc, com ou sem anti-HBs. A relevância clínica da infecção oculta pelo HBV ainda é incerta. No entanto, a imunossupressão pode ocasionar a reativação do HBV e, se houver progressão para cirrose antes da perda do HBsAg, há o risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. Portanto, não é possível definir uma conduta única para todos os casos.

Referências:

European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol [Internet]. European Association for the Study of the Liver; 2012;57(1):167–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>.

World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Guidelines. 2015;(March):166.



6.2- “Página 26 No meio da página 26, está escrito que os pacientes com HBV crônica devem ser acompanhados com "no mínimo 4 consultas por ano". Devemos considerar que cerca de 70% a 80% dos infectados crônicos pelo HBV são portadores inativos, que podem ser vistos a cada seis meses sem nenhum prejuízo de seu acompanhamento. Na verdade, a recomendação de fazer 4 consultas por ano é dirigida para os pacientes que começam o acompanhamento e que precisam de ter estabelecido se são portadores inativos ou portadores de HBV ativo, HBeAg negativo, com ALT normal. Se esse texto for mantido, está sendo feita recomendação que novamente sobrecarrega as unidades assistenciais sem necessidade. Sugiro colocar que "no primeiro ano de acompanhamento" as visitas sejam feitas pelo menos 4X. A partir do 2º ano, conforme avaliação clínica, recomendando-se que ocorram pelo menos duas por ano. Página 28 Na página 28, aparece novamente "... consultas a cada 2 a 4 meses ...". Sugiro "... a cada 2 a 6 meses”

Resposta 6.2: O número de consultas foi alterado para 2 a 4 consultas ao ano, considerando o prazo para emissão do Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (LME).

Referência:

Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções [Internet]. 2015. Available from: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_PCDT-HepatiteC-CP.pdf

6.3- "Ainda na página 28, em “a. Exames complementares ...”, penso que testar anti-HDV todo ano em portadores do HBsAg que moram na Amazônia ou de grupo de risco específico, não é necessário, pois o exame não é de fácil acesso e significaria mais custo. Só deveriam ter esse teste os pacientes que apresentassem alguma descompensação clínica ou sinal de reativação de inflamação ou progressão de fibrose. Os pacientes que estão estáveis, sob controle, não precisam da repetição sistemática desse exame.”

Resposta 6.3: Considerando as características epidemiológicas e clínicas da hepatite B e coinfecções, os exames serão recomendados para os pacientes de região endêmica. Para os demais pacientes, os exames serão recomendados apenas nas situações de descompensação clínica.



Referências:

Perfil soroepidemiológico da hepatite B em localidades ribeirinhas do rio Madeira, em Porto Velho, Estado de Rondônia, Brasil. Barbosa e Silva, Adriane Cristine, et al. 2, 2015, Revista pan-amazônica de saúde, Vol. 6, pp. 51-9. Disponível em: <http://arca.icict.fiocruz.br/bitstream/icict/12540/2/Perfil%20soroepidemiol%C3%B3gico%20da%20hepatite%20B.pdf>.

Infecção pelo vírus das hepatites B e D entre grupos indígenas da Amazônia Brasileira: aspectos epidemiológicos. Braga, Wornei Silva Miranda. suppl. 2, 2004, Rev. Soc. Bras. Med. Trop., Vol. 37.

Braga, W, et al. Ocorrência da infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) e delta (VHD) em sete grupos indígenas do Estado do Amazonas. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2001, Vol. 34, 4.

Ocorrência da infecção pelo vírus da hepatite B (HVB) e delta (VHD) em sete grupos indígenas do Estado do Amazonas. Braga, Wornei Silva Miranda, et al. 4, Jul-Aug de 2001, Revista da sociedade brasileira de medicina tropical, Vol. 34, pp. 349-355.

Seroprevalence of viral hepatitis in riverine communities from the Western Region of the Brazilian Amazon Basin. de Paula, V, et al. 8, 2001, Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Vol. 96, pp. 1123-8.

Prevalência da infecção pelos vírus da hepatite B (VHB) e da hepatite Delta (VHD) em Lábrea, Rio Purus, Estado do Amazonas. Braga, Wornei Silva Miranda, et al. 1, 2004, Epidemiologia e serviços de saúde, Vol. 13, pp. 35-46.

Prevalence of hepatitis B virus infection and carriage after nineteen years of vaccination program in the Western Brazilian Amazon. Braga, Wornei Silva Miranda, et al. 1, Jan-Feb de 2012, Revista da sociedade brasileira de medicina tropical, Vol. 45, pp. 13-7.

Ministério da Saúde. Hepatites virais: o Brasil está atento [Internet]. Ministério da Saúde. 2009. 60 p. Available from: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/ABCDE_guia_bolso_menor.pdf

6.4- “Página 29 Tabela “a” Definitivamente, não são necessários para acompanhamento dos pacientes com hepatite crônica B, realizar a cada 3 a 6 meses:



“sódio, potássio, clearance de creatinina e urina tipo1”. Esses exames só são necessários para quem usa “tenofovir”. Do mesmo modo, não são necessários a cada 3 a 6 meses: “fosfatase alcalina, gama-GT e bilirrubinas para a grandessíssima maioria dos pacientes com HBV. Apenas para os que estão em atividade ou com cirrose. Estender essa orientação para todos os pacientes (considerando que a maioria são portadores inativos ou estarão controlados pela medicação antiviral é apenas desperdício). Também os exames de TSH e T4 a cada 12 meses são desnecessários. Isso só é preciso para pacientes que usam ou usaram recentemente alfa-interferon ou que apresentem sinais clínicos de disfunção da tireoide. Avaliação de lipídios e cinética do Ferro anual não tem indicação em portadores do HBV. Apenas nos pacientes descompensados ou com cirrose. Densitometria também não é necessária. É exame caro e de difícil acesso. A indicação desse exame em portadores de HBV se limita apenas aos que estão usando “tenofovir”. Página 30 Nas tabelas de exames “b”, “c” e “d”, repito as recomendações feitas acima para a tabela “a”. "

Resposta 6.4: Com base nas recomendações do EASL 2012, os exames de função renal serão recomendados no intervalo de 6 a 12 meses, conforme risco de lesão renal, que também se caracteriza uma contraindicação para o uso de tenofovir¹. Os exames de função hepática e de vias biliares serão recomendados no intervalo de 3 a 6 meses, conforme atividade da doença ou cirrose hepática¹. Os exames TSH e T4L serão recomendados a cada 12 meses, correspondente ao tempo de tratamento, para efeitos de segurança do paciente¹. Nos casos de terapia com alfapeginterferona, esses exames podem ser indicados com periodicidade ainda menor. A avaliação de lipídios e cinética do ferro serão indicados para os pacientes em uso de tenofovir² e nos casos de descompensação hepática e de cirrose. A densitometria será recomendada a cada 48 meses para mulheres acima de 40 anos em transição menopausal e homens acima dos 50 anos de idade com risco de perda óssea, e individualizada para os pacientes em uso de tenofovir ou com antecedentes relevantes^{3,4}.

Referências:

1. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol [Internet]. European Association for the Study of the Liver; 2012;57(1):167–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>.



2. Fundação Ezequiel Dias (FUNED). Fumarato de Tenofovir Desoproxila comprimido revestido de 300 mg – Bula do Profissional de Saúde. p. 1–29.
3. Brandão CMA, Camargos BM, Zerbini CA, Plapler PG, Mendonça LM de C, Albergaria B-H, et al. Posições oficiais 2008 da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens). Arq Bras Endocrinol Metabol [Internet]. 2009;53(1):107–12.
4. Shlay C, Martinez E, Reiss P, Visnegarwala F, Carr AD. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. AIDS. 2009;23(12):1519–29.

6.5- “Página 31 Na página 31, “a. Critérios de inclusão ...”, penso que não é necessário colocar “Paciente HBeAg reagente, HBV-DNA>20.000 UI/mL ..., pois todo paciente HBeAg+ tem HBV-DNA acima de 20.000. A única exceção seria para aqueles que já estão em tratamento. Do jeito que está, o tratamento pode acabar tendo seu início atrasado, caso o serviço tenha dificuldade de acesso a exames de biologia molecular. Na verdade, se um paciente é HBeAg+ e tem ALT elevada, ele já se enquadra em tratamento. Sugiro que o texto passe a “Paciente HBeAg reagente e ALT> 2X LSN””

Resposta 6.5: De fato, pacientes com resultado de exame HBeAg reagente têm elevadas chances de apresentar HBV-DNA >20.000 UI/mL. Conforme revisão das referências e de acordo com Comitê Técnico Assessor, opta-se pelo critério sugerido: “paciente com HBeAg reagente e ALT > 2x limite superior da normalidade (LSN)”.

Referência:

European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol [Internet]. European Association for the Study of the Liver; 2012;57(1):167–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>.

6.6- “Na página 31, em (b) outros critérios para tratamento ..., o primeiro item “adultos > 30 anos” se mantido como está determinará que todos os portadores inativos com mais de 30 anos sejam tratados, o que seria desnecessário e perdulário. Só é recomendado iniciar tratamento para pacientes imunotolerantes após os 30 anos, independente de ALT e biopsia, no consenso europeu (EASL). No consenso americano (AASLD) essa indicação é para maiores de 40 anos. Sugiro retirar o primeiro item “adultos > 30 anos” e criar uma observação recomendando início de tratamento para imunotolerantes depois dos 30 anos.”



Resposta 6.6: Sabe-se que a fase imunotolerante se caracteriza por positividade do HBeAg e elevados índices de HBV-DNA sérico. Com base nas recomendações do EASL 2012, da OMS e nas considerações do Comitê Técnico Assessor, o tratamento será recomendado para adultos maiores de 30 anos portadores de HBV, sem evidências clínicas de cirrose, com HBeAg reagente, independentemente do HBV-DNA.

Referências:

European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol [Internet]. European Association for the Study of the Liver; 2012;57(1):167–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>.

World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Guidelines. 2015;(March):166.

7- CONTRIBUIÇÃO

7.1- "Exames laboratoriais: Os exames laboratoriais de acompanhamento dos pacientes, em tratamento ou não, são excessivos, nesta proposta. Não há necessidade de realizar coagulograma, proteína total e bilirrubinas, por exemplo, em pacientes claramente não cirróticos a cada 3 a 6 meses. Penso que estaremos honrando o sistema público de saúde desnecessariamente."

Resposta 7.1: Com base nas recomendações do EASL 2012, os exames de coagulograma, proteína total e bilirrubinas serão indicados, para os pacientes com cirrose, a cada 3-4 meses no primeiro ano de acompanhamento e a cada 6 meses após o 1º ano de acompanhamento. Para os pacientes sem cirrose, esses exames serão indicados com periodicidade de 6 a 12 meses.

Referência:

European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol [Internet]. European Association for the Study of the Liver; 2012;57(1):167–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>.



7.2- "Tratamento de imunotolerantes: não está na hora de repensarmos a não indicação de tratar os imunotolerantes? Pela nova proposta, os pacientes acima de 30 anos serão beneficiados com o tratamento, mas aqueles com menos de 30 anos, se tiverem ALT normais, continuam excluídos. Uma vez que temos outras opções de tratamento agora, além do imunomodulador PegIFN, por que não tratar o imunotolerante, que é um veículo em potencial de transmissão da doença, com drogas antivirais?"

Resposta 7.2: A fase de imunotolerância se caracteriza por elevada replicação viral, porém, sem evidências de agressão hepatocelular¹. Com base nas recomendações do EASL 2012², da OMS³ e nas considerações do Comitê Técnico Assessor, o tratamento será recomendado para adultos maiores de 30 anos portadores de HBV, sem evidências clínicas de cirrose, com HBeAg reagente, independentemente do HBV-DNA.

Referências:

1. Fonseca JCF. História natural da hepatite crônica B Natural history of chronic hepatitis B. Rev Soc Bras Med Trop. 2007;40(6):672–7.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol [Internet]. European Association for the Study of the Liver; 2012;57(1):167–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>.
3. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Guidelines. 2015;(March):166.

8- CONTRIBUIÇÕES

8.1 - "Nos critérios de inclusão de tratamento do vhb independente de hbeag , hbvdna e tgp voces incluíram pacientes acima de 30 anos. Isto está errado, precisa ser corrigido. Assim seria indicado tratamento para pacientes portadores b com carga viral baixa ou negativa sem necessidade. Concordo que a idade é um fator a mais para decidir tratamento em pacientes com carga viral elevada ou historia familiar de cirrose ou carcinoma hepatocelular."

Resposta 8.1: Os critérios de inclusão foram ajustados segundo o consenso do Comitê Técnico Assessor. Com base nas recomendações do EASL 2012 e da OMS, o



tratamento será recomendado para adultos maiores de 30 anos portadores de HBV, sem evidências clínicas de cirrose, com HBeAg reagente, independentemente do HBV-DNA.

Referências:

European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol [Internet]. European Association for the Study of the Liver; 2012;57(1):167–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>.

World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Guidelines. 2015;(March):166.

8.2 - "A lamivudina é droga barata, sem efeitos colaterais. Temos pacientes em uso de lamivudina há varios anos sem resistencia , com carga viral indetectavel e que não teriam necessidade de trocar por tenofovir que tem mais efeitos adversos. Concordo que não se deve iniciar tratamentos atualmente com lamivudina ou adefovir."

Resposta 8.2: A lamivudina apresenta reduzida barreira genética e tem propiciado o aparecimento de grande número de casos de resistência viral, induzindo vários casos de reativação da doença, incorrendo nos riscos de infecção persistente e lesão hepática permanente. A recomendação de substituição da lamivudina está documentada na Nota Informativa nº 53/2016 - DDAHV/SVS/MS.

Referências:

Chao DC, Hu KQ. Update on rescue therapies in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. Drug Des Devel Ther. 2013;7:777–88.

Van Bömmel F, Wünsche T, Mauss S, Reinke P, Bergk A, Schürmann D, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. Hepatology. 2004;40(6):1421–5.

9- CONTRIBUIÇÃO

"Não encontrei as recomendações para o tratamento em crianças, e isto dificulta muito o acesso aos medicamentos!!! como não há um protocolo para a pediatria,não conseguimos prescrever por exemplo o tenofovir... colocar no protocolo o tratamento



na pediatria, assim como no manual de 2009 é especificado, pois as farmácias de alto custo, só liberam o medicamento que está prescrito no consenso do ministério da saúde.

Estamos atualizando agora o tratamento que já é feito em vários países desenvolvidos!!! O tratamento com interferon 3 x na semana e com os seus efeitos colaterais é muito complicado de ser terminado."

Resposta: A atualização das recomendações de tratamento para crianças será contemplada em documento específico.

10- CONTRIBUIÇÃO

"Concordo totalmente com a recomendação preliminar"

Resposta: Sem comentários.

11- CONTRIBUIÇÃO

"Gostaríamos de sugerir a revisão nos seguintes pontos:"

11.1 - "Pág 31 - (...) HBV-DNA > 20.000UI/ml - modificar: E/OU- ALT>2x (...) (...) HBV-DNA > 2.000UI/ml - modificar: E/OU- ALT>2x (...)

Resposta 11.1: Pacientes com resultado de exame HBeAg reagente têm elevadas chances de apresentar HBV-DNA >20.000 UI/mL. Portanto, conforme revisão bibliográfica e de acordo com o consenso do Comitê Técnico Assessor, optou-se pelos seguintes critérios de inclusão para o tratamento considerando a combinação de critérios recomendada pelo EASL 2012 e pela OMS: paciente com HBeAg reagente e ALT > 2x limite superior da normalidade (LSN), independentemente do resultado de HBV-DNA; paciente com HBeAg não reagente, HBV-DNA >2.000 UI/mL e ALT > 2x LSN. Dessa forma, apenas nos casos de HBeAg reagente, foi possível acatar a conjunção "ou" na indisponibilidade do resultado de HBV-DNA.

Referência:

European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol [Internet]. European Association for the Study of the Liver; 2012;57(1):167–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>.



11.2 - "Pág 32- Colocar Doença renal crônica e Osteoporose como contra-indicações RELATIVAS."

Resposta 11.2: Optou-se por manter o termo "contra-indicações", pois se trata da definição documentada na bula do medicamento e fundamentada com base nas evidências científicas.

Referências:

Casado JL, Santiuste C, Vazquez M, Bañón S, Rosillo M, Gomez A, et al. Bone mineral density decline according to renal tubular dysfunction and phosphaturia in tenofovir-exposed HIV-infected patients. *AIDS* [Internet]. 2016;30(January):1423–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26919733>

Isnard-Bagnis C, Aloy B, Deray G, Tourret J. Néphrotoxicité du ténofovir. *Néphrologie & Thérapeutique* [Internet]. 2016;12(3):179–89. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1769725516000201>

Van Bömmel F, Wünsche T, Mauss S, Reinke P, Bergk A, Schürmann D, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2004;40(6):1421–5.

Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Izquierdo MC, Poveda J, et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. *AIDS Res Treat*. 2011;2011.

Fundação Ezequiel Dias (FUNED). Fumarato de Tenofovir Desoproxila comprimido revestido de 300 mg – Bula do Profissional de Saúde. p. 1–29.

11.3 - "Pág 40- Pacientes com cirrose descompensada, sem resistência ou uso prévio de Lamivudina, podem ser adequadamente tratados com Entecavir na dose de 0,5mg/dia."

Resposta 11.3: Não há evidências que sustentem a adequação sugerida para o regime terapêutico. Segundo a OMS, a dose recomendada de entecavir para os casos de cirrose descompensada corresponde a 1 mg/dia, com ajuste da posologia para os pacientes portadores de doença renal prévia.

Referências:



World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Guidelines. 2015;(March):166.

11.4 - "Pág 49- O subitem "Imunossupressão e quimioterapia" ficaria melhor colocado como Item 15 c, pois não faz parte do tema "Coinfecções"."

Resposta 11.4: O subitem foi separado conforme proposto.

11.5 - "Pág 50- Sugerimos revisão do texto do último parágrafo desta página afim de melhorar a compreensão do mesmo."

Resposta 11.5: O texto foi revisado e readequado conforme as informações apresentadas no Anexo B e contribuições da consulta pública: "Pacientes HBsAg reagentes ou HBsAg não reagentes com anti-HBc reagente (independente dos títulos de anti-HBs) que são candidatos à terapia com anti-CD20 (rituximabe), anti-CD52 (alemtuzumab), quimioterapia para neoplasias hematológicas e transplante de medula óssea, são considerados de alto risco para reativação viral, devendo receber terapia profilática antes do início do tratamento, independentemente dos níveis de HBV-DNA (Anexo B)."

Referência:

Hwang, Jessica P e Lok, Anna S F. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. Nature reviews gastroenterology & hepatology. 19 de Novembro de 2014, Vol. 11, pp. 209-219.

11.6 - "Enfatizamos a necessidade de inserir a situação do receptor de fígado que não possui hepatite B crônica, mas que recebe fígado de DOADOR ANTI-HBc REAGENTE. Esta situação não foi contemplada na Portaria SAS/MS 469, de 23 de julho de 2002. Nesses casos, há RISCO documentado na literatura de hepatite B pós-transplante, levando a comprometimento e até mesmo perda do enxerto ou óbito do paciente. Sendo assim, é imprescindível a utilização dos análogos nucleos(t)ídeos (Lamivudina, Entecavir ou Tenofovir) por tempo indeterminado.

Ainda sobre Transplante hepático, sugerimos acrescentar ao texto, a garantia da manutenção no pós-transplante, do análogo que o paciente fazia uso, desde que haja



adequado controle da carga viral. Neste cenário, comumente o HBV-DNA é indetectável e inclusive o HBsAg pode ser não reagente, o que não dispensa o uso por tempo indeterminado, em se tratando de um paciente imunossuprimido.

A nossa realidade é de pacientes transplantados de fígado por Hepatite B. No pós-transplante, a maioria dos pacientes possui HBsAg não reagente, Anti-HBe reagente e HBV-DNA indetectável, mas mesmo assim, o uso de análogos nucleos(t)ídeos se faz imprescindível por tempo indeterminado, sob risco de perda do enxerto, ou até mesmo, óbito do paciente. Assim, solicitamos a revisão do primeiro parágrafo da página 43.

Educação continuada para todos os funcionários envolvidos diretamente na dispensação dos medicamentos."

Resposta 11.6: As contribuições aqui dispostas não serão consideradas na atualização deste PCDT. Será atualizado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Profilaxia da Reinfecção pelo Vírus da Hepatite B Pós-Transplante Hepático, publicado pela Portaria SAS/MS nº 469, de 23 de julho de 2002, para o qual as contribuições poderão ser futuramente enviadas.

11.7 - "A Lamivudina é uma droga segura, de baixo custo, bem estabelecida na profilaxia da Hepatite B em pacientes transplantados de fígado, ainda presente em diversos protocolos. Além disso, existe um numero considerável de pacientes em uso da Lamivudina, mantendo carga viral indetectável ha mais de 10 anos."

Resposta 11.7: A lamivudina apresenta reduzida barreira genética e tem propiciado o aparecimento de grande número de casos de resistência viral, induzindo vários casos de reativação da doença, incorrendo nos riscos de infecção persistente e lesão hepática permanente. A recomendação de substituição da lamivudina está documentada na Nota Informativa nº 53/2016 - DDAHV/SVS/MS.

Referências:

Chao DC, Hu KQ. Update on rescue therapies in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. Drug Des Devel Ther. 2013;7:777–88.

Van Bömmel F, Wünsche T, Mauss S, Reinke P, Bergk A, Schürmann D, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. Hepatology. 2004;40(6):1421–5.



12- CONTRIBUIÇÃO.

Síntese das contribuições enviadas em arquivo anexado:

Estas sugestões se referem às vantagens específicas do PEG-IFN- α 2a em relação à alfainterferona convencional (IFNc).

Sugerimos a inclusão do PEGIFN- α 2a em substituição à alfainterferona 2b para o tratamento da hepatite B crônica na fase imunorreativa, independentemente da positividade ou não do HBeAg, na ausência das contraindicações já listadas na versão atual do presente relatório. O uso do PEG-IFN- α 2a deverá ser considerado como uma das opções de primeira linha para indivíduos com hepatopatia compensada, sem comorbidades médicas e psiquiátricas significativas, particularmente quando uma terapia de duração finita for desejável.

Reconhecendo as limitações metodológicas das evidências científicas atualmente disponíveis, esperamos que nossas sugestões, fundamentadas na literatura mundial e alicerçadas no compromisso primário com o bem estar da população, possam contribuir para o aprimoramento das recomendações finais do PCDT, de forma à otimizar o impacto positivo das modificações propostas.

Resposta: Agradecemos e esclarecemos que os comentários apresentados se referem a indicações já contempladas no Protocolo.

13- CONTRIBUIÇÃO

13.1 - "Como um todo, a portaria ficou boa. Lamentamos entretanto a grande demora na publicação desse novo documento. Sugerimos revisão desse protocolos anualmente e nos dispomos a ajudar. No estado do Ceará, consideramos ainda difícil o acesso a realização de elastografia hepática. Só dispomos atualmente de dois aparelhos de elastografia com acesso ao SUS01 aparelho de ARFI no HUWC-UFC e 01 Fibroscan na Associação Brasileira de Pacientes Portadores de Hepatites, sendo este um atendimento voluntário e sem garantia de continuidade. Ainda temos em todo o estado poucas equipes tratando hepatites, a grande maioria concentradas na capital do estado. Dificuldade de acesso aos testes rápidos de hepatite B e C. Todo o estado do Ceará só possui um único CTA de testagem em hepatite C. A maioria dos postos de Fortaleza e municípios do interior não realizam teste rápido de Hepatite.



Concordo quanto a exclusão do alfa interferon e do Adefovir. Consideramos que a Lamivudine ainda é uma droga útil para pacientes que já estejam em tratamento sem falhas. É uma droga bastante segura e de baixo custo. Excluí-la do protocolo totalmente, acarretará em aumento desnecessário dos custos para os pacientes que têm boa resposta."

Resposta 13.1: A lamivudina apresenta reduzida barreira genética e tem propiciado o aparecimento de grande número de casos de resistência viral, induzindo vários casos de reativação da doença, incorrendo nos riscos de infecção persistente e lesão hepática permanente. A recomendação de substituição da lamivudina está documentada na Nota Informativa nº 53/2016 - DDAHV/SVS/MS.

Referências:

Chao DC, Hu KQ. Update on rescue therapies in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:777–88.

Van Bömmel F, Wünsche T, Mauss S, Reinke P, Bergk A, Schürmann D, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2004;40(6):1421–5.

13.2 - "Como centro de transplante de fígado. Necessitamos com urgência incluirmos a profilaxia de reinfecção - reativação da hepatite B para a seguinte situação: Receptor Anti-HBc IgG negativo Doador Anti-HBc IgG positivo Esses receptores necessitam receber profilaxia preferencialmente com entecavir o resto da vida."

Resposta 13.2: As contribuições aqui dispostas não serão consideradas na atualização deste PCDT. Será atualizado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Profilaxia da Reinfecção pelo Vírus da Hepatite B Pós-Transplante Hepático, publicado pela Portaria SAS/MS nº 469, de 23 de julho de 2002, para o qual as contribuições poderão ser futuramente enviadas.

13.3 - "Pág 32 – c. Contraindicação ao tratamento com alfapeguiinterferona: Sugerimos incluir – cirrose hepática (relativa)-Pág 40- Pacientes Portadores de Cirrose Child B e C: Apesar da bula sugerir o uso de 1mg, é consenso que os estudos que estabeleceram essa d"



Resposta 13.3: Cirrose hepática já está contemplada como contra-indicação ao uso de alfapeginterferona.

13.4 - "Discordo com a exclusão da Lamivudine para pacientes que estejam em uso e respondendo sem falhas a terapia."

Resposta 13.4: A lamivudina apresenta reduzida barreira genética e tem propiciado o aparecimento de grande número de casos de resistência viral, induzindo vários casos de reativação da doença, incorrendo nos riscos de infecção persistente e lesão hepática permanente. A recomendação de substituição da lamivudina está documentada na Nota Informativa nº 53/2016 - DDAHV/SVS/MS.

Referências:

Chao DC, Hu KQ. Update on rescue therapies in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:777–88.

Van Bömmel F, Wünsche T, Mauss S, Reinke P, Bergk A, Schürmann D, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2004;40(6):1421–5.

14- CONTRIBUIÇÃO

Concordo totalmente com a recomendação preliminar

Resposta: Sem comentários.

15- CONTRIBUIÇÃO

Síntese das contribuições enviadas em arquivo anexado:

Entre as atualizações propostas pela CONITEC, estão a exclusão de três terapias incluindo o adefovir, medicamento produzido e comercializado pela GSK Brasil. Neste sentido, a GSK tem a intenção de contribuir pontualmente em algumas questões do PCDT com intuito de que o paciente tenha garantia do seu tratamento com consequente controle da doença.

Diante desse contexto, a efetividade e a segurança do adefovir vem sendo comprovados ao longo desses anos e demonstra que, ainda que para uma população



específica de pacientes, o adefovir pode representar uma importante alternativa terapêutica para aqueles que não respondem adequadamente aos demais tratamentos. Além disso, para aqueles pacientes que estão estabilizados com o uso do adefovir, a substituição por outro medicamento pode impactar na resposta clínica alcançada refletindo, em potencial, até no descontrole da doença, desenvolvimento de reações adversas importantes, inclusive, eventos renais que são característicos da doença. Ademais das questões clínicas citadas, e conforme demonstrado pelo próprio PCDT, vale ressaltar que o preço de aquisição do adefovir pelo Ministério da Saúde é o menor comparado àqueles medicamentos propostos para a sua substituição. No entanto, sua manutenção não representa nenhum custo adicional para o sistema. Diante desse contexto, a GSK entende que o adefovir representa uma alternativa terapêutica eficaz, segura e econômica para o paciente com hepatite B e considera que mantê-lo no PCDT significa oferecer maiores opções de tratamento para o paciente.

Resposta: De acordo com as evidências da literatura, o adefovir tem apresentado eficácia menor quando comparado ao tenofovir. Além disso, tem demonstrado menor custo-efetividade quando comparado ao entecavir.

Referências:

Hann HW, Chae HB, Dunn SR. Tenofovir (TDF) has stronger antiviral effect than adefovir (ADV) against lamivudine (LAM)-resistant hepatitis B virus (HBV). *Hepatol Int* 2008;2:244–49.

Tan J, Degertekin B, Wong SN, et al. Tenofovir monotherapy is effective in hepatitis B patients with antiviral treatment failure to adefovir in the absence of adefovir-resistant mutations. *J Hepatol* 2008;48:391–398.

Wang GL, Liu Y, Qiu P, Zhou SF, Xu LF, Wen P, et al. Cost-effectiveness of Lamivudine, Telbivudine, Adefovir Dipivoxil and Entecavir on decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis. 2016;20:866–72.

16- CONTRIBUIÇÃO

"Manter a lamivudine oral 10mg para tratamento da Hepatite B Crônica em crianças. LAMIVUDINE é uma droga aprovada pelo FDA para uso em crianças a partir de 3 anos



de idade; TENOFOVIR aprovado pelo FDA em crianças maiores de 12 anos; ENTECAVIR - aprovada pelo FDA para crianças maiores de 16 anos.

O diagnóstico na atenção básica e a dificuldade de liberação das medicações pela Farmácia do RJ INCLUIR NO PROTOCOLO O TRATAMENTO DA CRIANÇA COM HEPATITE B CRÔNICA.

Que a decisão de tratamento finito (PEG) ou NA ficasse a critério do médico sem sair das normas do protocolo Exemplo: tratamento da Hepatite B em população quilombola (Búzios/RJ).

Que continue a LAMIVUDINE NO TRATAMENTO DA HEPATITE B CRÔNICA EM CRIANÇAS. SOKAL EM, Roberts EA, Mieli-Vergani G, McPhillips P, Johnson M, Barber J. et al. A dose ranging study of the pharmacokinetics, safety, and preliminary efficacy of lamivudine in children and adolescents with chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:590-597 LAM como primeira droga ou resgate do Peginterferon."

Resposta: As recomendações para tratamento de crianças serão contempladas em documento específico.

17- CONTRIBUIÇÃO

17.1 - "SUGESTÃO 01: Página 50 – parágrafo 02: Onde lê-se: “Pacientes com exame HBsAg reagente e com Anti-HBc reagente isolado devem ser submetidos à quantificação do HBV-DNA. “Sugestão de alteração: “Pacientes com exame HBsAg reagente ou com Anti-HBc reagente isolado devem ser submetidos à quantificação do HBV-DNA.” Motivo: Em ambos os casos (HBsAg reagente e anti-HBc isolado) é importante a pesquisa do HBV-DNA. Neste caso, para evitar confusão a troca do “e” por “ou” é adequada."

Resposta 17.1: Foi realizada a adequação no Protocolo, conforme sugerido na contribuição.

17.2 - "SUGESTÃO 02: Página 50 – parágrafo 04: Onde lê-se: “Nos pacientes com risco elevado, o tratamento profilático deverá ser iniciado imediatamente, antes da terapia imunossupressora.” Onde lê-se: “Pacientes HBsAg reagentes ou HBsAg não reagentes, com anti-HBc reagente ou sem anti-HBs reagente, que são candidatos à



terapia com anti-CD20 (rituximabe), anti-CD52 (alemtuzumab), quimioterapia para neoplasias hematológicas e transplante de medula óssea, são considerados de alto risco para reativação viral, devendo receber terapia profilática antes do início do tratamento, independentemente dos níveis de HBV-DNA.” Sugestão de alteração: Retirar os termos “iniciar antes da terapia imunossupressora”. Acrescentar: “Em casos em que se opte por terapia profilática, esta pode ser iniciada alguns dias antes da terapia imunossupressora ou junto com a mesma. Todavia, em casos de neoplasias ou doenças com manifestações graves, o início da profilaxia para reativação da hepatite B não deve retardar em nenhuma hipótese o tratamento da doença de base. Se houver indisponibilidade de começar a profilaxia antes ou junto com a imunossupressão, deve-se iniciar o tratamento da doença de base e, em seguida a profilaxia tão logo seja possível.” Motivo: No Brasil, em geral as farmácias de distribuição de medicamentos especiais têm um prazo legal para avaliar os pedidos de antivirais e dispensá-los. Caso o protocolo diga que “é necessário começar o anti-viral para profilaxia antes do tratamento imunossupressor”, é possível que os pacientes tenham importante prejuízo à doença de base, pois passarão a esperar a liberação do antiviral para iniciar o tratamento da doença de base. É importante considerar que muitos pacientes em terapia imunossupressora apresentam neoplasias ou doenças auto-imunes graves. Nestes casos, não é aceitável adiar o tratamento da doença de base para fazer profilaxia de hepatite B.”

Resposta 17.2: As contribuições foram consideradas no Protocolo com base nas recomendações do EASL 2012:

"Nos pacientes com risco elevado, tais como pacientes que farão uso de quimioterápicos ou outros medicamentos imunossupressores - que são considerados de alto risco para a reativação viral - o tratamento profilático está indicado e pode ser iniciado alguns dias antes da terapia imunossupressora ou junto com a mesma. Todavia, em casos de neoplasias ou doenças com manifestações graves, o início da profilaxia para reativação da hepatite B não deve retardar o tratamento da doença de base. Se houver indisponibilidade de início da profilaxia antes ou junto com a imunossupressão, deve-se iniciar o tratamento da doença de base e, em seguida, a profilaxia tão logo possível."

Referências:

European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines:



Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol [Internet]. European Association for the Study of the Liver; 2012;57(1):167–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>.

17.3 - "SUGESTÃO 03: Página 50 – paragrafo 04 Onde lê-se: “Pacientes HBsAg reagentes ou HBsAg não reagentes, com anti-HBc reagente ou sem anti-HBs reagente, que são candidatos à terapia com anti-CD20 (rituximabe), anti-CD52 (alemtuzumab), quimioterapia para neoplasias hematológicas e transplante de medula óssea, são considerados de alto risco para reativação viral, devendo receber terapia profilática antes do início do tratamento, independentemente dos níveis de HBV-DNA (Anexo B).” Sugestão de alteração: “Pacientes HBsAg reagentes ou HBsAg não reagentes com anti-HBc reagente (independente dos títulos de anti-HBs) que são candidatos à terapia com anti-CD20 (rituximabe), anti-CD52 (alemtuzumab), quimioterapia para neoplasias hematológicas e transplante de medula óssea, são considerados de alto risco para reativação viral, devendo receber terapia profilática antes do início do tratamento, independentemente dos níveis de HBV-DNA (Anexo B).” Motivo: Conforme escrito anteriormente, o texto gera dúvidas.”

Resposta 17.3: A proposta de reestruturação do parágrafo contribui para o melhor entendimento e será incorporada.

Referência:

Hwang, Jessica P e Lok, Anna S F. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. Nature reviews gastroenterology & hepatology. 19 de Novembro de 2014, Vol. 11, pp. 209-219.

17.4 - "SUGESTÃO 04: Sugestão de acréscimo: Cabe ao médico assistente avaliar isoladamente cada caso baseando-se em novas evidências que venham a surgir na literatura para decidir sobre tratamento profilático ou preemptivo dentro das recomendações deste protocolo. Motivo: Trata-se de um tema em que a literatura é escassa e está em constante transformação. Este PCDT irá vigorar por alguns anos e suas recomendações têm valor educacional, porém também legal. É bastante provável que as recomendações hoje vigentes sobre reativação viral em imunossupressão se modifiquem nos próximos anos. Apenas como exemplo, é possível que, no futuro, o



título de anti-HBs seja um fator determinante na decisão sobre tratamento profilático ou preemptivo. Desta forma, é preciso dar liberdade ao médico assistente para escolher a melhor abordagem para seu paciente dentro das novas informações que serão disponíveis na literatura nos últimos anos. Caso contrário, o médico assistente ficará obrigado a iniciar sempre a profilaxia em determinados casos, mesmo que a literatura promova novas evidências."

Resposta 17.4: As indicações do protocolo são fundamentadas nas mais recentes publicações científicas e nos guidelines internacionais vigentes. As recomendações do protocolo são diretrizes terapêuticas adotadas, nacionalmente, no Sistema Único de Saúde e são atualizadas periodicamente conforme as novas evidências científicas.

18- CONTRIBUIÇÃO

18.1 - "Página 23 - V. Fase HBsAg negativa primeiro parágrafo - última linha:...O acompanhamento regular pode estar indicado para os pacientes nessa fase, em situações de imunossupressão."

Resposta 18.1: A "fase HBsAg negativa" se refere à fase da história natural da hepatite B crônica em que há perda do HBsAg e pode persistir baixo nível de replicação viral, geralmente com HBV DNA sérico indetectável, além da presença de anti-HBc, com ou sem anti-HBs. A relevância clínica da infecção oculta pelo HBV ainda é incerta. No entanto, a imunossupressão pode ocasionar a reativação do HBV e, se houver progressão para cirrose antes da perda do HBsAg, há o risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. Portanto, não é possível definir uma conduta única para todos os casos.

Referências:

European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol [Internet]. European Association for the Study of the Liver; 2012;57(1):167–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>.

World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Guidelines. 2015;(March):166.



18.2 - "página 26 - quarto parágrafo: Devido as características fisiopatológicas..., duas ou três consultas ao ano. (no lugar de quatro consultas)."

Resposta 6.2: O número de consultas foi alterado para 2 a 4 consultas ao ano, considerando o prazo para emissão do Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (LME).

Referência:

Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções [Internet]. 2015. Available from: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_PCDT-HepatiteC-CP.pdf

18.3 - "página 30 - b. Exames recomendados para pacientes SEM cirrose. Apenas INR, não há necessidade de coagulograma. Apenas creatinina, não há necessidade de Na, K e ureia."

Resposta 18.3: Com base nas recomendações do EASL 2012, os exames de coagulograma, proteína total e bilirrubinas serão indicados, para os pacientes com cirrose, a cada 3-4 meses no primeiro ano de acompanhamento e a cada 6 meses após o 1º ano de acompanhamento. Para os pacientes sem cirrose, esses exames serão indicados com periodicidade de 6 a 12 meses. Os exames de função renal serão recomendados no intervalo de 6 a 12 meses, conforme risco de lesão renal.

Referência:

European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol [Internet]. European Association for the Study of the Liver; 2012;57(1):167–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>.

18.4 - "página 31 - b. Outros critérios de inclusão...NÃO há indicação para tratamento de TODO paciente > 35 anos, exceto se preencher critérios de atividade da doença, apresentar manifestações extra-hepáticas ou história familiar de HCC. Aqueles com >35 anos, HBeAg + e ALT normal ou pouco elevada podem ser tratados.

Resposta 18.4: Com base nas recomendações do EASL 2012, da OMS e nas



considerações do Comitê Técnico Assessor, o tratamento será recomendado para adultos maiores de 30 anos portadores de HBV, sem evidências clínicas de cirrose, com HBeAg reagente, independentemente do HBV-DNA.

Referências:

European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol [Internet]. European Association for the Study of the Liver; 2012;57(1):167–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>.

World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Guidelines. 2015;(March):166.

18.5 - página 33 - último parágrafo, última linha:...orienta-se o cirurgião a realizar biópsia por agulha sob visão direta."

Resposta 18.5: Não há recomendação na literatura que justifique a realização de biópsia por agulha sob visão direta.

18.6 - "Excesso de exames complementares.

A implantação deste protocolo trará diversos benefícios para acompanhamento e tratamento dos pacientes com HBV e coinfeções."

Resposta 18.6: Com base nas recomendações do EASL 2012, os exames de função renal serão recomendados no intervalo de 6 a 12 meses, conforme risco de lesão renal, que também se caracteriza uma contra-indicação para o uso de tenofovir¹. Os exames de função hepática e de vias biliares serão recomendados no intervalo de 3 a 6 meses, conforme atividade da doença ou cirrose hepática¹. Os exames TSH e T4L serão recomendados a cada 12 meses, correspondente ao tempo de tratamento, para efeitos de segurança do paciente¹. Nos casos de terapia com alfapeginterferona, esses exames podem ser indicados com periodicidade ainda menor. A avaliação de lipídios e cinética do ferro serão indicados para os pacientes em uso de tenofovir² e nos casos de descompensação hepática e de cirrose. A densitometria será recomendada a cada 48 meses para mulheres acima de 40 anos em transição menopausal e homens acima dos 50 anos de idade com risco de perda óssea, e



individualizada para os pacientes em uso de tenofovir ou com antecedentes relevantes^{3,4}. Os exames de coagulograma, proteína total e bilirrubinas serão indicados, para os pacientes com cirrose, a cada 3-4 meses no primeiro ano de acompanhamento e a cada 6 meses após o 1º ano de acompanhamento. Para os pacientes sem cirrose, esses exames serão indicados com periodicidade de 6 a 12 meses¹.

Referências:

1. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol [Internet]. European Association for the Study of the Liver; 2012;57(1):167–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>.
2. Fundação Ezequiel Dias (FUNED). Fumarato de Tenofovir Desoproxila comprimido revestido de 300 mg – Bula do Profissional de Saúde. p. 1–29.
3. Brandão CMA, Camargos BM, Zerbini CA, Plapler PG, Mendonça LM de C, Albergaria B-H, et al. Posições oficiais 2008 da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens). Arq Bras Endocrinol Metabol [Internet]. 2009;53(1):107–12.
4. Shlay C, Martinez E, Reiss P, Visnegarwala F, Carr AD. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. AIDS. 2009;23(12):1519–29.

18.7 - "A Lamivudina é uma droga segura, de baixo custo, e ainda temos pacientes em uso, mantendo carga viral indetectável há anos."

Resposta 18.7: A lamivudina apresenta reduzida barreira genética e tem propiciado o aparecimento de grande número de casos de resistência viral, induzindo vários casos de reativação da doença, incorrendo nos riscos de infecção persistente e lesão hepática permanente. A recomendação de substituição da lamivudina está documentada na Nota Informativa nº 53/2016 - DDAHV/SVS/MS.

Referências:

Chao DC, Hu KQ. Update on rescue therapies in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. Drug Des Devel Ther. 2013;7:777–88.



Van Bömmel F, Wünsche T, Mauss S, Reinke P, Bergk A, Schürmann D, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2004;40(6):1421–5.

19- CONTRIBUIÇÃO

19.1- "Inclusão de um tópico sobre profilaxia para pacientes em uso de medicações como rituximab, pos transplante de medula ossea, etc."

Resposta 19.1: Esse tópico já está contemplado na página 50 deste documento.

19.2- "Inclusão de métodos não invasivos de avaliação de fibrose hepática (fibroscan, etc) como possibilidade de avaliação dos casos iguais ou maiores de F2 na decisão do tratamento Comitê Gestor a nível estadual para avaliação de casos especiais não contemplados no novo Protocolo."

Resposta 19.2: O exame de elastografia ultrassônica hepática foi incorporado no Sistema Único de Saúde (SUS) por meio de Portaria publicada no Diário Oficial da União de 30/09/2015. O procedimento já integrava o rol de exames reconhecidos pelo novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. O relatório que recomenda a inclusão da elastografia hepática no rol de procedimentos do SUS está disponível em:

http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Elastografia_final.pdf.

19.3 - "Discordo da exclusão da lamivudina. Embora uma minoria, há pacientes em uso de lamivudina há 10-15 anos sem evidências de resistência, documentados na literatura. Além disso, em casos de profilaxia curta, inferior há 12 meses pode ser usado com segurança. Como se trata de medicação de baixíssimo custo, apesar da baixa barreira genética, acho que deveria ser mantida para essas situações."

Resposta 19.3: A lamivudina apresenta reduzida barreira genética e tem propiciado o aparecimento de grande número de casos de resistência viral, induzindo vários casos de reativação da doença, incorrendo nos riscos de infecção persistente e lesão hepática permanente. A recomendação de substituição da lamivudina está documentada na Nota Informativa nº 53/2016 - DDAHV/SVS/MS.



Referências:

Chao DC, Hu KQ. Update on rescue therapies in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:777–88.

Van Bömmel F, Wünsche T, Mauss S, Reinke P, Bergk A, Schürmann D, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2004;40(6):1421–5.

20- CONTRIBUIÇÃO

"Ampliação do uso da ozonioterapia como tratamento auxiliar para os pacientes portadores de hepatite B e coinfeções.

A ozonioterapia medicinal tem um efeito bactericida, fungicida e antiviral. É uma terapia segura por a incidência de efeitos adversos serem somente 0,0007%, uma das menores na medicina. Essa terapia tem um efeito letal direto em ambas as fases aguda e crônica da hepatite B. Estudos provam que o ozônio na corrente sanguínea matam os vírus sem danificar as células sadias do indivíduo. O tratamento com o ozônio em baixas concentrações (5-40mg/mL) é utilizado para melhorar a resposta imune e aumentar enzimas antioxidantes no corpo humano."

Resposta: O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas consiste em documento técnico que trabalha com tecnologias recomendadas na literatura científica e incorporadas ao Sistema Único de Saúde. Uma busca por ozônio e hepatites utilizando a expressão de busca ("Ozone"[Mesh]) AND "Hepatitis"[Mesh] na base de dados MEDLINE identificou apenas 16 publicações, das quais apenas quatro artigos identificam experiência da prática em pacientes portadores de hepatite B. As publicações encontram-se disponíveis nos idiomas russo (2) e chinês (1). A ozonioterapia não figura como modalidade de tratamento recomendada nas diversas publicações de sociedades científicas e nos guias da Organização Mundial da Saúde.

Referências:

European Association for the Study of the Liver. Normas de Orientação Clínica da EASL: Abordagem da infecção crônica pelo vírus da hepatite B. *Journal of Hepatology.* 2012, Vol. 57, pp. 167-185.

Lok, Anna S. F. e McMahon, Brian J. AASLD practice guideline update: chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology.* Setembro de 2009.



Liaw, Yun-Fan, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatology International*. 2012, Vol. 6, pp. 531-561.

Management of chronic hepatitis B: Canadian Association for the Study of the Liver consensus guidelines. Coffin, Carla, Kung, Scott e Ma, Mang. 12, s.l. : Pulsus Group, December de 2012, *Canadian journal of Gastroenterology* , Vol. 26, pp. 917-938.

World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva : World Health Organization, 2015. p. 166. <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-b-guidelines/en/>.

KASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. The Korean Association for the Study of the Liver (KASL). 1, Seoul : s.n., March de 2016, *Clinical and molecular hepatology*, Vol. 22, pp. 18-75.

National Institute for Health and Care Excellence. Hepatitis B (chronic) overview. NICE. [Online] [Citado em: 20 de Agosto de 2014.] <http://pathways.nice.org.uk/pathways/hepatitis-b-chronic?fno=1>.