FELIPE PEREIRA DE SOUZA

Avaliação assistencial da população atendida no ambulatório A2MG404 (Hepatite B) da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HC-FMUSP

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia
Orientadora: Profa. Dra. Suzane Kioko Ono

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Souza, Felipe Pereira de
Avaliação assistencial da população atendida no
ambulatorio A2MG404 (Hepatite B) da Divisão de
Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HC-FMUSP
/ Felipe Pereira de Souza. -- São Paulo, 2018.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientadora: Suzane Kioko Ono.

Descritores: 1.Hepatite B 2.Saúde pública
3.Epidemiologia 4.Antivirais 5.Atenção terciária à
saúde 6.Administração de serviços de saúde
7.Necessidades e demandas de serviços de saúde
8.Visita a consultório médico 9.Pacientes não
comparecentes 10.Absenteísmo

USP/FM/DBD-188/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

Aos meus pais, Ezilda e Inácio,
amparo e alento da minha existência.

À memória de Ana Caroline,
irmã querida que tão cedo da vida foi levada.

À minha irmã Gabriele Vitória,
vitória que nos veio em meio à escuridão e encheu-nos de luz novamente.

À Kácio Almeida de Souza,
que, com seu companheirismo e carinho, me dá forças para nunca desistir.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Suzane Kioko Ono, por ter me concedido a honra de ser seu aluno, por sempre acreditar em mim e no meu potencial. Obrigado por todos os ensinamentos, conversas e auxílio ao longo da minha formação científica e profissional. Sem a contribuição e dedicação da senhora, este trabalho não seria possível de ser realizado.

Ao Prof. Dr. Flair José Carrilho, obrigado pelo incentivo à pesquisa científica que tanto valoriza; pelos diversos momentos de reflexão e pela sabedoria compartilhada conosco, seus alunos, a quem zela com tanta dedicação e cuidado; inclusive, viabilizando a concessão de bolsas de estudo, apoio para participação em eventos científicos e, sempre que possível, trazendo sugestões para a condução de nossas pesquisas científicas, contribuindo para a melhoria constante destas.

À Profa. Dra. Maria Aparecida Basile, obrigado pela amizade e acolhimento nesta faculdade; por sempre me aconselhar nos momentos necessários e por todo o amparo a mim prestado no momento de maior dificuldade de minha vida. Sem sua dedicação, amizade e cuidado, nada do que foi realizado seria possível.

À Profa. Dra. Elia Tamaso Espin Garcia Caldini, a quem tenho como um grande exemplo de vida, pela determinação em lutar pelos próprios sonhos; e por sempre demonstrar tamanha humanidade, carinho e respeito, principalmente, a nós, seus alunos. Muito obrigado por todos os ensinamentos, conselhos e, principalmente, pela sua amizade e acolhimento ao longo de todos estes anos. Saiba que tenho muito carinho e admiração pela senhora.

A todos os professores e professoras que contribuíram para minha formação até este momento, meu respeito, reconhecimento e agradecimento, especialmente às professoras doutoras Raquel Bagattini e Ana Paula de Melo Loureiro, as quais me iniciaram na carreira científica com suas supervisões e orientações; e à Profa. Regina, responsável pela minha alfabetização: sem sua dedicação e carinho nenhuma palavra contida neste trabalho seria possível de ser escrita.

Aos membros da banca do exame de qualificação: Prof. Dr. José Jukemura, Profa. Dra. Gersa Maria Figueiredo, Profa. Dra. Wanda Regina Caly, Dra. Maria Cássia Jacintho Mendes Corrêa e Prof. Dr. Tomás Navarro Rodrigues, agradeço pelos valiosos ensinamentos, correções e sugestões.

À Mariana Akemi Nabeshima, minha amiga a quem muito prezo e respeito. Obrigado por todo o auxílio na realização deste projeto, por todos os momentos de conversa, risadas e conselhos.

Aos amigos que fiz no grupo da Dra. Suzane durante todos esses anos em que o projeto foi desenvolvido: Júlia Pires, Denise Ferreira, Chris Omosako, Karen Miyamura, Karine Koike, Talita Rocha, Rodrigo Abreu, Vera Kim, Ramon Bispo, Larissa Nakano, Rosana Braga, Victor Vaisberg, Dona Celina, Paulo Nasser, Camila Ferreira, residentes em farmácia e demais companheiros do serviço, meu respeito e reconhecimento pelo auxílio dispensado nas várias fases deste trabalho.

Aos médicos da unidade A2MG404, especialmente ao Dr. Luís Cláudio Alfaia Mendes e seus residentes, agradeço por auxiliarem na condução do trabalho.

Ao Departamento de Gastroenterologia, representado nas pessoas de Cláudia Arruda, Fátima Gomes, Fernando, Rita, Norma, Dona Bel, Fabiana Bispo e Vilma Libério, agradeço pela ajuda e pela atenção.

À Divisão de Biblioteca e Documentação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, representada na pessoa de Isabel Figueiredo, do Serviço de Acesso à Informação, agradeço pelo auxílio e atenção dispensada na etapa de formatação e padronização da dissertação.

Meu especial agradecimento à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) (processo 1532764) pelo auxílio financeiro, sem o qual esse trabalho não seria possível.

Aos pacientes, motivo de existência desta pesquisa, muito obrigado.

*“Um dos segredos do sucesso é se recusar a deixar que
reveses temporários nos derrotem.”*

Mary Kay Ash (1918 - 2001)

“O futuro pertence àqueles que acreditam na beleza de seus sonhos.”

Anna Eleanor Roosevelt (1884 - 1962)

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1	Agente etiológico da Hepatite B	3
2.2	Transmissão viral e fatores de risco para a infecção por HBV	4
2.3	Diagnóstico, fases da doença e fatores de risco associados com a progressão da infecção por HBV	4
2.4	Epidemiologia da infecção pelo HBV.....	7
2.4.1	Classificação e distribuição genotípica do HBV	9
2.4.2	Prevalência do HBV e demografia do Município de São Paulo	11
2.5	Tratamento da infecção pelo HBV	12
2.6	Importância do acompanhamento médico de doentes crônicos	13
3	OBJETIVOS	15
3.1	Objetivo primário.....	15
3.2	Objetivos secundários	15
4	MATERIAL E MÉTODO.....	16
4.1	Aspectos éticos.....	16
4.2	Desenho do estudo e população	16
4.3	Critérios de inclusão	17
4.4	Critérios de exclusão	17
4.5	Casuística	17
4.5.1	Algoritmo de seleção de pacientes	17
4.6	Obtenção, gerenciamento e instrumentos de coleta de dados.....	19
4.6.1	SIGH-PRODESP, ProntMed e HCMED.....	19
4.6.2	Classificação dos estados de doença da Hepatite B	20
4.6.3	Cálculo do APRI	20

4.6.3.1	Interpretação clínica - APRI	22
4.6.4	Cálculo do FIB-4.....	22
4.6.4.1	Interpretação clínica - FIB-4.....	23
4.6.5	REDCap	23
4.7	Análise estatística.....	23
5	RESULTADOS	24
5.1	Características demográficas da população.....	24
5.2	Características clínicas da população	27
5.3	Tratamento antiviral.....	31
5.4	Indicadores de prestação de serviços do ambulatório A2MG404.....	44
6	DISCUSSÃO	45
7	CONCLUSÕES.....	56
8	ANEXOS.....	58
8.1	Anexo A – Aprovação do projeto pela CAPPesq.....	58
8.2	Anexo B – Aprovação da alteração do pesquisador executante e período de coleta de dados	59
8.3	Anexo C – Aprovação da alteração de título do projeto de pesquisa ..	60
8.4	Anexo D – Fluxo para geração de relatórios de consultas - SIGH PRODESP	61
8.5	Anexo E – Dados de imigração (2006-2015) cedidos pela Polícia Federal brasileira	65
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	86

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

%	Por cento
-	Menos; negativo; não reagente
+	Mais; positivo; reagente
<	Menor
≤	Menor ou igual a
=	Igual a
>	Maior
≥	Maior ou igual a
A2MG404	Ambulatório 404 do Serviço de Gastroenterologia
AgHBc	Antígeno do <i>core</i> do vírus da hepatite B
AgHBe	Antígeno e do vírus da hepatite B
AgHBs	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
ALT	Alanina aminotransferase
Anti-HBc	Anticorpo do antígeno do <i>core</i> do vírus da hepatite B
Anti-HBe	Anticorpo do antígeno e do vírus da hepatite B
Anti-HBs	Anticorpo do antígeno de superfície do vírus da hepatite B
APRI	Do inglês, <i>AST to platelet ratio index</i>
AST	Aspartato aminotransferase
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CHC	Carcinoma hepatocelular
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CNS	Cartão Nacional de Saúde
CPF	Cadastro de Pessoa Física
DNA	Do inglês, <i>deoxyribonucleic acid</i>
Dr.	Doutor
Dra.	Doutora
EASL	Do inglês, <i>European Association for the Study of the Liver</i>
FDA	Do inglês, <i>Food and Drug Administration</i>
FIB-4	Do inglês, <i>Fibrosis-4 index</i>
g/dL	Grama por decilitro

HBV	Do inglês, <i>hepatitis B virus</i>
HC	Hospital das Clínicas
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCMED	Sistema Médico do Hospital das Clínicas
HCV	Do inglês, <i>hepatitis C virus</i>
HDV	Do inglês, <i>hepatitis D virus</i>
HIPAA	Do inglês, <i>Health Insurance Portability and Accountability Act</i>
HIV	Do inglês, <i>human immunodeficiency virus</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICHC	Instituto Central do Hospital das Clínicas
IgM	Imunoglobulina do tipo M
kb	Kilo bases
L	Litro
LIM-07	Laboratório de Investigação Médica 07
mEq/L	Miliequivalente por litro
mg/dL	Miligrama por decilitro
mil/mm ³	Mil por milímetro cúbico
mL	Mililitro
n	Número absoluto
ng/mL	Nanograma por mililitro
nm	Nanômetro
NUC	Do inglês, <i>nucleos(t)ide analogues</i>
ORF	Do inglês, <i>open-reading frames</i>
<i>p</i>	Probabilidade calculada / aproximada
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PCR	Do inglês, <i>polymerase chain reaction</i>
PIB	Produto Interno Bruto
PRODESP	Companhia de Processamento de Dados do Estado de São Paulo
Prof.	Professor
Profa.	Professora
ProntMED	Prontuário eletrônico médico

Q25	Primeiro intervalo interquartil
Q50	Segundo intervalo interquartil
Q75	Terceiro intervalo interquartil
REDCap	Do inglês, <i>Research Electronic Data Capture</i>
RGHC	Registro Geral do Hospital das Clínicas
RVS	Resposta virológica sustentada
SIGH	Sistema Integrado de Gestão Hospitalar
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SP	Estado de São Paulo
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
U/L	Unidades por litro
UI/L	Unidades internacionais por litro
UI/mL	Unidades internacionais por mililitro
Vs.	Versus
VSN	Valor superior normal

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação esquemática do vírion e do genoma viral do HBV	3
Figura 2: Marcadores e história natural da infecção crônica pelo HBV	7
Figura 3: Classificação das regiões em função da prevalência de infecção	8
Figura 4: Distribuição geográfica mundial dos genótipos do HBV	10
Figura 5: <i>Timeline</i> - medicamentos aprovados pela <i>FDA</i> para o tratamento da infecção por HBV	13
Figura 6: Fluxograma de inclusões e exclusões do projeto de pesquisa	18
Figura 7: Casos de Hepatite B segundo sexo, A2MG404, 2005-2015	26
Figura 8: Novos casos de infecção por HBV por ano, A2MG404, 2005-2015..	26
Figura 9: Imigração no Brasil. Número de imigrantes registrados pela Polícia Federal por ano	46
Figura 10: Ranking – Países de origem dos imigrantes que chegaram ao Brasil em 2015, de acordo com registros da Polícia Federal	46
Figura 11: Taxas cumulativas de resistência aos principais análogos de nucleosídeos utilizados no manejo da infecção por HBV.....	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação dos estados de doença da Hepatite B.....	20
Tabela 2: Características demográficas dos pacientes portadores de HBV atendidos no serviço	25
Tabela 3: Prevalência de infecções por HCV e HIV em pacientes portadores de HBV atendidos no serviço	27
Tabela 4: Prevalência dos estados de doença da Hepatite B nos pacientes atendidos no serviço	28
Tabela 5: Parâmetros bioquímicos, escores APRI e FIB-4 dos pacientes portadores de HBV atendidos no serviço	29
Tabela 6: Medicamentos utilizados para o manejo da infecção pelo HBV	32
Tabela 7: Escores e parâmetros bioquímicos de pacientes portadores de HBV tratados com Lamivudina, n = 33 pacientes	33
Tabela 8: Escores e parâmetros bioquímicos de pacientes portadores de HBV tratados com Tenofovir, n = 47 pacientes	34
Tabela 9: Escores e parâmetros bioquímicos de pacientes portadores de HBV tratados com Entecavir, n = 30 pacientes	35
Tabela 10: Escores e parâmetros bioquímicos de pacientes portadores de HBV tratados com Adefovir, n = 3 pacientes	36
Tabela 11: Escores e parâmetros bioquímicos de pacientes portadores de HBV tratados com Alfa interferon 2b, n = 3 pacientes	37
Tabela 12: Escores e parâmetros bioquímicos de pacientes portadores de HBV tratados com Lamivudina em associação com Tenofovir, n = 35 pacientes.....	38
Tabela 13: Escores e parâmetros bioquímicos de pacientes portadores de HBV tratados com Lamivudina em associação com Adefovir, n = 5 pacientes	39
Tabela 14: Escores e parâmetros bioquímicos de pacientes portadores de HBV tratados com Tenofovir em associação com Entecavir, n = 8 pacientes	40
Tabela 15: Escores e parâmetros bioquímicos de pacientes portadores de HBV tratados com Adefovir em associação com Entecavir, n = 2 pacientes.....	41

Tabela 16: Taxa de soroconversão de AgHBs e AgHBe dos pacientes portadores de HBV em função do tratamento recebido.....	42
Tabela 17: Comparação entre os parâmetros finais de pacientes portadores de HBV tratados com Lamivudina, Tenofovir e Entecavir	42
Tabela 18: Detalhamento de consultas de pacientes portadores de HBV registradas no período de seguimento do estudo	44

RESUMO

Souza FP. Avaliação assistencial da população atendida no ambulatório A2MG404 (Hepatite B) da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HC-FMUSP [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: A infecção pelo vírus da Hepatite B (HBV) é um grande problema de saúde pública, uma vez que cerca de 257 milhões de pessoas em todo o mundo são acometidas pelo vírus. Mundialmente, devido ao grande movimento migratório, descrevem-se mudanças no perfil dos pacientes portadores de HBV. Desta forma, objetivamos caracterizar a população de pacientes portadores HBV atendidos no ambulatório A2MG404 de Hepatites Virais do HC-FMUSP.

Métodos: Este foi um estudo retrospectivo descritivo de 617 novos pacientes com exames sorológicos positivos para HBV, em seguimento no ambulatório A2MG404 entre janeiro de 2005 e dezembro de 2015. Dados demográficos, epidemiológicos e clínicos foram obtidos de prontuários eletrônicos institucionais (SIGH-PRODESP, HCMED e ProntMed). A coleta e gerenciamento de dados foi realizada utilizando o *software on-line REDCap* (V6.16.4). A análise estatística foi realizada utilizando o *software R* (V3.3.0). O teste de *Shapiro-Wilk* foi utilizado para testar a normalidade dos dados; dados não paramétricos foram comparados utilizando-se o teste de *Wilcoxon-Mann-Whitney*; as proporções entre populações foram comparadas utilizando-se o Teste Z. Foram considerados estatisticamente significativos valores de $p < 0,05$. **Resultados:** Foi observada predominância do sexo masculino (60,9%); mediana de idade de 48 anos; raça branca (70,8%) e nível de escolaridade baixo [ensino fundamental completo (37,4%)] entre os pacientes. A maioria deles eram brasileiros (93,5%), residentes no estado de São Paulo (98,4%), principalmente na cidade de São Paulo (63,6%). Pacientes residentes em outros estados do Brasil também foram atendidos no serviço (1,6%), bem como estrangeiros (6,5%). Coinfecção por HCV foi identificada em 7,8% dos pacientes; e por HIV em 1,3% destes. De base, 109/617 (17,66%) pacientes eram AgHBe positivo [infecção crônica: 42/617 (6,8%); hepatite crônica: 67/617 (10,8%)]; 350/617 (56,72%) pacientes eram AgHBe negativo [infecção crônica: 290/617 (47,0%); hepatite crônica: 60/617 (9,7%)]; 104/617 (16,9%) pacientes eram Anti-HBc Total e Anti-HBs positivos; 49/617 (8,0%) pacientes eram Anti-HBc Total isolado; e 5/617 (0,8%) pacientes eram portadores de perfil sorológico anômalo da hepatite B. Entre o início e término de seguimento foram observados diminuição significativa dos valores de ALT, AST, APRI, carga viral ($p < 0,001$), hemoglobina ($p = 0,007$) e bilirrubina total ($p = 0,011$), bem como aumento significativo de bilirrubina direta e INR ($p < 0,001$). O FIB-4 não apresentou diferença estatisticamente significativa no mesmo intervalo. A análise mostra que 30,3% dos pacientes receberam tratamento com antivirais, sendo Tenofovir (28,3%) o mais prescrito, seguido de Lamivudina (19,8%), Tenofovir+Lamivudina (19,8%) e Entecavir (19,2%). Entecavir apresentou a maior taxa de soroconversão de AgHBe (6/9; 66,66%), enquanto que Lamivudina apresentou a maior taxa para AgHBs (5/30; 16,66%). Tenofovir possui maior potencial para redução de carga viral, aumento de plaquetas e melhora de enzimas hepáticas do que Lamivudina e Entecavir ($p < 0,05$). No total, foram realizadas 5412 consultas médicas, sendo a maioria delas do tipo “seguimento” (85,8%). Faltas foram registradas em 11,9% das consultas médicas agendadas no período. **Conclusões:** A população atendida no serviço é heterogênea, com representação de diferentes sexos, etnias, faixas etárias e nacionalidades; ao menos 14 nacionalidades representadas, refletindo o fenômeno da migração observado globalmente. São necessárias ações educacionais para promoção da adesão aos cuidados médicos adequados.

Descritores: hepatite B; saúde pública; epidemiologia; antivirais; atenção terciária à saúde; administração de serviços de saúde; necessidades e demandas de serviços de saúde; visita a consultório médico; pacientes não comparecentes; absenteísmo.

SUMMARY

Souza FP. Assistance assessment of the population served at the ambulatory A2MG404 (Hepatitis B) of the Division of Gastroenterology and Clinical Hepatology of HCFMUSP [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

Background: Hepatitis B virus (HBV) is a major public health problem with significant burden across all global regions, once they affect about 250 million people around the world. Worldwide, due to the great migratory movement, changes were described in the profile of patients with hepatitis B. In this way, we aimed to characterize the population of patients with chronic hepatitis B seen in the ambulatory A2MG404 of Viral Hepatitis of HC-FMUSP. **Methods:** This was a retrospective descriptive study of 617 new patients with positive serological tests results for HBV, followed up in the A2MG404 ambulatory between January 2005 and December 2015. Demographic, epidemiological and clinical data were obtained from institutional electronic medical records (SIGH-PRODESP, HCMED and ProntMed). Data collection and management was performed using REDCap online software (V6.16.4). Statistical analysis was performed using R software (V3.3.0). Shapiro-Wilk Test was used to test the normality of the data; non-parametric data were compared using Wilcoxon-Mann-Whitney Test; proportions among populations were compared using the Z-Test. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant. **Results:** Male predominance (60.9%); median age of 48 years; white race (70.8%) and low educational level (37.4%) was observed among the patients. Most of them were Brazilian (93.5%), living in the State of São Paulo (98.4%), mainly in the city of São Paulo (63.6%). Patients living in other Brazilian states were also assisted in the service (1.6%), as well as foreigners (6.5%). HCV coinfection were identified in 7.8% of patients; and HIV in 1.3% of these. At baseline, 109/617 (17.66%) patients were HBeAg positive [chronic infection: 42/617 (6.8%); chronic hepatitis: 67/617 (10.8%)]; 350/617 (56.72%) patients were HBeAg negative [chronic infection: 290/617 (47.0%); chronic hepatitis: 60/617 (9.7%)]; 104/617 (16.9%) patients were Total Anti-HBc and Anti-HBs positive; 49/617 (8.0%) patients were Anti-HBc Total isolated; and 5/617 (0.8%) patients had anomalous serological profile of hepatitis B. Significant decrease in ALT, AST, APRI, viral load ($p < 0.001$), hemoglobin ($p = 0.007$) and total bilirubin ($p = 0.011$); as well as significant increase of direct bilirubin and INR ($p < 0.001$) of patients were observed during the follow-up. FIB-4 score didn't present a statistically significant difference in the same interval. The analysis shows that 30.3% of the patients received antiviral treatment, being Tenofovir (28.3%) the most prescribed, followed by Lamivudine (19.8%), Tenofovir+Lamivudine (19.8%) and Entecavir (19.2%). Entecavir presented the highest HBeAg seroconversion rate (6/9; 66.66%), whereas Lamivudine presented the highest rate for HBsAg (5/30, 16.66%). Tenofovir has greater potential for viral load reduction, platelet increase, and hepatic enzymes normalization than Lamivudine and Entecavir ($p < 0.05$). In total, 5412 medical appointment were performed, most of them was classified as "follow up" type (85.8%). Absences were recorded in 11.9% of the medical appointments scheduled in the period. **Conclusions:** The population served in the service is heterogeneous, with representation of different genders, ethnicities, age groups and nationalities. In it, at least 14 nationalities are represented, reflecting the phenomenon of immigration observed worldwide. Educational actions are required to promote adherence to the necessary medical care for these patients.

Descriptors: hepatitis B; public health; epidemiology; antiviral agents; tertiary healthcare; health services administration; health services needs and demand; office visits; no-show patients; absenteeism.

1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da Hepatite B (do inglês, *hepatitis B virus*, HBV) é um grande problema de saúde pública com significativa carga em todas as regiões do mundo, uma vez que cerca de 257 milhões de pessoas em todo o planeta são acometidas por infecção pelo vírus¹. A maioria das infecções causadas pelo HBV são assintomáticas e em 1 a 5% dos casos de infecção em adultos, o vírus persiste, conduzindo à infecção crônica por HBV²⁻⁴.

Os indivíduos infectados têm alto risco para o desenvolvimento de doenças hepáticas graves e, muitas vezes, não estão cientes de sua infecção até que apareçam complicações a ela relacionadas. Muitas vezes, a infecção por HBV pode levar ao desenvolvimento de fibrose hepática, cirrose, descompensação hepática, carcinoma hepatocelular (CHC) e até mesmo à morte³⁻⁷.

Nas últimas 4 décadas, a migração internacional cresceu a uma taxa sem precedentes. Estimativas realizadas em 2013 indicam que cerca de 3,2% da população global (231 milhões de indivíduos) migraram para uma nova nação hospedeira. Migrantes originados predominantemente de países de intermediária prevalência de hepatite B [soroprevalência do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (AgHBs) entre 2%-7%] ou alta prevalência (soroprevalência do AgHBs $\geq 8\%$) vão para países de baixa prevalência de hepatite B (soroprevalência do AgHBs $< 2\%$), como os países desenvolvidos do Norte da América e da Europa Ocidental^{8,9}.

Embora o Brasil ainda seja considerado um país em desenvolvimento, tem sido escolhido como o destino de muitos imigrantes. Os dados da Polícia Federal brasileira indicam que o número de imigrantes no país aumentou 160% em dez anos. Estima-se que, em 2015, cerca de 117.465 estrangeiros entraram no país, com os estados de São Paulo, Paraná e Minas Gerais recebendo mais da metade destes imigrantes internacionais, seguidos por Rio de Janeiro e Goiás¹⁰.

Muitas vezes, esses imigrantes originários de países de prevalência moderada ou alta de infecção pelo HBV⁹ trazem consigo infecções ativas pelo vírus, bem como genótipos diferentes dos comumente encontrados no Brasil¹¹,

modificando o perfil dos pacientes infectados que vivem aqui. Conhecer o perfil da população infectada pelo HBV é fundamental para realizar o manejo adequado da doença, inclusive para permitir a implementação de políticas efetivas de saúde pública para controlar a disseminação deste vírus⁸.

Sendo São Paulo uma metrópole com grande movimento migratório, houve interesse em estudar o perfil dos pacientes portadores de hepatite B atendidos no ambulatório A2MG404 de Hepatites Virais da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

O ambulatório A2MG404 foi criado em 1982 pelo Prof. Dr. Flair José Carrilho, que, até o presente momento, ainda é o responsável pelo mesmo, em conjunto com a Profa. Dra. Suzane Kioko Ono e o Dr. Luís Cláudio Alfaia Mendes. Ao longo dos anos, o ambulatório vem prestando serviços especializados para o cuidado e atenção à saúde de pacientes usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) que sejam portadores do vírus da Hepatite B. Por se tratar de um ambulatório aberto, todos os casos diagnosticados de infecção por HBV podem ser direcionados a ele.

Nele, pacientes oriundos das mais diversas localidades do Brasil e do mundo recebem atendimento médico especializado e multidisciplinar, contando com o apoio, além do corpo médico (formado pelos responsáveis do serviço e residentes em Gastroenterologia), de equipes de enfermagem, nutrição, psicologia, atenção farmacêutica, entre outros.

O presente estudo foi realizado visando o constante aprimoramento das atividades realizadas no ambulatório, para melhor atender os pacientes. Foram obtidos dados que contribuirão diretamente para uma efetiva gestão do serviço, favorecendo que a universalidade, equidade e integralidade preconizadas pelos Princípios e Diretrizes do SUS sejam efetivamente contempladas no serviço¹²⁻¹⁴.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Agente etiológico da Hepatite B

Os primeiros estudos realizados definindo a existência de ao menos dois tipos de hepatites (uma delas sendo chamada hepatite do soro, conhecida atualmente como hepatite B) foram realizados por Krugman e colaboradores em 1967, porém a relação entre o vírus e este tipo de hepatite só foi estabelecida anos depois por Prince e colaboradores e Blumberg e colaboradores^{4,15}.

Atualmente, o HBV está classificado como membro da família *Hepadnaviridae* (vírus de DNA hepatotrópicos)⁴. É considerado um dos menores vírus existentes na natureza, com 42 nm de diâmetro, sendo constituído por um envelope e um nucleocapsídeo, que contêm o DNA viral circular parcialmente fita-dupla, de aproximadamente 3,2 kb de comprimento, que compreende quatro *open-reading frames* (ORF), parcialmente sobrepostas, que codificam as proteínas virais: *preS/S*, *preCore/Core*, *Pol* e *X*. Além do DNA, o nucleocapsídeo contém a DNA polimerase com atividade transcriptase reversa, a ribonuclease H, a proteína quinase e uma proteína ligada ao DNA (Figura 1)¹⁶⁻¹⁸.

FONTE: Adaptado de Pollicino e colaboradores, 2014¹⁸
Figura 1: Representação esquemática do vírion HBV (esquerda)
 e do genoma viral do HBV (direita)

O ORF *PreS/S* codifica três proteínas diferentes, porém de estruturas relacionadas, que são sintetizadas por códons de iniciação alternativos. Estas

proteínas são denominadas proteínas *Large* (L), *Middle* (M) e *Small* (S) e, conjuntamente, compõem o envelope do vírion. A proteína S é a principal constituinte do AgHBs¹⁶⁻¹⁸.

A região *preCore/Core* codifica a AgHBc (antígeno do *core* do vírus da hepatite B), que corresponde à proteína estrutural do nucleocapsídeo. Além disso, codifica também uma proteína não estrutural, denominada AgHBe (antígeno e do vírus da hepatite B), que é secretada pelo HBV no sangue do hospedeiro¹⁶⁻¹⁸.

O ORF *Pol* codifica a polimerase viral, uma proteína multifuncional que possui atividade transcriptase reversa, bem como a RNase H e as demais proteínas necessárias para o processo de replicação viral. A região *X* codifica uma pequena proteína regulatória denominada X, essencial para o processo de replicação viral e modulação da expressão gênica do HBV¹⁶⁻¹⁸.

2.2 Transmissão viral e fatores de risco para a infecção por HBV

A transmissão do vírus da hepatite B se faz principalmente por meio do sangue e hemoderivados, bem como por meio dos demais fluidos biológicos, relações sexuais, exposição percutânea (parental) a agulhas ou outros instrumentos contaminados, uso de drogas intravenosas, procedimentos odontológico-cirúrgicos (quando não são respeitadas as normas de biossegurança), transmissão vertical e contatos domiciliares¹⁹⁻²¹.

2.3 Diagnóstico, fases da doença e fatores de risco associados com a progressão da infecção por HBV

O diagnóstico da infecção pelo vírus B, tanto no estado agudo quanto crônico, se faz, principalmente, pela análise de marcadores sorológicos do vírus: AgHBs (antígeno de superfície do vírus da hepatite B) e seu anticorpo (Anti-HBs); AgHBe (antígeno e do vírus da hepatite B) e seu anticorpo (Anti-HBe); e Anti-HBc IgM e/ou Total (respectivo anticorpo do antígeno do *core* do vírus da hepatite B). Exames bioquímicos quantitativos de enzimas hepáticas, tais como alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST); bem como

a quantificação de DNA viral por PCR (PCR HBV-DNA), entre outros, são utilizados para a determinação do estágio de infecção pelo HBV²¹⁻²⁴.

A idade no momento da infecção é um dos fatores determinantes da cronicidade de infecção pelo HBV. Apenas 1 a 3% dos casos de contato com HBV na fase adulta resultam em forma crônica da doença, sendo estas taxas maiores em indivíduos imunossuprimidos. A hepatite B crônica é uma doença dinâmica caracterizada pela interação entre o HBV e o sistema imunológico do hospedeiro^{24,25}, de modo que a doença transita entre fases de alta e de baixa replicação viral. Quando a resposta imune é suficiente para controlar a replicação viral, há estabilização da doença. Entretanto, quando a resposta imune é insuficiente, há progressão da doença, ocasionando elevada atividade inflamatória no tecido hepático, podendo resultar em fibrose hepática, cirrose e/ou carcinoma hepatocelular^{6,22,24,26-28}.

Dentre os cronicamente infectados pelo HBV, aproximadamente 65 a 70% evoluem para estabilização da infecção^{22,24}. Por sua vez, aproximadamente 33% dos infectados apresentam progressão da doença, com evolução para cirrose hepática, sendo que um quarto deles desenvolvem descompensação hepática em 5 anos; e 5 a 10% desenvolvem carcinoma hepatocelular^{3,6,7,18,23,29,30}, que representa 85 a 90% de todos os cânceres hepáticos primários^{25,31-33}.

A hepatite viral crônica pelo vírus B pode ser dividida em fases (Figura 2); entretanto, tais fases não são necessariamente sequenciais^{24,34,35}:

- Fase 1 - Infecção crônica AgHBe positivo (anteriormente denominada “fase imunotolerante”) caracterizada pela presença de AgHBe no soro, elevada carga viral e ALT dentro do intervalo de normalidade; é frequente em indivíduos com infecção adquirida na fase perinatal; não há sinais de necroinflamação ou fibrose hepática (ou há sinais mínimos). A taxa de perda espontânea de AgHBe nesta fase é muito baixa e os indivíduos são extremamente infecciosos, uma vez que há grande atividade replicativa e, conseqüentemente, grande quantidade de vírus circulante.
- Fase 2 - Hepatite crônica AgHBe positivo (anteriormente denominada “fase imunorreativa AgHBe positivo”) caracterizada pela presença de AgHBe no soro, elevada carga viral e elevados níveis de ALT. Pode ocorrer muitos anos após a fase 1, sendo mais frequente em indivíduos

com infecção adquirida na fase adulta. Há sinais histológicos moderados ou severos de necroinflamação e fibrose hepática. Os desfechos de pacientes nesta fase são diversos, podendo ocorrer soroconversão de AgHBe e supressão da replicação viral (direcionando o indivíduo para a fase AgHBe negativo) ou ocorrer falha do organismo no controle da infecção por HBV, ocasionando continuidade da fase AgHBe positiva por muitos anos.

- Fase 3 - Infecção crônica AgHBe negativo (anteriormente denominado “portador inativo”) caracterizada por carga viral baixa ou indetectável, presença de Anti-HBe no soro e níveis normais de ALT. Alguns indivíduos podem apresentar carga viral >2.000 UI/mL (normalmente menor que 20.000 UI/mL), acompanhada de ALT em normalidade, atividade necroinflamatória hepática mínima e baixo grau de fibrose. Tipicamente, ocorrem baixo nível de AgHBs no soro (<1.000 UI/mL), baixo risco de progressão para cirrose ou CHC; no entanto, a progressão para hepatite crônica pode ocorrer. A soroconversão espontânea ou perda de AgHBs pode ocorrer em cerca de 1 a 3% dos casos por ano.
- Fase 4 - Hepatite crônica AgHBe negativo caracterizada pela impossibilidade de detecção de AgHBe e detecção usual de Anti-HBe, persistência ou flutuação (moderada ou alta) da carga viral, comumente mais baixa do que em indivíduos AgHBe positivos, bem como flutuação ou níveis persistentes de ALT elevado. Análises histológicas indicam necroinflamação e fibrose hepática. Esta fase é associada com baixas taxas de remissão espontânea da doença.
- Fase 5 - Fase AgHBs negativa (conhecida também como “infecção oculta por HBV”) caracterizada pela ausência de AgHBs e presença de Anti-HBc no soro, ALT dentro da faixa de normalidade e usualmente, porém, nem sempre, carga viral indetectável. Indivíduos que entram nesta fase antes de desenvolver cirrose, têm baixo risco de progressão para cirrose, descompensação hepática e CHC, além de apresentarem maior sobrevida. Entretanto, se o indivíduo desenvolveu cirrose antes de entrar nesta fase, o risco de desenvolvimento de CHC ainda permanece, sendo

necessário o monitoramento contínuo. No caso de imunossupressão, pode ocorrer reativação do HBV nestes indivíduos.

FONTE: Adaptado de Santantonio e Fasano, 2013; e EASL, 2017^{34,35}
Figura 2: Marcadores e história natural da infecção crônica pelo HBV

Diversos são os fatores associados à progressão da hepatite B; alguns deles são não modificáveis, tais como ser do sexo masculino, ser de origem africana, possuir idade avançada, histórico familiar de CHC, *diabetes mellitus* ou outras síndromes metabólicas e polimorfismos genéticos que possam influenciar na história da doença. Entre os fatores modificáveis, encontram-se o excesso de consumo de álcool (etilismo), tabagismo, obesidade e presença de doença hepática gordurosa não alcoólica, uso de medicamentos imunossupressores e hepatotóxicos, bem como a exposição a aflatoxinas. Em relação aos fatores virais, encontram-se a hepatite AgHBe positiva que não cede, a elevação sérica persistente do HBV-DNA e/ou do ALT, infecção pelos genótipos C e D do HBV, bem como coinfeção com HIV (do inglês, *human immunodeficiency virus*), HCV (do inglês, *hepatitis C virus*) e/ou HDV (do inglês, *hepatitis D virus*)^{21,24,34}.

2.4 Epidemiologia da infecção pelo HBV

A infecção pelo vírus da hepatite B é um grave problema de saúde pública, afetando mais de 350 milhões de pessoas no mundo inteiro, sendo que a prevalência de infecções varia geograficamente. A literatura estabelece

classificações das regiões de acordo com a endemicidade do HBV nas diversas áreas, em função da prevalência de AgHBs na população, sendo sistematizadas em regiões de alta ($\geq 8\%$), alta intermediária (5-7%), baixa intermediária (2-4%) e baixa endemicidade ($< 2\%$) (Figura 3)^{21,24,36}.

FONTE: Adaptado de *World Health Organization*, 2015²¹

Figura 3: Classificação das regiões em função da prevalência de infecção por HBV, adultos de 19-49 anos, 2005

A incidência para a Europa Ocidental e América do Norte é menor que 1%, enquanto que determinadas regiões da África e Sudeste da Ásia possuem incidências maiores que 20%^{23,25}.

É importante se entender a distribuição geográfica da infecção por HBV, uma vez que esta leva à cirrose hepática e ao carcinoma hepatocelular em aproximadamente 33% dos pacientes^{3,18,23,29,37}. O câncer de fígado é o sexto tipo de câncer mais comum (cerca de 850.000 novos casos por ano) e a segunda principal causa de mortes relacionadas ao câncer no mundo. O carcinoma hepatocelular constitui 85 a 90% de todos os cânceres hepáticos primários^{31,32}. Cerca de 25% dos adultos que se tornam cronicamente infectados pelo HBV durante a infância, morrem de carcinoma hepatocelular ou cirrose. Estima-se que, anualmente, 786.000 pessoas morrerão por complicações relacionadas à infecção ativa pelo HBV^{21,23,38}.

No Brasil, a prevalência da infecção por HBV está classificada entre moderada a baixa endemicidade, dependendo da região, estado e cidade. No geral, a prevalência de HBV no Brasil aumenta da Região Sul para a Região Norte, sendo que os estados, Acre, Rondônia, Pará, Amazônia e Mato Grosso possuem os maiores índices de endemicidade do país. Em contrapartida, as Regiões Sul e Sudeste possuem baixo índice de endemicidade, salvo os estados de Santa Catarina e Paraná, que reportam de moderada a alta endemicidade, pois, especificamente nestas regiões, a população é constituída principalmente por descendentes italianos, entre os quais há alta prevalência de infecção por HBV^{36,39}.

Em 2016, Souto³⁶ realizou um estudo de soroprevalência para a infecção por HBV com 19.634 indivíduos de diferentes regiões do Brasil e observou que 11,6% da população estudada (faixa etária de 20 a 69 anos) apresentava o marcador Anti-HBc Total positivo; enquanto 0,6% desta população possuía o marcador AgHBs positivo.

Entre os grupos de risco para a infecção por HBV, encontram-se indivíduos usuários de drogas intravenosas, homens que fazem sexo com homens, profissionais do sexo, indivíduos transgênero, pessoas encarceradas, povos indígenas, indivíduos infectados por HIV, profissionais da saúde e familiares contactantes de indivíduos previamente infectados pelo HBV. Além disso, há relatos de maior prevalência do HBV em grupos de baixo nível socioeconômico^{19,21}.

2.4.1 Classificação e distribuição genotípica do HBV

Existem dez genótipos principais do vírus da hepatite B (A-J), classificados segundo a divergência de mais de 8% do genoma viral do HBV^{40,41}. Os diversos genótipos apresentam diferentes distribuições geográficas (Figura 4) e associação diferencial com grupos de risco.

Na África Subsaariana, Norte Europeu e Oeste Africano, o genótipo A é o mais difundido; enquanto os genótipos B e C são comuns na Ásia; no Sudeste Asiático, o genótipo C é observado em maior predomínio; o genótipo D é dominante na África, Europa, países do Mediterrâneo e Índia. Na França,

Alemanha e Estados Unidos, o genótipo G é reportado como predominante; enquanto o genótipo H é comumente encontrado na América Central e do Sul. Recentemente, o genótipo I foi reportado no Vietnã e Laos; enquanto o genótipo J foi identificado nas Ilhas Ryukyu no Japão⁴².

No Brasil, o genótipo de maior predomínio é o A (50-89%), seguido pelo genótipo D (24-38%), enquanto os genótipos C e F são encontrados com menor frequência (3-4%)⁴³. Algumas revisões internacionais estabelecem que o genótipo F é altamente prevalente^{40,42} entre os ameríndios brasileiros, principalmente na região amazônica²².

FONTE: Adaptado de Sunbul M, 2014⁴²

Figura 4: Distribuição geográfica mundial dos genótipos do HBV

Embora na prática clínica o teste de genotipagem não seja exigido para determinar o esquema terapêutico a ser adotado para o manejo da infecção pelo HBV, o conhecimento do genótipo do vírus que infecta o paciente é de grande auxílio, uma vez que vários estudos indicam que os diferentes genótipos respondem diferencialmente aos tratamentos, principalmente em relação à resistência medicamentosa; além disso, sabe-se que cada um dos genótipos possui prognóstico diferenciado, podendo ocasionar doença de maior ou menor severidade e possuindo, inclusive, diferentes taxas de soroconversão de AgHBe^{6,18,22,44-48}.

A distribuição diferencial da prevalência tanto da infecção pelo HBV como dos diversos genótipos do vírus no planeta está associada a uma série de fatores, entre os quais se destaca o fenômeno migratório, potencializado pela globalização. Quando indivíduos residentes em áreas de alta endemicidade migram para áreas de baixa endemicidade, podem carregar, junto a si, o HBV (bem como os diversos agentes etiológicos de outras moléstias infecciosas), de modo que o perfil da doença na população local se altera, tanto pela introdução de genótipos diferentes ao comumente encontrado naquela determinada região, como também pela disseminação do vírus e a geração de novos casos de infecção^{8,24,49-55}.

Especialmente nos últimos anos, o fenômeno de migração atingiu proporções gigantescas no mundo todo⁸. No Brasil, o número de imigrantes registrados pela Polícia Federal aumentou em 160% nos últimos dez anos. Em 2015, cerca de 117.465 estrangeiros entraram no país, representando um aumento de 2,6 vezes, comparado a 2006¹⁰.

2.4.2 Prevalência do HBV e demografia do Município de São Paulo

A região Sudeste configura área de baixa prevalência do HBV. A cidade de São Paulo foi mapeada em um estudo populacional da década de 90 e as prevalências para AgHBs e anti-HBc Total, respectivamente, foram de 1,04% e 4,9%. Do ponto de vista epidemiológico, a prevalência da infecção costuma ser dinâmica, uma vez que sofre influência das condições socioeconômicas, hábitos de vida, movimentos migratórios e grau de exposição ao risco⁵⁶.

No que se refere aos movimentos de migração, a cidade de São Paulo é um dos destinos mais procurados por ser um grande polo econômico, uma metrópole rica em oportunidades. O Produto Interno Bruto (PIB) da cidade de São Paulo corresponde a 15% do PIB da América do Sul⁵⁷.

A industrialização foi uma das grandes responsáveis pelo fenômeno de urbanização observado em grande parte dos países subdesenvolvidos; quantidades expressivas de pessoas foram atraídas pela demanda de mão de obra, buscando melhores oportunidades de trabalho.

Assim sendo, a cidade de São Paulo se tornou uma cidade de imigrantes, com aumento exponencial do número de habitantes nas cinco últimas décadas. A Região Metropolitana de São Paulo é o 3º maior aglomerado populacional do mundo, atrás somente de Tóquio (Japão) e Déli (Índia)⁵⁸.

De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), no último Censo Demográfico realizado no ano de 2010, foram contabilizadas 11.253.503 pessoas residentes no município de São Paulo, destas, 3.155.750 pessoas eram migrantes e 195.641 eram imigrantes⁵⁹.

A Constituição Federal Brasileira ressalta que todos são iguais perante a lei, garantindo aos brasileiros e estrangeiros residentes no país o direito à vida, preconizando ao Estado, a dimensão de garantir saúde, como direito de todos, mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e assegurando o acesso universal e igualitário às ações de promoção, proteção e recuperação nos serviços de saúde⁶⁰.

2.5 Tratamento da infecção pelo HBV

Os objetivos do tratamento para a infecção pelo vírus da hepatite B são alcançar a resposta virológica sustentada (RVS) e detectar precocemente a fibrose hepática, com o intuito de prevenir a progressão para cirrose, carcinoma hepatocelular e até mesmo a morte do paciente^{61,62}. Para atingir esses objetivos, utilizam-se diversos medicamentos capazes de suprimir a replicação viral. No entanto, até o momento, tais medicamentos não são capazes de curar a infecção pelo HBV e eliminar o DNA viral integrado ao genoma do hospedeiro⁶³.

Atualmente, oito agentes terapêuticos encontram-se aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento e manejo da infecção pelo HBV: os análogos de nucleosídeo/nucleotídeo - Lamivudina, Adefovir dipivoxil, Entecavir, Telbivudina, Tenofovir disoproxil e Tenofovir alafenamida (que inibem a atividade da DNA polimerase viral); e os imunomoduladores – Interferon alfa-2b e Interferon peguilado alfa [2a e 2b] (que ativam uma série de genes com atividade antiviral, antiproliferativa e imunoestimuladora)^{21,64-72}. A figura 5 representa todos os medicamentos aprovados pelo FDA, que são ou já foram utilizados para o manejo da infecção por HBV, indicando o ano de aprovação de cada um deles.

FONTE: Adaptado de *World Gastroenterology Organization*²¹

Figura 5: *Timeline* - medicamentos aprovados pela FDA para o tratamento da infecção por HBV

Para auxiliar os profissionais da saúde a promover o cuidado especializado e humanizado, um *guideline* brasileiro denominado Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) foi criado e implementado ao SUS³³. Baseado na literatura científica e em *guidelines* internacionais^{34,61}, o PCDT atual indica as drogas Interferon peguilado alfa 2a e 2b, Entecavir ou Tenofovir para o manejo da infecção por HBV. Como primeira linha de tratamento para a hepatite B crônica, o Tenofovir é indicado, seguido por Entecavir como a segunda opção terapêutica e o Interferon alfa peguilado, sendo esta última opção reservada para os casos de pacientes com AgHBe reagente. Em casos de resistência ao Tenofovir ou Entecavir como monoterapia, indica-se a terapia dupla com a associação de Tenofovir com Entecavir. Pacientes em tratamento com outros esquemas terapêuticos progressivamente deverão ter os medicamentos em uso substituídos por Tenofovir ou Entecavir, de acordo com suas condições clínicas³³.

2.6 Importância do acompanhamento médico de doentes crônicos

O acompanhamento médico de pacientes doentes crônicos é fundamental para o sucesso terapêutico, controle da doença, redução da morbimortalidade associada à doença, diminuição dos índices de incidência desta na população e melhora na qualidade de vida do paciente⁷³.

Um dos fatores determinantes do acompanhamento de doentes crônicos é a adesão por parte destes doentes aos cuidados e tratamentos necessários. Definida como uma ação colaborativa entre o paciente e seu médico, num trabalho cooperativo visando o sucesso terapêutico, a adesão se expressa na medida em que o comportamento do paciente corresponde à opinião, à

informação ou ao cuidado médico, seguindo instruções para medicações, dietas, fisioterapias e quaisquer outras recomendações⁷³.

No caso das hepatites virais, a falta de adesão ao tratamento não acarreta repercussão clínica imediata como ocorre com hipertensos e diabéticos (nos quais rapidamente se constata alterações de pressão arterial e glicemia), porém, ainda assim, os prejuízos existem e contribuem para o desenvolvimento de resistência antiviral, e, conseqüentemente, aumento da carga viral de HBV. A falta de repercussão clínica imediata dificulta o entendimento do paciente sobre a importância da tomada de medicamentos e do comparecimento em consultas, para acompanhamento do quadro clínico geral, de modo a permitir o controle de possíveis agravos da doença, evitando os estágios avançados que representam elevado risco à vida, saúde e bem-estar do paciente⁷⁴⁻⁷⁷.

É importante frisar que a adesão ao tratamento não se expressa unicamente no âmbito do uso adequado de medicamentos, se referindo também ao comparecimento do paciente em consultas periódicas, necessárias para o acompanhamento do quadro clínico geral, bem como para a realização de reavaliações de condutas terapêuticas assumidas anteriormente, uma vez que a Hepatite B apresenta constantes alterações de estado, que necessitam de condutas específicas⁷³.

O acompanhamento do paciente ainda tem um importante papel educativo, pois, o médico, agindo como comunicador devidamente qualificado, ajuda o paciente debilitado e amedrontado em função da doença a atingir maturação pessoal, em relação ao seu estado de saúde, modificando o contexto da doença, o que permite ao indivíduo compreender adequadamente atitudes, prognósticos, informações sobre sintomas, cuidados para a não disseminação da doença e prevenção de acometimento por outros patógenos⁷³.

Vários autores já apontam a adesão à terapia e o acompanhamento adequado por parte da equipe médica como a chave para o sucesso terapêutico, diminuindo tanto os índices de resistência às drogas, como a carga viral plasmática de HBV, conseqüentemente, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e reduzindo os custos com possíveis complicações relacionadas à doença, que, muitas vezes, poderiam ser evitadas⁷⁴⁻⁸¹.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

O objetivo deste estudo foi caracterizar a população portadora de hepatite B atendida entre os anos de 2005 e 2015 no ambulatório A2MG404 de Hepatites Virais da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), um dos principais hospitais públicos do Estado de São Paulo (SP), que recebe pacientes locais, bem como pacientes de outros Estados da União e de outros países, como China, Bolívia, Nigéria, entre outros.

3.2 Objetivos secundários

- Identificar a frequência de coinfeções por HIV e HCV nos pacientes portadores de hepatite B atendidos no serviço;
- Identificar os marcadores sorológicos para HBV e determinar a frequência dos diversos estágios da doença;
- Determinar o perfil clínico dos pacientes portadores de hepatite B atendidos no serviço, em função do resultado de exames laboratoriais (sorologia, biologia molecular e bioquímica) e de métodos não invasivos para avaliação de fibrose (APRI e FIB-4);
- Determinar o perfil de esquemas terapêuticos com antivirais para o manejo da infecção por HBV prescritos aos pacientes portadores de hepatite B atendidos no serviço, identificando a frequência de uso dos medicamentos e taxas de soroconversão;
- Determinar os indicadores de demanda e prestação de serviços do ambulatório aos pacientes portadores de hepatite B;
- Avaliar assiduidade de pacientes portadores de hepatite B em consultas médicas agendadas no ambulatório.

4 MATERIAL E MÉTODO

A pesquisa foi desenvolvida no Ambulatório A2MG404 de Hepatites Virais da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do Hospital das Clínicas e no Laboratório de Gastroenterologia Clínica e Experimental/Laboratório de Investigação Médica 07 (LIM-07) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, entre julho de 2016 e julho de 2017.

4.1 Aspectos éticos

O protocolo de pesquisa nº 0013/11, intitulado originalmente como “Levantamento epidemiológico dos pacientes atendidos no Ambulatório da Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo”, foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do HC-FMUSP no dia 02 de fevereiro de 2011 (Anexo A). Em relação ao projeto original, o período de coleta de dados foi atualizado (Anexo B); bem como o título do estudo foi alterado (Anexo C), por sugestão da Comissão Examinadora do Exame de Qualificação, realizado em 30 de novembro de 2016.

A dispensa da assinatura individual do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), foi solicitada e aprovada pela CAPPesq, conforme condições estabelecidas pela Resolução 196/96, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

4.2 Desenho do estudo e população

Trata-se de um estudo retrospectivo longitudinal, de caráter assistencial, em 617 novos pacientes atendidos no ambulatório A2MG404 da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HC-FMUSP, a partir de 01 de janeiro de 2005 até 31 de dezembro de 2015, totalizando, aproximadamente, 11 anos de seguimento.

4.3 Critérios de inclusão

- Ser paciente matriculado no ambulatório A2MG404 da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HC-FMUSP com matrícula inicial entre 01 de janeiro de 2005 e 31 de dezembro de 2015;
- Possuir consultas no serviço, com registros das mesmas no Sistema Integrado de Gestão Hospitalar (SIGH) - PRODESP.
- Diagnóstico sorológico positivo para infecção pelo HBV.

Foi permitida a participação de pacientes coinfectados por HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), HCV (*Hepatitis C Virus*) e/ou demais agentes virais; portadores de neoplasias prévias; bem como portadores de outras comorbidades conjuntas à infecção pelo HBV.

4.4 Critérios de exclusão

- Possuir data de primeira consulta anterior ou posterior ao período de seguimento do estudo;
- Indisponibilidade de resultados de exames sorológicos para Hepatite B nas plataformas HCMED e ProntMED;
- Diagnóstico sorológico negativo para infecção pelo HBV.

4.5 Casuística

4.5.1 Algoritmo de seleção de pacientes

Foi realizada triagem primária de potenciais participantes da pesquisa por meio da busca em dados de consultas médicas realizadas pelo serviço no período de coletas de dados, com a utilização do Sistema Integrado de Gestão Hospitalar (SIGH) - PRODESP.

O SIGH-PRODESP é uma plataforma interna do HC-FMUSP/ICHC que tem por objetivo integrar eletronicamente diversos serviços necessários para a efetiva prestação de serviços aos pacientes, garantindo melhor cuidado e atenção à saúde. Entre os serviços integrados ao sistema, encontram-se: agendas de consultas médicas, registros de exames laboratoriais; radiológicos e outros.

Inicialmente, foram pré-selecionados 2798 pacientes atendidos no serviço durante o período de 01 de janeiro de 2005 a 31 de dezembro de 2015, conforme dados provenientes do SIGH-PRODESP. Deste total, 1726 pacientes foram excluídos da pesquisa, por terem tido início de seguimento no serviço anteriormente a 01 de janeiro de 2005, permanecendo apenas 1072 pacientes.

Em prosseguimento, foram identificados e excluídos 118 pacientes sem disponibilidade de resultados de exames sorológicos para diagnóstico da infecção por HBV nas plataformas HCMED e ProntMED. Além destes, foram excluídos 337 pacientes com diagnóstico sorológico negativo de infecção por HBV.

Para a inclusão final do trabalho, foram selecionados 617 pacientes, dos quais foram coletados dados adicionais, dentre eles, dados demográficos, epidemiológicos e clínicos; bem como estabelecimento dos indicadores de prestação de serviço do ambulatório.

A figura 6 representa o procedimento, acima descrito, para a seleção dos pacientes deste estudo.

Figura 6: Fluxograma de inclusões e exclusões do projeto de pesquisa

4.6 Obtenção, gerenciamento e instrumentos de coleta de dados

4.6.1 SIGH-PRODESP, ProntMed e HCMED

Dados demográficos, epidemiológicos e clínicos referentes aos pacientes foram obtidos por meio de três sistemas operacionais informatizados: SIGH-PRODESP - Sistema Integrado de Gestão Hospitalar; ProntMed - Prontuário Eletrônico Médico; e HCMED, todos disponibilizados pelo Instituto Central do HC-FMUSP.

Entre os dados demográficos e epidemiológicos obtidos, encontram-se:

- Nome do paciente;
- Matrícula institucional (RGHC);
- Nome da mãe do paciente;
- Data de nascimento, para cálculo da idade;
- Informações de residência do paciente (Estado e Município);
- Nacionalidade;
- Local de nascimento;
- Etnia;
- Sexo;
- Escolaridade;
- Ocupação;
- Números do CPF, SINAN e CNS, quando cadastrados.

Entre os dados clínicos acessados, encontram-se:

- Prontuário médico eletrônico, com dados clínicos gerais, como informações de diagnósticos e/ou tratamentos realizados;
- Histórico de consultas no serviço, com descrição das datas, tipos de consultas, faltas e comparecimentos em cada uma delas, bem como os resultados dos comparecimentos e justificativas de ausências, quando aplicáveis (obtidos conforme fluxo de exportação de dados do SIGH-PRODESP, descrito no Anexo D);

- Resultados de exames sorológicos laboratoriais para o diagnóstico e acompanhamento da evolução das infecções por HBV (Anti-HBc Total e IgM; AgHBs e Anti-HBs; AgHBe e Anti-HBe), HCV e HIV; bem como resultados de exames de biologia molecular para detecção/quantificação de HBV-DNA (carga viral).
- Resultados de exames bioquímicos laboratoriais, para o acompanhamento da evolução clínica do paciente (alfa-fetoproteína, ALT, AST, bilirrubina total e direta, creatinina, contagem de plaquetas, fosfatase alcalina, hemoglobina, leucócitos, sódio e tempo de protrombina); e posterior cálculo dos escores FIB-4 e APRI.

4.6.2 Classificação dos estados de doença da Hepatite B

De acordo com os dados obtidos nos exames sorológicos para hepatite B, nos testes de biologia molecular e nos parâmetros bioquímicos metabólicos, os pacientes foram classificados quanto ao estado de doença, utilizando-se os critérios definidos pela *European Association for the Study of the Liver* (EASL) no mais recente *guideline* publicado em 2017 (Tabela 1).

Tabela 1: Classificação dos estados de doença da Hepatite B

	AgHBe positivo		AgHBe negativo	
	Infecção crônica	Hepatite crônica	Infecção crônica	Hepatite crônica
AgHBs	Elevado	Elevado/ Intermediário	Baixo	Intermediário
AgHBe	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
HBV DNA	>10 ⁷ UI/mL	10 ⁴ - 10 ⁷ UI/mL	<2.000 UI/mL	>2.000 UI/mL
ALT	Normal	Elevada	Normal	Elevada
Doença hepática	Nenhuma/Mínima	Moderada/ Severa	Nenhuma	Moderada/ Severa
Terminologia antiga	Imunotolerante	Imunorreativo AgHBe positivo	Portador inativo	Hepatite crônica AgHBe negativo

FONTE: Adaptado de *European Association for the Study of the Liver* (EASL), 2017³⁴

4.6.3 Cálculo do APRI

O *AST to platelet ratio index* (APRI) é uma ferramenta não-invasiva para estimar presença de fibrose significativa ou cirrose hepática em pacientes com

hepatites virais, especialmente na hepatite crônica C, para a qual é amplamente utilizado.

Para a estimativa do APRI, foi utilizada a fórmula definida por Wai CT e colaboradores⁸², abaixo descrita:

$$\text{APRI} = 100 (\text{AST} / \text{AST VSN}) / \text{PL}$$

Onde:

- AST = Aspartato aminotransferase (UI/L);
- AST VSN = Aspartato aminotransferase - valor superior normal: 45 UI/L;
- PL = Plaquetas ($10^9/\text{L}$).

Para que o APRI pudesse ser calculado e utilizado, algumas regras inerentes à fórmula foram obedecidas, dentre elas:

- Possuir AST maior que 0 e menor que 5.000;
- Possuir contagem de plaquetas maior que 0 e menor que 999.

Para os pacientes que não atendiam às regras acima descritas, os valores de APRI não foram calculados.

4.6.3.1 Interpretação clínica - APRI

A interpretação clínica do resultado do APRI foi realizada conforme os seguintes critérios:

- $\text{APRI} < 0,5$ pode excluir fibrose significativa com uma boa sensibilidade;
- $\text{APRI} > 1,5$ pode diagnosticar fibrose significativa com uma boa especificidade;
- Para valores intermediários, outros testes diagnósticos devem ser realizados para avaliação da existência de fibrose.

4.6.4 Cálculo do FIB-4

O *Fibrosis-4 index* (FIB-4) é uma ferramenta não-invasiva para estimar presença de fibrose significativa ou cirrose hepática em pacientes com hepatites virais, especialmente na hepatite C, para qual é amplamente utilizado.

Para a estimativa do FIB-4, foi utilizada a fórmula definida por Sterling RK e colaboradores⁸³, abaixo descrita:

$$\text{FIB-4} = (\text{ID} \times \text{AST}) / (\text{PL} \times \text{sqr}(\text{ALT}))$$

Onde:

- ID = idade do paciente (anos);
- AST = Aspartato aminotransferase (UI/L);
- ALT = Alanina aminotransferase (UI/L);
- PL = Plaquetas ($10^9/\text{L}$).

Para que o FIB-4 pudesse ser calculado e utilizado, algumas regras inerentes à fórmula foram obedecidas, dentre elas:

- Possuir AST maior que 0 e menor que 5.000;
- Possuir ALT maior que 0 e menor que 5.000;
- Possuir contagem de plaquetas maior que 0 e menor que 999.

Para os pacientes que não atendiam às regras acima descritas, os valores de FIB-4 não foram calculados.

4.6.4.1 Interpretação clínica – FIB-4

A interpretação do resultado do FIB-4 foi realizada conforme os critérios descritos abaixo:

- FIB-4 < 1,45 = F0-F1, valor preditivo negativo de 90% para fibrose avançada;
- FIB-4 > 3,25 = F3-F4, especificidade de 97% e um valor preditivo positivo de 65% para fibrose avançada.

4.6.5 REDCap

Para a coleta e gestão dos dados da pesquisa, foi utilizado o *software on-line REDCap* Versão 6.16.4 ou posterior⁸⁴, disponível no endereço URL <<http://redcap.hc.fm.usp.br/>>; por meio de formulário previamente estruturado pelo pesquisador executante.

Os dados demográficos, epidemiológicos e clínicos previamente obtidos com a utilização dos sistemas operacionais informatizados SIGH-PRODESP, ProntMed e HCMED foram inseridos no *software* de gestão.

No ato do cadastrado no banco de dados, cada um dos participantes recebeu um número único de identificação na pesquisa (*Study Identification*), baseado na matrícula institucional (RGHC) correspondente.

A confidencialidade dos dados foi assegurada pela utilização de recursos integrados ao *software*, baseando-se nos critérios determinados pela *Health Insurance Portability and Accountability Act* (HIPAA)⁸⁵.

4.7 Análise estatística

Além de realizar a gestão de dados, o *software REDCap* foi utilizado, em conjunto com o *software R* Versão 3.3.0⁸⁶, para a análise estatística descritiva, originando os gráficos e tabelas apresentados nos resultados.

Para testar a normalidade dos dados contínuos, foi utilizado o teste de *Shapiro-Wilk*, considerando-se estatisticamente significativos os valores de $p < 0,05$.

Para a comparação entre dados não paramétricos, foi utilizado o teste de *Wilcoxon-Mann-Whitney*, considerando-se estatisticamente significativos os valores de $p < 0,05$.

Para a comparação entre proporções de populações, foi utilizado o Teste Z, considerando-se estatisticamente significativos os valores de $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

No período de julho de 2016 a março de 2017, foram cadastrados dados de 617 pacientes atendidos no ambulatório A2MG404 da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP, que tiveram a primeira consulta cadastrada no SIGH dentro do período de coleta de dados e que receberam diagnóstico positivo para infecção pelo HBV.

Foram obtidos dados demográficos, epidemiológicos e clínicos referentes a cada um dos pacientes. Após a obtenção dos dados, foi realizada análise estatística descritivas dos mesmos, originando os gráficos e tabelas apresentados a seguir.

5.1 Características demográficas da população

A tabela 2 detalha as características de base dos pacientes, enquanto a figura 7 mostra a distribuição do número de novos casos de infecção por HBV registrados no serviço no período do estudo, em função do sexo e idade dos pacientes. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (60,9%); com mediana de idade de 48 anos; a raça branca representou o maior número de indivíduos atendidos no serviço (70,8%) e o nível de escolaridade mais frequente na população foi ensino fundamental completo (37,4%). A maioria dos pacientes eram brasileiros (93,5%), residentes no estado de São Paulo (98,4%), principalmente na cidade de São Paulo (63,6%). Entretanto, pacientes residentes em outros estados do Brasil também foram atendidos no serviço (1,6%), bem como pacientes oriundos de outros países (6,5%), tais como China, Bolívia, Camarões, Nigéria, Portugal, Angola, Chile, Congo, Guiné, Líbano, Polônia, República Dominicana e alguns pacientes que não declararam o local de nascimento, totalizando, ao menos, 13 nacionalidades representadas no serviço, além da população brasileira local. 2009 foi o ano com o maior número de novos casos de infecção por HBV registrados no serviço, seguidos pelos anos de 2007 e 2010, respectivamente (Figura 8).

Tabela 2: Características demográficas dos pacientes portadores de HBV atendidos no serviço

Parâmetros	Valores
Total (n)	617
Sexo, n(%)	
Masculino	376 (60,9%)
Feminino	241 (39,1%)
Idade, mediana (Q25%, Q50%, Q75%)	48 (36, 48, 59)
Etnia, n(%)	
Branco	437 (70,8%)
Mulato	75 (12,2%)
Negro	42 (6,8%)
Amarelo	39 (6,3%)
Pardo	9 (1,5%)
Não declarado	15 (2,4%)
Escolaridade, n(%)	
Ensino fundamental completo	231 (37,4%)
Ensino médio completo	137 (22,2%)
Ensino fundamental incompleto	116 (18,8%)
Ensino superior completo	56 (9,1%)
Ensino médio incompleto	24 (3,9%)
Não escolarizado	20 (3,2%)
Ensino superior incompleto	13 (2,1%)
Não declarado	20 (3,2%)
Estado de residência, n(%)	
São Paulo	607 (98,4%)
Minas Gerais	3 (0,5%)
Paraná	2 (0,3%)
Bahia	2 (0,3%)
Alagoas	1 (0,2%)
Maranhão	1 (0,2%)
Pará	1 (0,2%)
Procedência dos pacientes residentes no estado de São Paulo, n(%)	
Capital	386 (63,6%)
Outros municípios	221 (36,4%)
País de Nascimento, n(%)	
Brasil	577 (93,5%)
China	10 (1,6%)
Bolívia	2 (0,3%)
Camarões	2 (0,3%)
Nigéria	2 (0,3%)
Paraguai	2 (0,3%)
Portugal	2 (0,3%)
Angola	1 (0,2%)
Chile	1 (0,2%)
Congo	1 (0,2%)
Guiné	1 (0,2%)
Líbano	1 (0,2%)
Polônia	1 (0,2%)
República Dominicana	1 (0,2%)
Não declarado	13 (2,1%)

Figura 7: Casos de Hepatite B segundo sexo, A2MG404, 2005-2015

Figura 8: Novos casos de infecção por HBV por ano, A2MG404, 2005-2015

5.2 Características clínicas da população

A tabela 3 detalha a prevalência de coinfeções na população estudada. 7,8% dos pacientes apresentaram coinfeção por HCV e 1,3% dos pacientes apresentaram coinfeção por HIV. Em relação às características clínicas de base, o estado de doença da infecção por HBV mais prevalente foi a infecção crônica AgHBe negativo (47%), seguido por pacientes com Anti-HBc Total e Anti-HBs positivos espontaneamente [sem a utilização de medicamentos antivirais] (16,7%) e hepatite crônica AgHBe positivo (10,8%) (Tabela 4).

Alguns pacientes (0,8%) não puderam ser classificados conforme os critérios definidos pela EASL, uma vez que não apresentavam padrões sorológicos típicos para infecção por HBV, recebendo a denominação de portadores de perfil sorológico anômalo da hepatite B.

Foi possível calcular os escores APRI e FIB-4 dos pacientes e comparar os resultados obtidos entre a primeira e a última consulta médica registrada no período do estudo, bem como comparar os resultados dos demais parâmetros bioquímicos no mesmo intervalo. Diminuição significativa dos valores de ALT, AST, APRI, carga viral ($p<0,001$), hemoglobina ($p=0,007$) e bilirrubina total ($p=0,011$); bem como aumento significativo de bilirrubina direta e INR ($p<0,001$) dos pacientes foram observados. O escore FIB-4 não apresentou diferença estatisticamente significativa quando comparado o período inicial e final de seguimento dos pacientes (Tabela 5).

Tabela 3: Prevalência de infecções por HCV e HIV em pacientes portadores de HBV atendidos no serviço

Parâmetros	Valores
Total (n)	617
<i>Infecção por HCV, n(%)</i>	48 (7,8%)
<i>Infecção por HIV, n(%)</i>	8 (1,3%)

NOTA: HCV: do inglês, *hepatitis C virus*; HIV: do inglês, *human immunodeficiency virus*.

Tabela 4: Prevalência dos estados de doença da Hepatite B nos pacientes atendidos no serviço

Parâmetros	Primeira consulta	Última consulta	p-valor
Número de pacientes incluídos no estudo, <i>n</i>	617	617	
Perda de seguimento/continuidade de atendimento até o período, <i>n</i>	0	102	
Total efetivo de pacientes no momento analisado, <i>n</i>	617	515	
Disponibilidade de exames sorológicos na data de consulta, <i>n</i>(%)			
<i>Sim</i>	617 (100,0)	497/515 (96,5%)	
<i>Não</i>	0 (0)	18/515 (3,5%)	
Estado de doença, <i>n</i>(%) *			
<i>Anti-HBc Total + / Anti-HBs + / Espontâneo</i>	103/617 (16,7%)	90/497 (18,1%)	0,53526
<i>Anti-HBc Total Isolado</i>	49/617 (8,0%)	25/497 (5,0%)	0,05238
<i>Anti-HBc Total + / Anti-HBs + / Tratado</i>	1/617 (0,2%)	13/497 (2,6%)	0,00026
<i>Infecção crônica AgHBe positivo</i>	42/617 (6,8%)	22/497 (4,4%)	0,08914
<i>Hepatite crônica AgHBe positivo</i>	67/617 (10,8%)	34/497 (6,8%)	0,02034
<i>Infecção crônica AgHBe negativo</i>	290/617 (47,0%)	281/497 (56,5%)	0,00152
<i>Hepatite crônica AgHBe negativo</i>	60/617 (9,7%)	27/497 (5,4%)	0,00804
<i>Perfil sorológico anômalo</i>	5/617 (0,8%)	5/497 (1,0%)	0,72786

NOTA: AgHBe: antígeno e do vírus da Hepatite B; Anti-HBc: anticorpo do antígeno do *core* do vírus da Hepatite B; Anti-HBs: anticorpo do antígeno de superfície do vírus da Hepatite B.

Tabela 5: Parâmetros bioquímicos, escores APRI e FIB-4 dos pacientes portadores de HBV atendidos no serviço

Parâmetros	Primeira consulta médica	Última consulta médica	<i>p-valor</i>
Número de pacientes incluídos no estudo, <i>n</i>	617	617	
Perda de seguimento/ continuidade de atendimento até o período, <i>n</i>	0	102	
Total efetivo de pacientes no momento analisado, <i>n</i>	617	515	
Carga viral, UI/mL			
<i>Mediana (Q25%, Q50%, Q75%)</i>	763 (54; 763; 38.000)	0 (0; 0; 20)	0,000000000000 00022
<i>Intervalo</i>	0 [indetectável] até >1.000.000.000	0 [indetectável] até 968.031.689	
Alfafetoproteína, ng/mL			
<i>Mediana (Q25%, Q50%, Q75%)</i>	2,70 (1,80; 2,70; 5,25)	2,50 (1,50; 2,50; 4,20)	0,146
<i>Média</i>	71,94	84,86	
ALT, U/L			
<i>Mediana (Q25%, Q50%, Q75%)</i>	30 (19; 30; 52)	24 (16; 24; 37)	0,000000000000 00022
<i>Média</i>	62,93	35,27	
AST, U/L			
<i>Mediana (Q25%, Q50%, Q75%)</i>	29 (21; 29; 46)	23 (19; 23; 33)	0,000000000000 00022
<i>Média</i>	52,83	53,06	
Bilirrubina direta, mg/dL			
<i>Mediana (Q25%, Q50%, Q75%)</i>	0,21 (0,14; 0,21; 0,35)	0,23 (0,16; 0,23; 0,38)	0,0001283
<i>Média</i>	0,53	0,51	
Bilirrubina total, mg/dL			
<i>Mediana (Q25%, Q50%, Q75%)</i>	0,68 (0,46; 0,68; 1,07)	0,59 (0,42; 0,59; 0,97)	0,01116
<i>Média</i>	1,15	1,07	
Creatinina, mg/dL			
<i>Mediana (Q25%, Q50%, Q75%)</i>	0,87 (0,72; 0,87; 1,01)	0,87 (0,73; 0,87; 1,04)	0,05195
<i>Média</i>	1,02	1,09	

Tabela 5: Parâmetros bioquímicos, escores APRI e FIB-4 dos pacientes portadores de HBV atendidos no serviço (continuação)

Parâmetros	Primeira consulta médica	Última consulta médica	<i>p</i> -valor
Fosfatase alcalina, U/L			
Mediana (Q25%, Q50%, Q75%)	78 (63; 78; 101)	77 (61; 77; 99)	0,09441
Média	96,03	95,51	
Hemoglobina, g/dL			
Mediana (Q25%, Q50%, Q75%)	14,10 (12,90; 14,10; 15,40)	14,10 (12,70; 14,10; 15,20)	0,007122
Média	14,36	13,82	
INR			
Mediana (Q25%, Q50%, Q75%)	1,05 (1,00; 1,05; 1,16)	1,09 (1,00; 1,09; 1,19)	0,000001644
Média	1,11	1,18	
Leucócitos, mil/mm³			
Mediana (Q25%, Q50%, Q75%)	5,95 (4,59; 5,95; 7,40)	5,82 (4,59; 5,82; 7,36)	0,1545
Média	6,29	6,27	
Plaquetas, mil/mm³			
Mediana (Q25%, Q50%, Q75%)	200,00 (135,50; 200,00; 243,50)	192,00 (140,75; 192,00; 238,00)	0,09656
Média	196,15	189,81	
Sódio, mEq/L			
Mediana (Q25%, Q50%, Q75%)	141 (138; 141; 142)	141 (139; 141; 143)	0,1065
Média	140,25	140,92	
APRI			
Mediana (Q25%, Q50%, Q75%)	0,34 (0,22; 0,34; 0,82)	0,27548 (0,19172; 0,27548; 0,53801)	0,00000001983
Média	0,81	0,84715	
FIB-4			
Mediana (Q25%, Q50%, Q75%)	1,28 (0,78; 1,28; 2,80)	1,28 (0,84; 1,28; 2,59)	0,1208
Média	2,42	2,97	

NOTA: ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; INR: razão normalizada internacional; APRI: do inglês, *AST to Platelet Ratio index*; FIB-4: do inglês, *Fibrosis-4 index*.

5.3 Tratamento antiviral

No total, 187 pacientes (30,3%) realizaram tratamento para infecção por HBV. A maioria deles utilizaram Tenofovir no esquema de monoterapia (28,3%), seguidos por aqueles que utilizaram Lamivudina como monoterapia (19,8%) e os que utilizaram Lamivudina e Tenofovir em associação (19,8%). Além disso, foi observada a utilização de outros esquemas terapêuticos, tais como Entecavir (19,2%), Alfa interferon 2b (2,1%) ou Adefovir (1,6%) como monoterapia; ou a associação de Tenofovir com Entecavir (4,3%), Lamivudina com Adefovir (3,7%) ou Adefovir com Entecavir (1,1%) (Tabela 6).

Para aqueles que foi possível calcular os escores APRI e FIB-4 e que utilizaram alguma droga para tratar a infecção por HBV, foram comparados os valores de APRI e FIB-4 entre a primeira e a última consulta médica registrada no período de estudo. Foi observada redução significativa dos valores de APRI dos pacientes tratados com Tenofovir ($p=0,02984$), Lamivudina ($p=0,009968$) ou Entecavir ($p=0,02092$) como monoterapias; bem como nos casos de pacientes tratados com a associação de Lamivudina com Tenofovir ($p=0,004029$) (Tabelas 7 a 15).

A tabela 16 demonstra os potenciais de soroconversão (perda) de AgHBe e AgHBs com a utilização dos diversos tratamentos para o manejo da infecção por HBV. Entecavir em monoterapia (6/9; 66,66%), seguido por Lamivudina em monoterapia (4/7; 57,14%) e Tenofovir em monoterapia (7/13; 53,84%) representaram os medicamentos com as melhores taxas de soroconversão de AgHBe nos indivíduos tratados e previamente reagentes para o marcador no início do seguimento. Para a soroconversão de AgHBs, as melhores taxas foram observadas com a utilização de Lamivudina em monoterapia (5/30; 16,66%), Lamivudina em associação com Tenofovir (2/35; 5,71%) e Tenofovir em monoterapia (2/47; 4,25%).

A tabela 17 compara os parâmetros bioquímicos, sorológicos, escores e cargas virais finais, bem como tempo de seguimento dos pacientes tratados com Lamivudina, Tenofovir e Entecavir. Diferença estatisticamente significativa do tempo de seguimento só foi identificada na comparação dos grupos tratados com Tenofovir vs. Entecavir ($p=0,0109$), menor para os tratados com Entecavir. As

taxas de soroconversão de AgHBe entre os tratamentos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas, entretanto, a diferença entre as taxas de soroconversão de AgHBs de Lamivudina vs. Entecavir foi significativa ($p=0,02144$), indicando maior taxa de soroconversão com a utilização de Lamivudina. Na comparação de AST, houve diferença estatisticamente significativa nas comparações Lamivudina vs. Tenofovir ($p=0,003916$), indicando maior redução do parâmetro com a utilização de Tenofovir; e Tenofovir vs. Entecavir ($p=0,03546$) indicando maior redução do parâmetro com a utilização de Tenofovir. Houve maior aumento da contagem de plaquetas, com diferença estatisticamente significativa, com a utilização de Tenofovir tanto na comparação Lamivudina vs. Tenofovir ($p=0,002707$), quanto na comparação Tenofovir vs. Entecavir ($p=0,0259$). Tenofovir demonstrou maior potencial de redução de carga viral ($p=0,02696$) e APRI ($p=0,001175$) do que Lamivudina. Em relação ao FIB-4, houve diferença estatisticamente significativa nas comparações Lamivudina vs. Tenofovir ($p=0,0000009205$), indicando maior redução do parâmetro com Tenofovir; Lamivudina vs. Entecavir ($p=0,02533$), indicando maior redução do parâmetro com Entecavir; e Tenofovir vs. Entecavir ($p=0,0005357$), indicando maior redução do parâmetro com Tenofovir. As demais comparações não apresentaram diferença estatisticamente significativas.

Tabela 6: Medicamentos utilizados para o manejo da infecção pelo HBV

Parâmetros	Valores
Total (n)	617
Utilização de drogas antivirais, n(%)	
Não	430 (69,7%)
Sim	187 (30,3%)
Drogas utilizadas, n(%)	
Tenofovir	53 (28,3%)
Lamivudina	37 (19,8%)
Entecavir	36 (19,2%)
Alfa Interferon 2b	4 (2,1%)
Adefovir	3 (1,6%)
Lamivudina + Tenofovir	37 (19,8%)
Tenofovir + Entecavir	8 (4,3%)
Lamivudina + Adefovir	7 (3,7%)
Adefovir + Entecavir	2 (1,1%)

Tabela 7: Escores e parâmetros bioquímicos de pacientes portadores de HBV tratados com Lamivudina, n = 33 pacientes

Parâmetros	Primeira consulta	Última consulta	p-valor
AgHBe reagente, n(%)	7 (21,2%)	3 (9,7%)	0,1489
AgHBs reagente, n(%)	30 (90,9%)	25 (80,6%)	0,07186
ALT, U/L			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	47 (23; 47; 107)	23 (16; 23; 45)	0,008595
<i>Média</i>	95,67	37,27	
AST, U/L			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	57 (23; 57; 95)	25 (18; 25; 44)	0,00625
<i>Média</i>	76,88	44,76	
Plaquetas, mil/mm ³			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	169 (80; 169; 211)	154 (94; 154; 208)	0,4804
<i>Média</i>	152,7	155,7	
Carga viral, UI/mL			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	60 (54,5; 60; 2.610)	20 (0; 20; 66)	0,09489
<i>Média</i>	14.371,1	199,7	
APRI			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	0,92 (0,39; 0,92; 1,86)	0,41 (0,24; 0,41; 0,91)	0,009968
<i>Média</i>	1,34	0,77	
FIB-4			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	3,22 (1,19; 3,22; 5,37)	2,59 (1,38; 2,59; 3,69)	0,3036
<i>Média</i>	3,72	3,33	

NOTA: ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; APRI: do inglês, *AST to Platelet Ratio index*; FIB-4: do inglês, *Fibrosis-4 index*.
 Tempo de seguimento: mediana de 53 meses (Q25% = 13; Q50% = 53; Q75% = 100).

Tabela 8: Escores e parâmetros bioquímicos de pacientes portadores de HBV tratados com Tenofovir, n = 47 pacientes

Parâmetros	Primeira consulta	Última consulta	p-valor
AgHBe reagente, n(%)	13 (27,7%)	6 (12,8%)	0,01966
AgHBs reagente, n(%)	47 (100%)	45 (95,7%)	0,3458
ALT, U/L			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	39 (25,5; 39; 77,5)	25 (17; 25; 33)	0,04054
<i>Média</i>	104,6	34,3	
AST, U/L			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	31 (22; 31; 50)	22 (18,5; 22; 26,5)	0,009531
<i>Média</i>	69,74	23,96	
Plaquetas, mil/mm ³			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	204 (164,5; 204; 237)	200 (163,5; 200; 244)	0,8336
<i>Média</i>	201,6	201,6	
Carga viral, UI/mL			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	1.551 (54; 1.551; 85.660)	0 (0; 0; 7,5)	0,000003612
<i>Média</i>	42.630.000	52,87	
APRI			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	0,34 (0,21; 0,34; 0,62)	0,24 (0,18; 0,24; 0,36)	0,02984
<i>Média</i>	1,15	0,34	
FIB-4			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	1,07 (0,72; 1,07; 1,58)	1,03 (0,79; 1,03; 1,42)	0,2081
<i>Média</i>	1,92	1,34	

NOTA: ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; APRI: do inglês, *AST to Platelet Ratio index*; FIB-4: do inglês, *Fibrosis-4 index*.
 Tempo de seguimento: mediana de 57 meses (Q25% = 28,5; Q50% = 57; Q75% = 70).

Tabela 9: Escores e parâmetros bioquímicos de pacientes portadores de HBV tratados com Entecavir, n = 30 pacientes

Parâmetros	Primeira consulta	Última consulta	p-valor
AgHBe reagente, n(%)	9 (29,97%)	3 (9,99%)	0,09534
AgHBs reagente, n(%)	29 (96,57%)	29 (96,57%)	1
ALT, U/L			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	35 (20,25; 35; 42,75)	20 (16; 20; 36)	0,002883
<i>Média</i>	38,63	25,5	
AST, U/L			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	32,5 (24,25; 32,5; 46,25)	23 (20,25; 23; 32)	0,01622
<i>Média</i>	38,8	31,87	
Plaquetas, mil/mm ³			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	161,5 (116,5; 161,5; 202)	187,5 (124; 187,5; 208,2)	0,1083
<i>Média</i>	156,5	168,1	
Carga viral, UI/mL			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	466 (20; 466; 1.550)	5 (0; 5; 20)	0,0000756
<i>Média</i>	3.918.905	5.671	
APRI			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	0,55 (0,32; 0,55; 0,79)	0,30 (0,23; 0,30; 0,56)	0,02082
<i>Média</i>	0,70	0,57	
FIB-4			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	1,78 (1,21; 1,78; 3,22)	1,58 (1,21; 1,58; 2,65)	0,3525
<i>Média</i>	2,74	2,71	

NOTA: ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; APRI: do inglês, *AST to Platelet Ratio index*; FIB-4: do inglês, *Fibrosis-4 index*.
 Tempo de seguimento: mediana de 39 meses (Q25% = 23,25; Q50% = 39; Q75% = 51,75).

Tabela 10: Escores e parâmetros bioquímicos de pacientes portadores de HBV tratados com Adefovir, n = 3 pacientes

Parâmetros	Primeira consulta	Última consulta	p-valor
AgHBe reagente, n(%)	2 (66,7%)	2 (66,7%)	1
AgHBs reagente, n(%)	3 (100%)	3 (100%)	1
ALT, U/L			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	31 (21,5; 31; 32)	25 (24; 25; 47,5)	0,5
<i>Média</i>	25,33	39,33	
AST, U/L			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	32 (24; 32; 40,5)	31 (23,5; 31; 47,5)	1
<i>Média</i>	32,33	37	
Plaquetas, mil/mm ³			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	202 (124; 202; 255)	133 (84; 133; 237,5)	0,75
<i>Média</i>	185,3	170	
Carga viral, UI/mL			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	54,5 (27,25; 54,5; 19.027,25)	54,5 (27,25; 54,5; 74,25)	0,75
<i>Média</i>	12.684,83	49,5	
APRI			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	0,54 (0,33; 0,54; 1,04)	1,07 (0,59; 1,07; 1,52)	0,5
<i>Média</i>	0,73	1,05	
FIB-4			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	2,05 (1,16; 2,05; 2,60)	2,99 (1,59; 2,99; 3,89)	0,5
<i>Média</i>	1,82	2,66	

NOTA: ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; APRI: do inglês, *AST to Platelet Ratio index*; FIB-4: do inglês, *Fibrosis-4 index*.
 Tempo de seguimento: mediana de 25 meses (Q25% = 18,5; Q50% = 25; Q75% = 43,5).

Tabela 11: Escores e parâmetros bioquímicos de pacientes portadores de HBV tratados com Alfa interferon 2b, n = 3 pacientes

Parâmetros	Primeira consulta	Última consulta	p-valor
AgHBe reagente, n(%)	3 (100%)	2 (66,7%)	1
AgHBs reagente, n(%)	3 (100%)	3 (100%)	1
ALT, U/L			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	78 (47,5; 78; 82)	23 (16,5; 23; 42)	0,25
<i>Média</i>	60,33	31,33	
AST, U/L			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	46 (36,5; 46; 51)	23 (19; 23; 27)	0,25
<i>Média</i>	43	23	
Plaquetas, mil/mm ³			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	256 (206,5; 256; 274,5)	258 (206; 258; 283)	0,75
<i>Média</i>	235,3	240	
Carga viral, UI/mL			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	490.032.136 (251.032.360; 490.032.136; 729.031.913)	484.000.000 (242.000.000; 484.000.000; 726.000.000)	1
<i>Média</i>	490.032.136	484.000.000	
APRI			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	0,49 (0,35; 0,49; 0,57)	0,20 (0,15; 0,20; 0,32)	0,25
<i>Média</i>	0,45	0,25	
FIB-4			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	0,45 (0,41; 0,45; 0,75)	0,37 (0,36; 0,37; 0,61)	0,25
<i>Média</i>	0,63	0,52	

NOTA: ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; APRI: do inglês, *AST to Platelet Ratio index*; FIB-4: do inglês, *Fibrosis-4 index*.
 Tempo de seguimento: mediana de 8 meses (Q25% = 7; Q50% = 8; Q75% = 44).

Tabela 12: Escores e parâmetros bioquímicos de pacientes portadores de HBV tratados com Lamivudina em associação com Tenofovir, n = 35 pacientes

Parâmetros	Primeira consulta	Última consulta	p-valor
AgHBe reagente, n(%)	13 (37,1%)	10 (28,6%)	0,3458
AgHBs reagente, n(%)	35 (100%)	33 (94,3%)	0,7728
ALT, U/L			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	48 (31,5; 48; 78,5)	26 (19,5; 26; 35,5)	0,0005302
<i>Média</i>	84,6	35,14	
AST, U/L			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	42 (35,5; 42; 72,5)	24 (20; 24; 34)	0,0004023
<i>Média</i>	63,43	33,34	
Plaquetas, mil/mm ³			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	159 (99,5; 159; 227,5)	165 (94; 165; 211)	0,7068
<i>Média</i>	167,9	160,8	
Carga viral, UI/mL			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	1.540 (54; 1.540; 38.000)	0 (0; 0; 11)	0,008471
<i>Média</i>	6.786.452	695.997	
APRI			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	0,84 (0,32; 0,84; 1,44)	0,34 (0,21; 0,34; 0,70)	0,004029
<i>Média</i>	1,14	0,78	
FIB-4			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	2,04 (0,96; 2,04; 4,67)	1,66 (0,98; 1,66; 3,01)	0,2799
<i>Média</i>	2,74	2,99	

NOTA: ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; APRI: do inglês, *AST to Platelet Ratio index*; FIB-4: do inglês, *Fibrosis-4 index*.
 Tempo de seguimento: mediana de 79 meses (Q25% = 69; Q50% = 79; Q75% = 95).

Tabela 13: Escores e parâmetros bioquímicos de pacientes portadores de HBV tratados com Lamivudina em associação com Adefovir, n = 5 pacientes

Parâmetros	Primeira consulta	Última consulta	p-valor
AgHBe reagente, n(%)	3 (60%)	3 (60%)	1
AgHBs reagente, n(%)	5 (100%)	5 (100%)	1
ALT, U/L			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	80 (27; 80; 127)	43 (25; 43; 48)	0,1875
<i>Média</i>	95	57,4	
AST, U/L			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	66 (36; 66; 93)	48 (29; 48; 114)	0,8125
<i>Média</i>	89,2	82,8	
Plaquetas, mil/mm ³			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	146 (119; 146; 172)	120 (114; 120; 252)	0,4375
<i>Média</i>	146,6	196,4	
Carga viral, UI/mL			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	432,75 (45,88; 432,75; 4.307,75)	40,75 (25,25; 40,75; 3.740,38)	0,3711
<i>Média</i>	3.920,88	3.724,88	
APRI			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	0,78 (0,55; 0,78; 1,20)	0,59 (0,54; 0,59; 1,57)	0,625
<i>Média</i>	1,45	1,37	
FIB-4			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	2,35 (2,02; 2,35; 3,32)	3,52 (2,03; 3,52; 5,71)	0,3125
<i>Média</i>	3,05	3,81	

NOTA: ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; APRI: do inglês, *AST to Platelet Ratio index*; FIB-4: do inglês, *Fibrosis-4 index*.
 Tempo de seguimento: mediana de 13 meses (Q25% = 8; Q50% = 13; Q75% = 20).

Tabela 14: Escores e parâmetros bioquímicos de pacientes portadores de HBV tratados com Tenofovir em associação com Entecavir, n = 8 pacientes

Parâmetros	Primeira consulta	Última consulta	p-valor
AgHBe reagente, n(%)	4 (50%)	1 (12,5%)	0,1489
AgHBs reagente, n(%)	8 (100%)	8 (100%)	1
ALT, U/L			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	65,5 (48,5; 65,5; 85,25)	32 (20,25; 32; 65,25)	0,05906
<i>Média</i>	70,62	50	
AST, U/L			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	39,5 (31,25; 39,5; 75)	25,5 (23; 25,5; 41,5)	0,1003
<i>Média</i>	86,88	74,5	
Plaquetas, mil/mm ³			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	113,5 (41,25; 113,5; 171,5)	106 (55,75; 106; 168,5)	0,4185
<i>Média</i>	182,88	121,12	
Carga viral, UI/mL			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	24.202 (1.511; 24.202; 20.121.311)	20 (0; 20; 19.323.184)	0,03603
<i>Média</i>	22.943.155	22.803.820	
APRI			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	1,67 (0,32; 1,67; 3,07)	0,85 (0,47; 0,85; 1,94)	0,4185
<i>Média</i>	2,15	1,65	
FIB-4			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	4,23 (1,49; 4,23; 12,58)	3,79 (1,88; 3,79; 12,48)	0,9326
<i>Média</i>	6,33	6,15	

NOTA: ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; APRI: do inglês, *AST to Platelet Ratio index*; FIB-4: do inglês, *Fibrosis-4 index*.
 Tempo de seguimento: mediana de 38 meses (Q25% = 15,24; Q50% = 38; Q75% = 66,50).

Tabela 15: Escores e parâmetros bioquímicos de pacientes portadores de HBV tratados com Adefovir em associação com Entecavir, n = 2 pacientes

Parâmetros	Primeira consulta	Última consulta	p-valor
AgHBe reagente, n(%)	2 (100%)	2 (100%)	1
AgHBs reagente, n(%)	2 (100%)	2 (100%)	1
ALT, U/L			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	67 (63,5; 67; 70,5)	31 (28; 31; 34)	0,5
<i>Média</i>	67	31	
AST, U/L			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	50 (49,5; 50; 50,5)	21,5 (21,25; 21,5; 21,75)	0,5
<i>Média</i>	50	21,5	
Plaquetas, mil/mm ³			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	280 (265; 280; 295)	244,5 (239,2; 244,5; 249,8)	0,5
<i>Média</i>	280	244,5	
Carga viral, UI/mL			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	756 (378; 756; 1.134)	8,50 (4,25; 8,50; 12,75)	1
<i>Média</i>	756	8,50	
APRI			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	0,40 (0,38; 0,40; 0,42)	0,20 (0,19; 0,20; 0,20)	0,5
<i>Média</i>	0,40	0,20	
FIB-4			
<i>Mediana (Q25%; Q50%; Q75%)</i>	0,34 (0,31; 0,34; 0,38)	0,37 (0,34; 0,37; 0,40)	0,5
<i>Média</i>	0,34	0,37	

NOTA: ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; APRI: do inglês, *AST to Platelet Ratio index*; FIB-4: do inglês, *Fibrosis-4 index*.
 Tempo de seguimento: mediana de 93 meses (Q25% = 82; Q50% = 93; Q75% = 104).

Tabela 16: Taxa de soroconversão de AgHBs e AgHBe dos pacientes portadores de HBV em função do tratamento recebido

	N total	AgHBe positivo			AgHBs positivo		
		Prevalência inicial	Prevalência final	Taxa de soroconversão	Prevalência inicial	Prevalência final	Taxa de soroconversão
Lamivudina	33	7 (21,2%)	3 (9,7%)	4/7 (57,14%)	30 (90,9%)	25 (80,6%)	5/30 (16,66%)
Tenofovir	47	13 (27,7%)	6 (12,8%)	7/13 (53,84%)	47 (100%)	45 (95,7%)	2/47 (4,25%)
Entecavir	30	9 (29,97%)	3 (9,99%)	6/9 (66,66%)	29 (96,57%)	29 (96,57%)	0/29 (0,0%)
Adefovir	3	2 (66,7%)	2 (66,7%)	0/2 (0,0%)	3 (100%)	3 (100%)	0/3 (0,0%)
Alfa interferon 2b	3	3 (100%)	2 (66,7%)	1/3 (33,3%)	3 (100%)	3 (100%)	0/3 (0,0%)
Lamivudina + Tenofovir	35	13 (37,1%)	10 (28,6%)	3/13 (23,07%)	35 (100%)	33 (94,3%)	2/35 (5,71%)
Lamivudina + Adefovir	5	3 (60,0%)	3 (60,0%)	0/3 (0,0%)	5 (100%)	5 (100%)	0/5 (0,0%)
Tenofovir + Entecavir	8	4 (50,0%)	1 (12,5%)	3/4 (75,0%)	8 (100%)	8 (100%)	0/8 (0,0%)
Adefovir + Entecavir	2	2 (100%)	2 (100%)	0/2 (0,0%)	2 (100%)	2 (100%)	0/2 (0,0%)

Tabela 17: Comparação entre os parâmetros finais de pacientes portadores de HBV tratados com Lamivudina, Tenofovir e Entecavir

Parâmetros	Valores	p-valor
Tempo de seguimento, meses; mediana (Q25%; Q50%; Q75%); média		
Lamivudina x Tenofovir	53 (13,00; 53; 100); 55,12 x 57 (28,50; 57; 70,00); 55,43	0,7389
Lamivudina x Entecavir	53 (13,00; 53; 100); 55,12 x 39 (23,25; 39; 51,75); 39,73	0,1802
Tenofovir x Entecavir	57 (28,50; 57; 70); 55,43 x 39 (23,25; 39; 51,75); 39,73	0,0109
Soroconversão de AgHBe, n(%)		
Lamivudina x Tenofovir	4/7 (57,14%) x 7/13 (53,84%)	0,88866
Lamivudina x Entecavir	4/7 (57,14%) x 6/9 (66,66%)	0,69654
Tenofovir x Entecavir	7/13 (53,84%) x 6/9 (66,66%)	0,5485
Soroconversão de AgHBs, n(%)		
Lamivudina x Tenofovir	5/30 (16,66%) x 2/47 (4,25%)	0,06432
Lamivudina x Entecavir	5/30 (16,66%) x 0/29 (0,00%)	0,02144
Tenofovir x Entecavir	2/47 (04,25%) x 0/29 (0,00%)	0,25848

Tabela 17: Comparação entre os parâmetros finais de pacientes portadores de HBV tratados com Lamivudina, Tenofovir e Entecavir (continuação)

Parâmetros	Valores	p-valor
ALT, U/L, mediana (Q25%; Q50%; Q75%); média		
<i>Lamivudina x Tenofovir</i>	23 (16; 23; 45); 37,27 x 25 (17; 25; 33); 34,3	0,1247
<i>Lamivudina x Entecavir</i>	23 (16; 23; 45); 37,27 x 20 (16; 20; 36); 25,5	0,2045
<i>Tenofovir x Entecavir</i>	25 (17; 25; 33); 34,30 x 20 (16; 20; 36); 25,5	0,8227
AST, U/L; mediana (Q25%; Q50%; Q75%); média		
<i>Lamivudina x Tenofovir</i>	25 (18,0; 25; 44,0); 44,76 x 22 (18,50; 22; 26,5); 23,96	0,003916
<i>Lamivudina x Entecavir</i>	25 (18,0; 25; 44,0); 44,76 x 23 (20,25; 23; 32,0); 31,87	0,07679
<i>Tenofovir x Entecavir</i>	22 (18,5; 22; 26,5); 23,96 x 23 (20,25; 23; 32,0); 31,87	0,03546
Plaquetas, mil/mm³; mediana (Q25%; Q50%; Q75%); média		
<i>Lamivudina x Tenofovir</i>	154 (94,00; 154; 208); 155,7 x 200,0 (163,5; 200,0; 244,0); 201,6	0,002707
<i>Lamivudina x Entecavir</i>	154 (94,00; 154; 208); 155,7 x 187,5 (124,0; 187,5; 208,2); 168,1	0,2641
<i>Tenofovir x Entecavir</i>	200 (163,5; 200; 244); 201,6 x 187,5 (124,0; 187,5; 208,2); 168,1	0,0259
Carga viral, UI/mL; mediana (Q25%; Q50%; Q75%); média		
<i>Lamivudina x Tenofovir</i>	20 (0; 20; 66); 199,7 x 0 (0; 0; 7,5); 52,87	0,02696
<i>Lamivudina x Entecavir</i>	20 (0; 20; 66); 199,7 x 5 (0; 5; 20); 5.671	0,2552
<i>Tenofovir x Entecavir</i>	0 (0; 00; 7,5); 52,87 x 5 (0; 5; 20); 5.671	0,06372
APRI; mediana (Q25%; Q50%; Q75%); média		
<i>Lamivudina x Tenofovir</i>	0,41 (0,24; 0,41; 0,91); 0,77 x 0,24 (0,18; 0,24; 0,36); 0,34	0,001175
<i>Lamivudina x Entecavir</i>	0,41 (0,24; 0,41; 0,91); 0,77 x 0,30 (0,23; 0,30; 0,56); 0,57	0,1396
<i>Tenofovir x Entecavir</i>	0,24 (0,18; 0,24; 0,36); 0,34 x 0,30 (0,23; 0,30; 0,56); 0,57	0,07266
FIB-4; mediana (Q25%; Q50%; Q75%); média		
<i>Lamivudina x Tenofovir</i>	2,59 (1,38; 2,59; 3,69); 3,33 x 1,03 (0,79; 1,03; 1,42); 1,34	0,0000009205
<i>Lamivudina x Entecavir</i>	2,59 (1,38; 2,59; 3,69); 3,33 x 1,58 (1,21; 1,58; 2,65); 2,71	0,02533
<i>Tenofovir x Entecavir</i>	1,03 (0,79; 1,03; 1,42); 1,34 x 1,58 (1,21; 1,58; 2,65); 2,71	0,0005357

NOTA: AgHBe: antígeno e do vírus da Hepatite B; AgHBs: antígeno de superfície do vírus da Hepatite B; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; APRI: do inglês, *AST to Platelet Ratio index*; FIB-4: do inglês, *Fibrosis-4 index*.

5.4 Indicadores de prestação de serviços do ambulatório A2MG404

Um total de 5412 consultas médicas foram realizadas para os 617 pacientes incluídos neste estudo (Tabela 18). A maioria das consultas médicas realizadas foram do tipo retorno/seguimento no serviço (85,8%). Em relação aos índices de comparecimento, foi registrado comparecimento dos pacientes em 88,1% das consultas médicas realizadas no período, resultando em indicação para retorno médico e seguimento no serviço em 98,2% destas; enquanto 0,7% dos pacientes receberam alta médica. Faltas foram registradas em 11,9% das consultas registradas no período, sendo a maioria delas faltas injustificadas (97,2%).

Tabela 18: Detalhamento de consultas de pacientes portadores de HBV registradas no período de seguimento do estudo

Parâmetros	Valores
Total de pacientes incluídos, <i>n</i>	617
Total de consultas registradas no período, <i>n</i>	5412
Tipo de consulta, <i>n</i>(%)	
<i>Retorno/Seguimento</i>	4642 (85,8%)
<i>Primeira consulta</i>	642 (11,9%)
<i>Fora do dia</i>	122 (2,3%)
<i>Procedimento</i>	5 (0,1%)
<i>Consulta especial</i>	2 (0,0%)
Índices, <i>n</i>(%)	
<i>Comparecimentos</i>	4739 (88,1%)
<i>Ausências</i>	643 (11,9%)
Justificativas de ausências, <i>n</i>(%)	
<i>Injustificadas</i>	625 (97,2%)
<i>Reagendamento - Instituição</i>	11 (1,7%)
<i>Reagendamento - Paciente/responsável</i>	5 (0,8%)
<i>Evasão</i>	2 (0,3%)
Resultado do comparecimento, <i>n</i>(%)	
<i>Retorno</i>	4682 (98,2%)
<i>Alta</i>	33 (0,7%)
<i>Indeterminado *</i>	36 (0,8%)
<i>Encaminhamento para outra unidade</i>	4 (0,1%)
<i>Matrícula</i>	9 (0,2%)
<i>Encaminhamento para outra especialidade</i>	4 (0,1%)
<i>Encaminhamento para o pronto socorro **</i>	1 (0,0%)

NOTA: * Pacientes que registraram presença na recepção do serviço, porém, que não chegaram a realizar a consulta; ** Na prática, a maior parte dos pacientes são agendados como retorno antes do encaminhamento para internação e pronto-socorro.

6 DISCUSSÃO

No serviço, observou-se uma população heterogênea, com representação de diferentes faixas etárias, sexos, etnias e nacionalidades (Tabela 2).

Especialmente nos últimos anos, o fenômeno de imigração atingiu proporções gigantescas no mundo todo⁸. No Brasil, o número de imigrantes registrados pela Polícia Federal aumentou em 160% nos últimos dez anos. Em 2015, cerca de 117.465 estrangeiros entraram no país, representando um aumento de 2,6 vezes comparado a 2006¹⁰ (Figura 9). Os imigrantes que chegam ao Brasil são originados principalmente de países africanos, asiáticos e latino americanos, entretanto, também há registros de indivíduos europeus e norte-americanos adentrando o país¹⁰ (Figura 10).

A facilidade de acesso a tratamentos é um dos principais chamativos de imigrantes para o Brasil, principalmente para indivíduos dos países vizinhos. Uma vez no território nacional, qualquer indivíduo tem acesso aos serviços oferecidos pelo SUS, uma vez que o sistema de saúde brasileiro tem como princípios a universalidade, equidade e integralidade, predizendo que “a saúde é um direito de todos e um dever do Estado”, que “todo cidadão é igual perante o SUS e deve ser atendido conforme suas necessidades”; e, ainda, que no SUS, esse indivíduo deve ser visto como “um ser biopsicossocial integral e deve ser cuidado com esta visão integral por um sistema de saúde integral, destinado a promover, proteger e recuperar a sua saúde”¹².

O fenômeno de imigração reportado pela literatura e constatado pela polícia federal brasileira também pode ser observado no ambulatório A2MG404, em que foi observada a representação de indivíduos de 13 países, além da população brasileira local (Tabela 2); entre eles, observou-se a representação de 4 nacionalidades (bolivianos, chineses, portugueses e paraguaios) presentes no ranking dos principais países de origem dos imigrantes que chegaram ao Brasil em 2015 (Figura 10).

FONTE: Polícia Federal. Brasília, 2015 (Anexo E)

Figura 9: Imigração no Brasil. Número de imigrantes registrados pela Polícia Federal por ano

FONTE: Polícia Federal. Brasília, 2015 (Anexo E)

Figura 10: Ranking - Países de origem dos imigrantes que chegaram ao Brasil em 2015, de acordo com registros da Polícia Federal

A literatura tem atribuído consistentemente ao fenômeno de imigração um grande impacto na saúde pública dos países onde ocorre, influenciando principalmente a prevalência de doenças, especialmente nos casos de infecção por HBV⁸. Na Alemanha, estudos indicam que a prevalência de HBV é significativamente maior em imigrantes do que na população geral⁴⁹. Na Espanha, a alta incidência de HBV em imigrantes modificou o perfil dos pacientes tratados no país^{50,51}. Na Finlândia, a maioria dos casos de hepatite B crônica são registrados em adultos imigrantes, uma vez que casos de infecção em crianças são raros, especialmente nas nativas, por serem vacinadas⁵². Na Suíça, com a

implementação de um programa de vacinação, os casos agudos de HBV foram reduzidos, entretanto, não houve redução no número de casos de infecção crônica por HBV, devido à imigração⁵³. É possível que o mesmo impacto na saúde pública observado nos países exemplificados também possa ser observado no Brasil, já que grande parte dos imigrantes que chegam a esses países também chegam ao Brasil. Esse potencial impacto é ainda mais acentuado pelo fato de que esses imigrantes são provenientes de áreas de moderada ou alta prevalência de infecção por HBV^{8,54,55}. Assim, a implementação de políticas públicas para controlar a disseminação de doenças é importante para garantir a estabilidade dos sistemas de saúde e proteger a população local.

A imigração é um grande desafio de saúde pública, entretanto, frequentemente as oportunidades de intervenção são perdidas e o controle de várias doenças não é efetivamente realizado⁸⁷. Especialmente no contexto brasileiro, a Constituição de 1988 menciona que a integralidade preconizada pelo SUS deve priorizar ações preventivas, no entanto, sem prejuízo das ações assistenciais^{14,60}. Assim, intervenções no contexto de prevenção não são apenas necessárias, bem como são indicadas pelo texto da Constituição. Muitos autores têm indicado o rastreamento para doenças infecciosas como uma ferramenta para o controle da disseminação destas doenças, especialmente para a infecção por HBV^{49,50,52-55}. Muitas vezes, o acesso a serviços de saúde nos países de origem dos imigrantes é restrito, o que significa que grande parte deles não têm acesso a vacinação e tratamentos. O rastreio poderia identificar indivíduos vulneráveis e vaciná-los, além de identificar indivíduos já infectados pelo HBV e direcioná-los aos serviços de saúde para realização de tratamento, reduzindo a chance de transmissão do vírus para a população local. Entretanto, o rastreamento não pode servir como uma barreira à imigração, mas, deve atuar apenas como uma ferramenta de promoção de saúde àqueles que constituirão parte da população local, assim, contemplando efetivamente a integralidade de amparo necessário.

O nível educacional baixo foi um achado importante, uma vez que isso dificulta a adesão do paciente ao tratamento e a adesão efetiva aos cuidados de saúde necessários, que incluem, entre outros, assiduidade nas consultas

médicas. Além disso, a compreensão da complexidade do manejo da infecção viral é de difícil entendimento para estes pacientes, podendo repercutir negativamente no sucesso terapêutico, no controle da doença, na redução da morbimortalidade associada à doença, diminuição dos índices de incidência desta nas populações e melhora na qualidade de vida do paciente⁷³.

A literatura descreve que a não adesão pode contribuir como causa do desenvolvimento de resistência antiviral, e, conseqüentemente, aumento da carga viral de HBV, possibilitando que surjam possíveis agravos da doença, que poderiam ser controlados precocemente ou até mesmo evitados. Ao se estimular ações educativas que ressaltem a importância da adesão aos cuidados de saúde necessários, principalmente em grupos de baixa escolaridade, há possibilidade de diminuição da ocorrência de situações de elevado risco à vida, saúde e bem-estar do paciente; além de possibilitar que gastos desnecessários com serviços médicos mais complexos (como internações e transplante de órgãos) sejam evitados⁷⁴⁻⁷⁷.

Estimativas realizadas em 2005 sobre os custos da hepatite crônica B ao SUS indicavam que pacientes com hepatite crônica B, sem cirrose e fazendo uso de antivirais custavam R\$2.007,12 por paciente/ano, enquanto os não tratados custavam R\$980,89 por paciente/ano, estando incluídos honorários médicos, exames laboratoriais e procedimentos diagnósticos realizados para o acompanhamento do paciente; sem incluir o gasto do medicamento antiviral em si (no caso de pacientes em tratamento). Já no caso de pacientes mais avançados, apresentando carcinoma hepatocelular, o gasto anual por paciente ficava em torno de R\$5.000,00, contemplando gastos referentes a consultas médicas, testes laboratoriais, procedimentos e hospitalizações (muito frequentes neste grupo, contabilizando cerca de cinco hospitalizações/ano e com tempo médio de permanência entre oito e doze dias em enfermaria especializada), sem considerar os gastos com quimioterapia. No caso de pacientes submetidos a transplante hepático, o gasto final no primeiro ano após a realização do procedimento foi de R\$87.372,60 por paciente, contemplando gastos da retirada do fígado do doador e os gastos de implante hepático no paciente, tais como diárias hospitalares, exames complementares, medicamentos, hemoterapia, taxa de uso do centro cirúrgico e material⁸⁸. O cenário elucidado pelos painéis

de custos da hepatite crônica B ao SUS indica claramente a importância e a necessidade do já mencionado estímulo de ações educativas voltadas à promoção de adesão ao tratamento e aos cuidados de saúde, principalmente nos grupos de maior dificuldade de compreensão dos cuidados necessários, como o grupo de indivíduos de baixa escolaridade.

Foi observado maior número de pacientes homens (60,9%) do que mulheres (39,1%) atendidos no serviço, confirmando as informações sobre o perfil epidemiológico da doença já descrito na literatura nacional e internacional⁸⁹. De acordo com boletins epidemiológicos disponibilizados pelos órgãos competentes, no estado de São Paulo (2007 a 2013), cerca de 56,5% dos casos de hepatite B foram registrados em indivíduos do sexo masculino⁹⁰; enquanto no município de São Paulo (2007 a 2010), cerca de 57% dos casos de hepatite B foram registrados em indivíduos do sexo masculino⁹¹. Além disso, as notificações do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) indicam maior prevalência de infecções por HBV em indivíduos de raça/cor branca ou caucasiana e na faixa etária acima dos 40 anos, corroborando com os achados do presente estudo^{90,91}.

O serviço apresentou importante contribuição no aspecto de vigilância epidemiológica, uma vez que todos os pacientes atendidos no ambulatório devem, obrigatoriamente, possuir notificação de SINAN para infecção por HBV, para poderem realizar determinados exames de rotina para acompanhamento da infecção, como quantificação de HBV-DNA, evitando, desta forma, que casos atendidos no hospital sejam omitidos dos órgãos competentes, contribuindo também para a diminuição da subestimativa de prevalência da infecção por HBV no município de São Paulo. Logo, é possível afirmar que os 617 pacientes incluídos nesse estudo representam 617 novos casos de infecção pelo HBV, representando 4,33% do total de 14.242 casos de infecção por HBV registrados pelo SINAN no município de São Paulo entre 2005 e 2015 (Figura 11); sendo que os anos de 2009, 2007 e 2010 representam, respectivamente, os períodos com maiores registros de novos casos de infecção por HBV no ambulatório A2MG404 (Figura 8).

FONTE: Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação, 2015⁹².
Figura 11: Casos confirmados de Hepatite B notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), município de São Paulo, 2005-2015

A observação de coinfeções por HCV e HIV (tabela 3), nos pacientes atendidos no serviço, foram achados importantes. Em relação ao HCV, 7,8% dos pacientes eram coinfectados com o agente, sendo este valor condizente com diversos estudos descritos na literatura, que indicam taxas entre 5 e 20%, levando-se em considerações dados provenientes de países como Itália, Espanha, Taiwan, Japão, China, Índia, Tailândia⁹³. Em relação ao HIV, 1,3% dos pacientes eram coinfectados com o agente, sendo este valor divergente do descrito na literatura, que indica taxas entre 5 e 15% de coinfeção HBV-HIV em países como a China⁹⁴ e cerca de 20% para o Brasil⁹⁵; entretanto, a estimativa realizada no presente estudo, possivelmente, é subestimada, uma vez que há influência de fatores confundidores, como as orientações quanto ao fluxo de atendimento de pacientes coinfectados. Diferentemente do caso de coinfeção HBV-HCV, que os pacientes continuam em seguimento no serviço de Gastroenterologia; no caso de coinfeção HBV-HIV, usualmente, há encaminhamento destes pacientes para o serviço de Infectologia. Logo, para se obter informações com melhor potencial de descrever a realidade, no que tange à coinfeção HBV-HIV, o ideal seria a realização de estudos epidemiológicos com a população servida pelos ambulatorios do serviço de Infectologia.

A hepatite B crônica é uma doença dinâmica caracterizada pela interação entre o HBV e o sistema imunológico do hospedeiro^{24,25}, o que faz com que a

doença transite em fases com alta replicação viral e baixa replicação viral. Na maioria dos casos, as fases da doença são bem características, com padrões sorológicos, bioquímicos e de presença ou não de indicadores de progressão da doença³⁴. Entretanto, alguns pequenos grupos de pacientes apresentam condições clínicas e sorológicas atípicas, em relação aos demais pacientes cronicamente infectados pelo HBV^{96,97}. Entre os diversos grupos de atenção, encontram-se aqueles que apresentam perfil sorológico anômalo para a infecção crônica por HBV, caracterizados pela detecção concomitante de AgHBs e Anti-HBs por longos períodos, usualmente, com um ano ou mais de detecção concomitante. No serviço, foi observado que, de base, 0,8% dos pacientes apresentavam o perfil sorológico anômalo (Tabela 4). Os achados corroboram com os dados de prevalência do perfil sorológico anômalo presentes na literatura, que indicam prevalência menor que 5%, dentre os indivíduos infectados por HBV^{97,98}.

A literatura descreve diversos fatores que podem justificar a ocorrência do perfil sorológico anômalo nestes pacientes, entre eles: a ocorrência de mutações e/ou deleções no gene preS/S; mutações na região codificante da determinante “a” do AgHBs; heterogeneidade subtipo específica de Anti-HBs para AgHBs (quando ocorre produção de Anti-HBs de subtipo diferente e não-complementar ao AgHBs produzido pelo vírus que infecta o paciente); escape vacinal; e superinfecção por uma segunda (nova) cepa de HBV, diferente da que ocasionou a infecção crônica por HBV original⁹⁶⁻¹⁰².

A ocorrência de perfil sorológico anômalo possui diversas implicações clínicas para o paciente, possuindo, no geral, pior prognóstico. Comumente, ocorre doença hepática de maior severidade, com maior probabilidade de ocorrência de fibrose avançada, cirrose hepática e até mesmo carcinoma hepatocelular, do que em pacientes com o perfil “clássico” da doença⁹⁶⁻⁹⁸. Logo, especial atenção se deve a esse grupo, principalmente no que tange ao rastreamento de CHC, que deve ser ainda mais frequente para esse grupo, visto seu elevado risco para a doença⁹⁶; possibilitando que estes pacientes tenham melhor qualidade de vida com a detecção precoce de possíveis agravos e, também, que gastos desnecessários com serviços mais complexos sejam evitados.

Em relação à prevalência dos demais estágios de doença, de base, 81,6% dos pacientes apresentavam doença AgHBe negativo, enquanto 18,4% dos pacientes apresentavam doença AgHBe positivo. Dados da literatura indicam que na China, país de alta prevalência para infecção por HBV, num estudo com 8.439 pacientes, foram encontradas prevalências de 81% para estados de doença AgHBe negativo e 19% para estados de doença AgHBe positivo entre os infectados pelo HBV¹⁰³, sendo estes valores muito próximos ao encontrado no presente estudo. De maneira geral, entre o início e o término do seguimento, é possível observar a diminuição do número de indivíduos em estágio de doença AgHBe positivo e consequente aumento do número de indivíduos em estágio de doença AgHBe negativo (Tabela 4). Tal fato se deve, principalmente, à utilização de medicamentos para o tratamento da infecção por HBV.

Os objetivos do tratamento para a infecção pelo vírus da hepatite B são alcançar a resposta virológica sustentada e detectar precocemente a fibrose hepática, com o intuito de prevenir a progressão para cirrose, carcinoma hepatocelular e até mesmo a morte do paciente^{61,62}. A utilização de drogas antivirais para o tratamento da infecção pelo HBV reflete diretamente nos parâmetros bioquímicos observados na população estudada. Estudos clínicos com antivirais análogos de núcleos(t)ídeos [do inglês, *nucleos(t)ide analogues* (NUCs)] indicam que, com o uso destas medicações, existe uma tendência para normalização dos níveis de enzimas hepáticas, à medida em que há redução da carga viral de HBV e, consequentemente, quando a necroinflamação hepática é reduzida^{34,62,66,104,105}, justificando, desta forma, a redução de ALT, AST ($p<0,001$) e demais parâmetros bioquímicos observada nos pacientes entre o início e o término do período de seguimento. Também foi possível observar a redução dos valores de APRI ($p<0,001$) no mesmo intervalo (Tabela 5).

O APRI é um modelo não-invasivo para prever fibrose hepática em pacientes com doenças hepáticas crônicas^{106,107}. Originalmente, o APRI foi desenvolvido para prever fibrose hepática em pacientes infectados por HCV⁸². Com o tempo, também passou a ser utilizado nos casos de pacientes infectados por HBV. Entretanto, sua utilização e confiabilidade para prever fibrose nos pacientes infectados por HBV é assunto amplamente discutido na literatura científica. Alguns autores opõem-se à utilização do APRI nesses casos^{107,108};

enquanto outros defendem a sua utilização¹⁰⁹⁻¹¹⁶. Com os dados obtidos neste trabalho não foi possível aderir à um posicionamento ou outro em relação à utilização do APRI para predizer fibrose hepática, uma vez que dados de exames de imagem, como ultrassonografias não foram coletados. Logo, análises adicionais necessitariam ser realizadas para uma tomada de posição. Entretanto, as diferenças estatisticamente significativas nos valores de APRI, mencionadas anteriormente, merecem atenção; podendo ser um preditivo de melhora clínica dos pacientes avaliados.

Como demonstrado, 30,3% dos pacientes atendidos no serviço realizaram tratamento para a infecção por HBV (Tabela 6). A utilização de Tenofovir (28,3%) e o Entecavir (19,2%) em monoterapia representam 47,5% dos esquemas terapêuticos escolhidos para o manejo da infecção por HBV na população estudada. A ampla utilização destes medicamentos vai em concordância com o PCDT e com a literatura científica^{117,118}. Outros esquemas terapêuticos ainda são utilizados no serviço, entretanto, em concordância com o PCDT, eles serão progressivamente substituídos pelos medicamentos descritos nos mais recentes protocolos.

Conforme demonstrado nas tabelas 7 a 15, é importante ressaltar que Lamivudina, Tenofovir e Entecavir demonstraram potencial de melhorar a carga viral dos pacientes, bem como atuar na melhora de ALT, AST e APRI ($p<0,05$), constatando a melhora destes parâmetros descrita pela literatura^{34,62,66,104,105}. Entretanto, o mesmo não foi observado com a utilização de Adefovir ou Alfa interferon 2b. Uma limitação da análise de resposta à utilização de Adefovir e Alfa interferon 2b, é o baixo número de pacientes em tratamento com estes esquemas terapêuticos.

Embora a versão mais recente do PCDT tenha removido de suas indicações a prescrição de Lamivudina para o manejo da infecção por HBV, neste trabalho foram obtidos dados interessantes quanto ao uso desta medicação, indicando maior taxa de soroconversão de AgHBs com a utilização de Lamivudina do que com a utilização de Entecavir (16,66% vs. 0,00%; $p=0,02144$) (Tabelas 16 e 17). Embora tenha se constatado que Lamivudina possui maior taxa de soroconversão do que Tenofovir (16,66% vs 4,25%), não foi observada diferença estatisticamente significativa quando realizada a

comparação Lamivudina vs Tenofovir ($p=0,06432$). Em contrapartida, observou-se que Tenofovir possui maior potencial para redução de carga viral, aumento de plaquetas e melhora de enzimas hepáticas do que Lamivudina e Entecavir ($p<0,05$). A literatura descreve que, a longo prazo, o surgimento de resistência antiviral com a utilização de Lamivudina é superior ao observado com a utilização de Entecavir e Tenofovir¹¹⁹ (Figura 11), sendo este um dos motivos que tornam Entecavir e Tenofovir mais custo-efetivos do que Lamivudina na utilização a longo prazo^{117,118}. Entretanto, a utilização de Lamivudina ainda tem seus méritos, sendo válido o estudo de novas formas de esquemas terapêuticos envolvendo a utilização do medicamento, visto o elevado potencial de soroconversão de AgHBs que o medicamento possui.

FONTE: Adaptado de Ghany e Doo, 2009¹¹⁹

Figura 11: Taxas cumulativas de resistência aos principais análogos de nucleosídeos utilizados no manejo da infecção por HBV

O ambulatório contou com expressivos índices de prestação de serviço aos pacientes portadores de hepatite B entre 2005 e 2015 (Tabela 18). No período do estudo, foram realizadas 5412 consultas médicas, sendo a maioria delas do tipo retorno médico e continuidade de seguimento no serviço (85,8%). Em relação aos indicadores de assiduidade, foi registrado comparecimento dos pacientes em 88,1% das consultas médicas realizadas no período, resultando em indicação para retorno médico e seguimento no serviço em 98,2% destas; enquanto 0,7% dos pacientes receberam alta médica. É notado o baixo índice

de encaminhamento para o pronto-socorro e internação, sendo este fato justificado por procedimento administrativo, no qual, os pacientes, antes de serem encaminhados para o pronto-socorro ou internação, realizam agendamento da consulta subsequente no ambulatório. Logo, ao invés do sistema contabilizar o resultado da consulta como encaminhamento, ele contabiliza a mesma como retorno médico e continuidade de seguimento no serviço, subestimando esses valores ao garantir a permanência do paciente no ambulatório, pelo agendamento da consulta de seguimento.

Das 5412 consultas médicas realizadas no período, em 643 (11,9%) houveram ausências dos pacientes (Tabela 18). Tal índice é concordante com a descrição da literatura internacional, porém, menor do que os índices de absenteísmo do estado de São Paulo. Dados internacionais indicam que o absenteísmo em consultas médicas ambulatoriais, nas diversas especialidades, encontra-se entre 1,8% e 36,4% do total de consultas previamente agendadas¹²⁰⁻¹²⁴. Enquanto no Brasil, dados de 2016, provenientes da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, indicam que o absenteísmo em consultas médicas ambulatoriais, nas diversas especialidades, encontra-se entre 19% e 25,9% do total de consultas previamente agendadas¹²⁴. Essas ausências representam 643 consultas médicas não utilizadas que poderiam ser direcionadas para a consulta de pacientes imigrantes participantes do rastreamento previamente mencionado. Este número não iria satisfazer toda a demanda de imigrantes que chegam ao país, mas, juntamente com as outras instituições hospitalares, poderia contribuir para servir essa população. Além disso, a implementação de ações educacionais, com a população atualmente atendida no serviço, também é necessária para aumentar a conscientização sobre a importância do comparecimento em consultas previamente agendadas, a fim de melhorar a adesão aos cuidados de saúde necessários e, conseqüentemente, ao tratamento, quando necessário. Assim, as ações educativas representam uma forma efetiva de intervenção no campo da saúde pública.

7 CONCLUSÕES

- I. Em relação às características da população portadora de hepatite B atendida no serviço entre os anos de 2005 e 2015, é possível afirmar que ela é heterogênea, com representação de diferentes sexos, etnias, faixas etárias e nacionalidades. É constituída prioritariamente por homens (60,9%); raça branca/caucasiana (70,8%); mediana de idade de 48 anos; e baixa escolaridade (ensino fundamental completo; 37,4%). O serviço atende principalmente pacientes brasileiros, residentes no município de São Paulo, Estado de São Paulo. Entretanto, pelo menos 13 nacionalidades, além da população brasileira local, estão representadas no serviço, o que reflete o fenômeno da imigração observado em todo o mundo.
- II. Em relação às coinfeções observadas na população portadora de hepatite B atendida no serviço, foi identificado que 7,8% dos pacientes são coinfectados por HCV, sendo este índice condizente com o descrito na literatura; enquanto 1,3% dos pacientes são coinfectados por HIV.
- III. Em relação aos marcadores sorológicos e estágios de doença dos pacientes infectados pelo HBV, observou-se que, de base, 109/617 (17,66%) pacientes eram AgHBe positivo [infecção crônica: 42/617 (6,8%); hepatite crônica: 67/617 (10,8%)]; que 350/617 (56,72%) pacientes eram AgHBe negativo [infecção crônica: 290/617 (47,0%); hepatite crônica: 60/617 (9,7%)]; que 104/617 (16,9%) pacientes eram Anti-HBc Total e Anti-HBs positivos; e que 49/617 (8,0%) pacientes eram Anti-HBc Total isolado. Os estágios de doença de maiores prevalências foram infecção crônica AgHBe negativo (47%), seguida por pacientes com Anti-HBc Total e Anti-HBs positivos espontaneamente [sem a utilização de medicamentos antivirais] (16,7%) e hepatite crônica AgHBe positivo (10,8%). Um achado importante, foi a prevalência de 0,8% de pacientes portadores de perfil sorológico anômalo da hepatite B, sendo necessária maior atenção a este grupo de pacientes.
- IV. Em relação aos parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes portadores de hepatite B, houve diminuição significativa dos valores de ALT, AST, APRI, carga viral ($p<0,001$), hemoglobina ($p=0,007$) e bilirrubina total ($p=0,011$); bem como aumento significativo de bilirrubina direta e INR ($p<0,001$) entre o

período inicial e final de seguimento. O escore FIB-4 não apresentou diferença estatisticamente significativa quando comparado o período inicial e final de seguimento dos pacientes.

- V. Em relação à prescrição de tratamentos aos pacientes portadores de hepatite B atendidos no serviço, constatou-se que 30,3% deles receberam tratamento antiviral para o manejo da infecção por HBV. A maioria dos pacientes utilizaram Tenofovir no esquema de monoterapia (28,3%); seguidos por aqueles que utilizaram Lamivudina como monoterapia (19,8%); os que utilizaram Lamivudina e Tenofovir em associação (19,8%); e por aqueles que utilizaram Entecavir como monoterapia (19,2%). Além disso, foi observada a utilização de outros esquemas terapêuticos em menores percentagens. As maiores taxas de soroconversão, com perda de AgHBs e surgimento de Anti-HBs, foram observadas com a utilização de Lamivudina [5/30 (16,66%)]; Lamivudina associada com Tenofovir [2/35 (5,71%)] e Tenofovir [2/47 (4,25%)]. As maiores taxas de soroconversão de AgHBe foram observadas com a utilização de Entecavir [6/9 (66,66%)]; Lamivudina [4/7 (57,14%)] e Tenofovir [7/13 (53,84%)]. Os melhores resultados de redução de carga viral e melhora de enzimas hepáticas (ALT e AST) ($p < 0,05$) foram observados com a utilização de Lamivudina, Tenofovir ou Entecavir em esquema de monoterapia; ou com a utilização de Lamivudina e Tenofovir em associação. Observou-se que Tenofovir possui maior potencial para redução de carga viral, aumento de plaquetas e melhora de enzimas hepáticas do que Lamivudina e Entecavir ($p < 0,05$).
- VI. Em relação aos índices de prestação de serviço do ambulatório aos 617 pacientes portadores de hepatite B incluídos no estudo, de 2005 a 2015, foram realizadas um total de 5412 consultas médicas, sendo a maioria delas do tipo retorno/seguimento no serviço (85,8%).
- VII. Em relação aos indicadores de assiduidade, foi registrado comparecimento dos pacientes em 88,1% das consultas médicas agendadas no período, resultando em indicação para retorno médico e seguimento no serviço em 98,2% destas; enquanto 0,7% dos pacientes receberam alta médica. Faltas foram registradas em 11,9% das consultas agendadas no período, sendo a maioria delas faltas injustificadas (97,2%).

8 ANEXOS

8.1 Anexo A – Aprovação do projeto pela CAPPesq

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 02/02/2011, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0013/11**, Intitulado: **"LEVANTAMENTO EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DA GASTROENTEROLOGIA DO HCFMUSP"** apresentado pelo Departamento de **GASTROENTEROLOGIA**.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Suzane Klako Ono-Nitta**

Pesquisador (a) Executante: **Ana Maria da Silva Sousa**

CAPPesq, 03 de Fevereiro de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403-010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492
e-mail: cappesq@hcfmusp.br

8.2 Anexo B – Aprovação da alteração do pesquisador executante e período de coleta de dados

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0013/11

Título: Levantamento epidemiológico dos pacientes atendidos no ambulatório da gastroenterologia do HCFMUSP

Pesquisador Responsável: Suzane Kioko Ono

Pesquisador Executante: Felipe Pereira de Souza

Disciplina: Gastroenterologia

Departamento: GASTROENTEROLOGIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 09/11/2016, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

• **Carta datada de 18.10.16 - Alteração de pesquisador executante para Felipe Pereira de Souza e nome da responsável pelo estudo para Suzane Kioko Ono**

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador; **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

CAPPesq, 09 de Novembro de 2016

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

8.3 Anexo C – Aprovação da alteração de título do projeto de pesquisa

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0013/11

Título: Avaliação assistencial da população atendida no ambulatório A2MG404 (Hepatite B) da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia clínica do HCFMUSP

Pesquisador Responsável: Suzane Kioko Ono

Pesquisador Executante: Felipe Pereira de Souza

Disciplina: Gastroenterologia

Departamento: GASTROENTEROLOGIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** *ad referendum* em 20/03/2017, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

•Carta datada de 02.02.17 - Alteração do título da pesquisa para "Avaliação assistencial da população atendida no ambulatório A2MG404 (Hepatite B) da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia clínica do HCFMUSP"; Relatório parcial do estudo

CAPPesq, 20 de Março de 2017

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador

Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

8.4 Anexo D – Fluxo para geração de relatórios de consultas - SIGH PRODESP

Requisitos:

- Estar *logado* em computador institucional com acesso ao ambiente INTRANET do ICHC;
- Possuir o software **SIGH-PRODESP** devidamente instalado no computador institucional em utilização;
- Possuir credenciais de acesso ao sistema.

Procedimento:

1. Executar a aplicação SIGH e digitar as credenciais de acesso nos campos Usuário, Senha, Área e Sistema (Figura D1 – Indicação das setas);
2. Clicar em acessar SIGH;

Figura D1

3. Após realizar o *login*, estando na aba PACIENTES, clicar em agendamento de consultas (Figura D2 – seta);

Figura D2

4. Na janela seguinte, selecionar PESQUISAS > CONSULTAS REALIZADAS > GERAL (Figura D3 - seta)

Figura D3

5. Na tela seguinte, incluir no campo Unidade (código – nome): 2MG 0404 e pressionar a tecla *Enter*, para que as informações sobre o ambulatório sejam carregadas. Selecionar o período do relatório a ser gerado, no caso de 01/01/2005 à 31/12/2015. Selecionar os filtros Pós-consultas e tipo de consulta e clicar em “Pesquisar” (Figura D4 - setas);

Consultas Realizadas

Pesquisar Limpar Imprimir Exportar Voltar

Parâmetros

Serviço (código - nome): A2MG AMBULATORIO DO SERVIÇO DE GASTROENTEROLOGIA

Especialidade (código - nome): 2MG40 GRUPO DE FIGADO

Unidade (código - nome): 2MG 0404 SUZANE KIOKO+LUIZ CLAUDIO ALFAIA

Período: de 01/01/2005 até 31/12/2015

Filtros: ☒ Pós-Consulta ☒ Tipo de Consulta

Tipo de Saída: ☒ Resultado ☐ Totalizadores

Figura D4

6. Na tela seguinte, selecionar o campo “Exportar” (Figura D5 - seta);

Consultas Realizadas

Pesquisar Limpar Imprimir Exportar Voltar

Parâmetros: Resultado

Registro: 15246/18555

Data	Hora	Serviço	Espec	Unidade	Tipo	Extra	Matrícula/Nr. Atend.	Nome paciente
22/08/2013	00:00	A2MG	2MG40	2MG 0404	FD	S		
22/08/2013	07:00	A2MG	2MG40	2MG 0404	S	O		
22/08/2013	07:00	A2MG	2MG40	2MG 0404	S	O		
22/08/2013	07:00	A2MG	2MG40	2MG 0404	S	N		

Dados do Fechamento

Situação: RETORNO Realização: 22/08/2013 00:00 Cod. conselho:

Observação:

Nr. Guia: Convênio: S.U.S. Plano: APAC II

Diagnósticos | Procedimentos

Padrão	Código	Descrição	Status

Figura D5

7. Customize o arquivo de saída, selecionando as informações a serem exportadas, bem como a extensão do arquivo a ser gerado. No caso, foram utilizadas as opções de formato *XLS-Excel*; e selecionada a opção para exportar “títulos das colunas”. Selecione o diretório em que o arquivo exportado deve ser salvo (clcando no ícone do disquete) e conclua o processo de exportação, clicando em “Exportar” (Figura D6 - setas).

Figura D6

8.5 Anexo E – Dados de imigração (2006-2015) cedidos pela Polícia Federal brasileira

**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MJC - POLÍCIA FEDERAL
SERVIÇO DE INFORMAÇÃO AO CIDADÃO – Brasília**

Mensagem eletrônica n.º 456/2017-SIC/DIREX/PF

Prezado Senhor,

1. Trata-se de requerimento de informação protocolado no e-SIC formulado nos seguintes termos:

"...solicitação de dados sobre número de imigrantes que chegaram ao país entre 2006-2015 e número de imigrantes por país de origem que chegaram ao Brasil em 2015..."

2. Com relação ao seu requerimento nos termos da Lei 12.527/2011, informo abaixo a estatística solicitada, qual seja, o total de registros no SINCRE, por ano e nacionalidade referente ao período de 2006 a 2015:

2006	
SINCRE Classificação	Classificação
PERMANENTE	24,658
TEMPORARIO	17,177
PROVISORIO	2,003
FRONTEIRICO	0,455
REFUGIADO	0,12
NÃO ESPECIFICADO	0,002

2007	
SINCRE Classificação	Classificação
TEMPORARIO	19,681
PERMANENTE	18,258
PROVISORIO	0,649
FRONTEIRICO	0,416
REFUGIADO	0,132
NÃO ESPECIFICADO	0,003

SINCRE Nacionalidade	Nacionalidade (por mil)
BOLIVIA	10,933
ESTADOS UNIDOS DA AMERICA	3,913
ARGENTINA	3,526
PORTUGAL	2,001
ALEMANHA	1,975
REPUBLICA POPULAR DA CHINA	1,665
FRANCA	1,604
ITALIA	1,581
JAPAO	1,164
URUGUAI	1,153
COLOMBIA	0,91
ESPANHA	0,868
PERU	0,838
GRA-BRETANHA	0,836
COREIA DO SUL	0,789

SINCRE Nacionalidade	Nacionalidade (por mil)
ARGENTINA	3,82
ESTADOS UNIDOS DA AMERICA	3,775
BOLIVIA	3,57
URUGUAI	2,382
ALEMANHA	1,806
PORTUGAL	1,659
FRANCA	1,659
ITALIA	1,536
REPUBLICA POPULAR DA CHINA	1,467
JAPAO	1,179
GRA-BRETANHA	1,076
COLOMBIA	1,071
FILIPINAS	0,989
ESPANHA	0,888
PERU	0,851

FILIPINAS	0,743
PARAGUAI	0,724
MEXICO	0,691
CHILE	0,615
HOLANDA	0,515
CANADA	0,461
ANGOLA	0,427
INDIA	0,423
NORUEGA	0,391
SUICA	0,307
VENEZUELA	0,297
POLONIA	0,278
CUBA	0,277
LIBANO	0,276
CABO VERDE	0,258
AUSTRALIA	0,255
SUECIA	0,203
BELGICA	0,193
FINLANDIA	0,19
DINAMARCA	0,183
RUSSIA	0,179
GRECIA	0,173
EQUADOR	0,165
GUINE BISSAU	0,159
AUSTRIA	0,12
NIGERIA	0,116
CROACIA	0,106
REPUBLICA DA AFRICA DO SUL	0,105
ROMENIA	0,101
UCRANIA	0,097
ISRAEL	0,094
MOCAMBIQUE	0,087
GUATEMALA	0,062
INDONESIA	0,062
NOVA ZELANDIA	0,059
REPUBLICA DOMINICANA	0,059
IRAN	0,043
HUNGRIA	0,039
BULGARIA	0,037
LETONIA	0,036
IRLANDA	0,036
SINGAPURA	0,035
TAILANDIA	0,035
COSTA RICA	0,034
TURQUIA	0,033
REPUBLICA DE EL SALVADOR	0,032
REPUBLICA ARABE DO EGITO	0,032
REPUBLICA DA SERVIA	0,03
MALASIA	0,03

MEXICO	0,762
PARAGUAI	0,648
INDIA	0,641
NORUEGA	0,63
COREIA DO SUL	0,57
HOLANDA	0,567
CHILE	0,5
CANADA	0,499
ANGOLA	0,468
VENEZUELA	0,384
CABO VERDE	0,336
POLONIA	0,327
CUBA	0,265
SUICA	0,247
LIBANO	0,238
AUSTRALIA	0,218
RUSSIA	0,215
FINLANDIA	0,208
MALASIA	0,203
BELGICA	0,198
EQUADOR	0,195
DINAMARCA	0,186
SUECIA	0,169
GRECIA	0,159
ROMENIA	0,119
NIGERIA	0,118
AUSTRIA	0,114
UCRANIA	0,113
GUINE BISSAU	0,103
REPUBLICA DA AFRICA DO SUL	0,101
MOCAMBIQUE	0,098
CROACIA	0,087
ISRAEL	0,075
INDONESIA	0,067
TAILANDIA	0,065
IRAQUE	0,063
REPUBLICA DOMINICANA	0,061
REPUBLICA DE EL SALVADOR	0,057
COSTA RICA	0,056
HUNGRIA	0,055
PALESTINA	0,053
NOVA ZELANDIA	0,05
IRLANDA	0,049
GEORGIA	0,047
PANAMA	0,045
TURQUIA	0,043
GUATEMALA	0,042
REPUBLICA DA SERVIA	0,04
BULGARIA	0,038

REPÚBLICA DO CONGO	0,029	SINGAPURA	0,036
HONDURAS	0,029	MARROCOS	0,035
PANAMA	0,028	LETONIA	0,033
JORDANIA	0,027	REPÚBLICA DO HAITI	0,033
REP. DEM. CONGO	0,027	HONDURAS	0,031
PALESTINA	0,026	REPÚBLICA ARABE DO EGITO	0,028
IRAQUE	0,024	SÍRIA	0,027
SÍRIA	0,023	NICARAGUA	0,026
CAMARÕES	0,022	JORDANIA	0,024
NICARAGUA	0,022	TRINIDAD E TOBAGO	0,023
MARROCOS	0,021	SAO TOME E PRINCIPE	0,023
ISLÂNDIA	0,021	CAMARÕES	0,021
SAO TOME E PRINCIPE	0,021	REP. DEM. CONGO	0,021
VIETNAM DO NORTE	0,02	QUÊNIA	0,02
REPÚBLICA DO HAITI	0,02	REPÚBLICA DO CONGO	0,02
PAQUISTÃO	0,019	LITUÂNIA	0,02
REPÚBLICA TCHÊCA	0,019	ESLOVÁQUIA	0,02
LITUÂNIA	0,018	TCHÊCOSLOVÁQUIA	0,019
SENEGAL	0,017	REPÚBLICA TCHÊCA	0,019
TCHÊCOSLOVÁQUIA	0,015	COSTA DO MARFIM	0,017
ESLOVÊNIA	0,014	REPÚBLICA GUIANA	0,016
REPÚBLICA GUIANA	0,014	TUNÍSIA	0,015
ESLOVÁQUIA	0,013	TIMOR LESTE	0,015
QUÊNIA	0,013	IRAN	0,014
ESTÓNIA	0,011	SENEGAL	0,013
NEPAL	0,011	PAQUISTÃO	0,013
SRI-LANKA	0,009	SURINAME	0,012
REPÚBLICA DA BIELORRÚSSIA	0,008	ISLÂNDIA	0,011
ARGÉLIA	0,008	ESTÓNIA	0,009
APATRIDA	0,008	JAMAICA	0,009
SUDÃO	0,008	BANGLADESH	0,008
BANGLADESH	0,008	REPÚBLICA DA BIELORRÚSSIA	0,007
COSTA DO MARFIM	0,007	NEPAL	0,007
TIMOR LESTE	0,007	ARGÉLIA	0,007
SURINAME	0,007	BURUNDI	0,006
LUXEMBURGO	0,007	ESLOVÊNIA	0,006
GANÁ	0,007	LUXEMBURGO	0,006
TUNÍSIA	0,006	GANÁ	0,006
REPÚBLICA DE MALTA	0,006	VIETNAM DO SUL	0,006
ERITREIA	0,006	SOMÁLIA, REPÚBLICA	0,006
REPÚBLICA DO GABÃO	0,006	SUDÃO	0,005
TRINIDAD E TOBAGO	0,006	TANZÂNIA	0,005
GEÓRGIA	0,005	APATRIDA	0,005
JAMAICA	0,005	ETIÓPIA	0,005
GUINÉ	0,005	BÓSNIA HERZEGOVINA	0,005
ETIÓPIA	0,004	REPÚBLICA DO GABÃO	0,005
ZÂMBIA	0,004	LIBIA	0,005
ZIMBABWE	0,004	ZIMBABWE	0,004
ARÁBIA SAUDITA	0,004	MADAGASCAR	0,004

UGANDA	0,003
TANZANIA	0,003
BERMUDAS	0,003
VIETNAM DO SUL	0,003
BENIN	0,003
SERRA LEOA	0,003
BOSNIA HERZEGOVINA	0,003
TOGO	0,003
BHUTAN	0,003
MOLDAVIA	0,003
REPUBLICA DA MACEDONIA	0,002
MONGOLIA	0,002
LIBIA	0,002
IEMEN	0,002
ARMENIA	0,002
SERVIA	0,002
LIBERIA	0,002
MADAGASCAR	0,002
PORTO RICO	0,002
ALBANIA	0,002
GUIANA FRANCESA	0,002
CHADE	0,002
GUINE EQUATORIAL	0,002
COMUNIDADE DOMINICANA	0,001
ANDORA	0,001
BELIZE	0,001
BOTSWANA	0,001
BAHRAIN	0,001
REPUBLICA CENTRO AFRICANA	0,001
QUIRQUISTAO	0,001
OMAN	0,001
PAPUA NOVA GUINE	0,001
TIBET	0,001
GAMBIA	0,001
KOSOVO	0,001
SOMALIA, REPUBLICA	0,001
BURKINA FASO	0,001
REPUBLICA DO NIGER	0,001
AZERBAIJAO	0,001
RUANDA	0,001
AFEGANISTAO	0,001
COREIA DO NORTE	0,001
USBEQUISTAO	0,001
LIECHTENSTEIN	0,001
COMUNIDADE DAS BAHAMAS	0,001
MALI	0,001
KUWAIT	0,001
CHIPRE	0,001
MAURITANIA	0,001

BARBADOS	0,004
GUINE	0,004
MONTENEGRO	0,004
LIBERIA	0,003
MONGOLIA	0,003
SERRA LEOA	0,003
VIETNAM DO NORTE	0,003
MOLDAVIA	0,003
MIANMAR	0,003
KUWAIT	0,003
CASAQUISTAO	0,003
MAURICIO	0,003
ARABIA SAUDITA	0,003
REPUBLICA DA MACEDONIA	0,003
ALBANIA	0,003
GUIANA FRANCESA	0,003
AZERBAIJAO	0,002
TOGO	0,002
REPUBLICA DE MALTA	0,002
KOSOVO	0,002
BENIN	0,002
ZAMBIA	0,002
MALI	0,001
PORTO RICO	0,001
RUANDA	0,001
ARUBA	0,001
BERMUDAS	0,001
REPUBLICA CENTRO AFRICANA	0,001
BHUTAN	0,001
SAN MARINO	0,001
AFEGANISTAO	0,001
GUAN	0,001
REPUBLICA DO NIGER	0,001
COREIA DO NORTE	0,001
NAMIBIA	0,001
TIBET	0,001
ILHAS COOK	0,001
SAO VICENTE	0,001
SERVIA	0,001
KMER/CAMBOJA	0,001
BURKINA FASO	0,001
COMUNIDADE DAS BAHAMAS	0,001
MAURITANIA	0,001
ILHAS WAKE	0,001
BOTSWANA	0,001
BELIZE	0,001
CATAR	0,001

MAURICIO	0,001
MONTENEGRO	0,001
MALAWI	0,001
BURUNDI	0,001
CASAQUISTAO	0,001

2008	
SINCRE Classificação	Classificação
TEMPORARIO	23,327
PERMANENTE	15,614
FRONTEIRICO	0,402
PROVISORIO	0,316
REFUGIADO	0,074
NÃO ESPECIFICADO	0,002

2009	
SINCRE Classificação	Classificação
PERMANENTE	47,762
TEMPORARIO	30,496
PROVISORIO	8,346
FRONTEIRICO	0,604
REFUGIADO	0,159
NÃO ESPECIFICADO	0,001

SINCRE Nacionalidade	Nacionalidade (por mil)
ESTADOS UNIDOS DA AMERICA	4,248
ARGENTINA	3,088
BOLIVIA	2,579
REPUBLICA POPULAR DA CHINA	2,162
ALEMANHA	1,879
PORTUGAL	1,685
FRANCA	1,615
URUGUAI	1,614
ITALIA	1,496
GRA-BRETANHA	1,376
FILIPINAS	1,304
JAPAO	1,193
COLOMBIA	1,082
ESPANHA	0,969
MEXICO	0,913
PERU	0,873
INDIA	0,776
NORUEGA	0,724
PARAGUAI	0,656
CANADA	0,578
ANGOLA	0,539
HOLANDA	0,527
CHILE	0,526
COREIA DO SUL	0,498
VENEZUELA	0,37
CABO VERDE	0,343
POLONIA	0,303
RUSSIA	0,298
AUSTRALIA	0,259
SUICA	0,257
DINAMARCA	0,231

SINCRE Nacionalidade	Nacionalidade (por mil)
BOLIVIA	18,822
REPUBLICA POPULAR DA CHINA	7,295
PERU	5,432
ESTADOS UNIDOS DA AMERICA	5,009
PARAGUAI	4,899
ARGENTINA	3,156
PORTUGAL	3,132
FILIPINAS	2,533
ALEMANHA	2,479
ITALIA	2,307
FRANCA	2,128
URUGUAI	2,062
GRA-BRETANHA	1,823
COLOMBIA	1,819
COREIA DO SUL	1,576
ESPANHA	1,471
JAPAO	1,445
ANGOLA	1,295
INDIA	1,246
CHILE	1,223
LIBANO	1,185
MEXICO	1,037
NORUEGA	0,924
CANADA	0,663
NIGERIA	0,659
INDONESIA	0,644
HOLANDA	0,612
SENEGAL	0,609
GUINE BISSAU	0,563
VENEZUELA	0,563
SUICA	0,459

LIBANO	0,222
GUINE BISSAU	0,217
CUBA	0,209
BELGICA	0,207
EQUADOR	0,206
MALASIA	0,188
ROMENIA	0,179
INDONESIA	0,177
AUSTRIA	0,168
SUECIA	0,16
FINLANDIA	0,157
REPUBLICA DA AFRICA DO SUL	0,157
TAILANDIA	0,147
UCRANIA	0,134
CROACIA	0,13
MOCAMBIQUE	0,095
GRECIA	0,093
TURQUIA	0,092
NIGERIA	0,082
REPUBLICA DOMINICANA	0,08
ISRAEL	0,074
COSTA RICA	0,072
MIANMAR	0,07
PANAMA	0,062
JAMAICA	0,062
NOVA ZELANDIA	0,055
REPUBLICA DO CONGO	0,054
GUATEMALA	0,051
HONDURAS	0,05
REP DEM CONGO	0,05
NICARAGUA	0,049
GEORGIA	0,046
BULGARIA	0,046
HUNGRIA	0,046
IRLANDA	0,041
REPUBLICA ARABE DO EGITO	0,041
TRINIDAD E TOBAGO	0,038
PALESTINA	0,034
REPUBLICA DA SERVIA	0,031
REPUBLICA TCHECA	0,029
IRAN	0,028
REPUBLICA DE EL SALVADOR	0,026
SIRIA	0,025
LITUANIA	0,025
PAQUISTAO	0,024
MARROCOS	0,023
REPUBLICA DO HAITI	0,022
CAMAROS	0,021
TCHECOSLOVAQUIA	0,02

CABO VERDE	0,422
CUBA	0,415
EQUADOR	0,38
POLONIA	0,352
RUSSIA	0,325
AUSTRALIA	0,297
DINAMARCA	0,294
MALASIA	0,267
MOCAMBIQUE	0,257
UCRANIA	0,253
BELGICA	0,25
ROMENIA	0,22
SUECIA	0,215
AUSTRIA	0,214
REPUBLICA DA AFRICA DO SUL	0,209
FINLANDIA	0,188
GRECIA	0,171
CROACIA	0,165
COSTA RICA	0,134
SIRIA	0,126
ISRAEL	0,122
REPUBLICA DO CONGO	0,118
TURQUIA	0,101
IRLANDA	0,098
REPUBLICA DOMINICANA	0,096
TAILANDIA	0,094
GANA	0,09
JAMAICA	0,088
NOVA ZELANDIA	0,086
MARROCOS	0,086
REP DEM CONGO	0,083
TRINIDAD E TOBAGO	0,08
BULGARIA	0,08
HUNGRIA	0,077
REPUBLICA ARABE DO EGITO	0,077
GUATEMALA	0,074
PANAMA	0,073
CAMAROS	0,072
REPUBLICA GUIANA	0,071
NICARAGUA	0,071
HONDURAS	0,067
PAQUISTAO	0,062
LETONIA	0,061
BANGLADESH	0,058
IRAN	0,057
LITUANIA	0,053
SAO VICENTE	0,053
SAO TOME E PRINCIPE	0,051
REPUBLICA DE EL SALVADOR	0,049

IRAQUE	0,019	REPUBLICA TCHECA	0,044
SERVIA	0,019	PALESTINA	0,043
SINGAPURA	0,018	JORDANIA	0,042
ESLOVAQUIA	0,018	SINGAPURA	0,038
COREIA DO NORTE	0,017	ESLOVAQUIA	0,034
SAO TOME E PRINCIPE	0,016	GUINE	0,031
TIMOR LESTE	0,015	REPUBLICA DO HAITI	0,031
REPUBLICA GUIANA	0,014	TANZANIA	0,031
ESTONIA	0,014	MIANMAR	0,03
QUENIA	0,013	IRAQUE	0,029
REPUBLICA DA MACEDONIA	0,013	NEPAL	0,028
JORDANIA	0,013	REPUBLICA DA SERVIA	0,025
ISLANDIA	0,011	TCHECOSLOVAQUIA	0,022
LUXEMBURGO	0,011	ESTONIA	0,021
SENEGAL	0,01	SERVIA	0,02
SRI-LANKA	0,01	GEORGIA	0,02
MAURICIO	0,01	TIMOR LESTE	0,019
LETONIA	0,01	COSTA DO MARFIM	0,019
GANÁ	0,01	ESLOVENIA	0,018
SAO VICENTE	0,009	LUXEMBURGO	0,016
REPUBLICA DA BIELORRÚSSIA	0,009	QUENIA	0,016
NEPAL	0,008	TUNISIA	0,016
COSTA DO MARFIM	0,007	SURINAME	0,013
APATRIDA	0,007	APATRIDA	0,013
ESLOVENIA	0,007	REPUBLICA DA BIELORRÚSSIA	0,013
BENIN	0,007	VIETNAM DO SUL	0,012
ZIMBABWE	0,007	ARGELIA	0,012
SUDÃO	0,006	SERRA LEOA	0,011
REPUBLICA DO GABÃO	0,005	BURKINA FASO	0,011
GUINE	0,005	AZERBAIJÃO	0,011
SURINAME	0,005	ALBANIA	0,01
TUNISIA	0,005	BENIN	0,01
TANZANIA	0,005	LIBERIA	0,01
ARGELIA	0,005	VIETNAM DO NORTE	0,009
BARBADOS	0,004	SUDÃO	0,009
ETIOPIA	0,004	ISLANDIA	0,007
CASAQUISTÃO	0,004	REPUBLICA DO GABÃO	0,007
MOLDAVIA	0,004	MALI	0,006
TOGO	0,004	GRANADA	0,006
BANGLADESH	0,004	CASAQUISTÃO	0,006
REPUBLICA DE MALTA	0,004	ARABIA SAUDITA	0,006
CHIPRE	0,004	TOGO	0,006
MONGOLIA	0,003	ZIMBABWE	0,005
GUIANA FRANCESA	0,003	REPUBLICA DE MALTA	0,005
BURUNDI	0,003	MONTENEGRO	0,005
ZAMBIA	0,003	LIBIA	0,005
BOSNIA HERZEGOVINA	0,003	GUIANA FRANCESA	0,005
GRANADA	0,003	ERITREIA	0,005
ARMENIA	0,002	MAURICIO	0,005

VIETNAM DO SUL	0,002
KUWAIT	0,002
AZERBAIJAO	0,002
LIBIA	0,002
CHADE	0,002
BAHRAIN	0,002
NAMIBIA	0,002
GAMBIA	0,002
SOMALIA, REPUBLICA	0,002
BHUTAN	0,002
ALBANIA	0,002
MONTENEGRO	0,002
RUANDA	0,002
MALAWI	0,002
LIBERIA	0,002
ANTILHAS HOLANDEAS	0,002
COMUNIDADE DAS BAHAMAS	0,002
ERITREIA	0,001
PORTO RICO	0,001
REPUBLICA DO NIGER	0,001
EMIRADOS ARABES UNIDOS	0,001
UGANDA	0,001
MADAGASCAR	0,001
BURKINA FASO	0,001
BERMUDAS	0,001
KOSOVO	0,001
GROELANDIA	0,001
ARABIA SAUDITA	0,001
USBEQUISTAO	0,001
SANTA LUCIA	0,001
SAO CRISTOVAO	0,001
IEMEN	0,001

MAURITANIA	0,004
ETIOPIA	0,004
SRI-LANKA	0,004
BURUNDI	0,003
NAMIBIA	0,003
REPUBLICA DA MACEDONIA	0,003
BARBADOS	0,003
PORTO RICO	0,003
UGANDA	0,003
ARMENIA	0,003
BOSNIA HERZEGOVINA	0,003
MONGOLIA	0,003
BERMUDAS	0,003
SOMALIA, REPUBLICA	0,003
REPUBLICA DO NIGER	0,003
QUIRQUISTAO	0,002
KOSOVO	0,002
IEMEN	0,002
GAMBIA	0,002
CHADE	0,002
SANTA LUCIA	0,002
SAMOA OCIDENTAL	0,001
LIECHTENSTEIN	0,001
REPUBLICA DE FIJI	0,001
COMUNIDADE DAS BAHAMAS	0,001
MALAWI	0,001
SAN MARINO	0,001
BRUNEI	0,001
COMUNIDADE DOMINICANA	0,001
REPUBLICA CENTRO AFRICANA	0,001
BOTSWANA	0,001
KMER/CAMBOJA	0,001
CHIPRE	0,001
USBEQUISTAO	0,001
NACIONALIDADE INDEFINIDA	0,001
ANDORA	0,001
TADJIQUISTAO	0,001
ZAMBIA	0,001
COREIA DO NORTE	0,001
MOLDAVIA	0,001
LAOS	0,001

2010	
SINCRE Classificação	Classificação
TEMPORARIO	31,525
PERMANENTE	21,419
PROVISORIO	0,868
FRONTEIRICO	0,66
REFUGIADO	0,128

2011	
SINCRE Classificação	Classificação
TEMPORARIO	44,136
PERMANENTE	29,49
FRONTEIRICO	0,997
REFUGIADO	0,122
PROVISORIO	0,099

ASILADO	0,001
---------	-------

(PREJUDICADO)	0,001
---------------	-------

SINCRE Nacionalidade	Nacionalidade (por mil)
ESTADOS UNIDOS DA AMERICA	5,168
BOLIVIA	4,185
ARGENTINA	3,393
PORTUGAL	2,62
PARAGUAI	2,426
ALEMANHA	2,418
REPUBLICA POPULAR DA CHINA	2,376
FILIPINAS	2,366
FRANCA	2,098
ITALIA	1,978
URUGUAI	1,875
ESPANHA	1,681
COLOMBIA	1,644
GRA-BRETANHA	1,613
PERU	1,543
JAPAO	1,375
INDIA	1,075
CHILE	1,05
MEXICO	1,02
NORUEGA	0,936
ANGOLA	0,862
COREIA DO SUL	0,735
HOLANDA	0,708
VENEZUELA	0,658
INDONESIA	0,614
CANADA	0,555
POLONIA	0,356
BELGICA	0,342
SUICA	0,315
RUSSIA	0,302
DINAMARCA	0,276
LIBANO	0,273
GUINE BISSAU	0,266
EQUADOR	0,256
CABO VERDE	0,25
CUBA	0,233
MOCAMBIQUE	0,229
AUSTRALIA	0,224
UCRANIA	0,221
GRECIA	0,211
SUECIA	0,211
AUSTRIA	0,197
ROMENIA	0,196
HONDURAS	0,181

SINCRE Nacionalidade	Nacionalidade (por mil)
BOLIVIA	12,458
ESTADOS UNIDOS DA AMERICA	5,965
ARGENTINA	3,813
PORTUGAL	3,552
FILIPINAS	3,374
REPUBLICA POPULAR DA CHINA	3,087
PARAGUAI	2,972
ALEMANHA	2,576
FRANCA	2,572
ITALIA	2,448
ESPANHA	2,225
COLOMBIA	1,916
URUGUAI	1,912
GRA-BRETANHA	1,795
JAPAO	1,761
INDIA	1,735
PERU	1,481
MEXICO	1,47
COREIA DO SUL	1,321
CHILE	1,137
NORUEGA	1,096
ANGOLA	0,927
VENEZUELA	0,824
INDONESIA	0,736
POLONIA	0,714
CANADA	0,713
HOLANDA	0,62
RUSSIA	0,525
REPUBLICA DO HAITI	0,48
DINAMARCA	0,429
BELGICA	0,422
UCRANIA	0,416
ROMENIA	0,367
SUICA	0,331
SUECIA	0,321
AUSTRALIA	0,291
CROACIA	0,287
CUBA	0,273
HONDURAS	0,272
LIBANO	0,269
EQUADOR	0,243
GRECIA	0,241
MOCAMBIQUE	0,237
REPUBLICA DA AFRICA DO SUL	0,206

MALASIA	0,154	AUSTRIA	0,205
REPUBLICA DA AFRICA DO SUL	0,152	CABO VERDE	0,184
TAILANDIA	0,136	GUINE BISSAU	0,172
CROACIA	0,134	NIGERIA	0,168
FINLANDIA	0,133	TURQUIA	0,155
NIGERIA	0,122	FINLANDIA	0,15
REPUBLICA DO HAITI	0,111	COSTA RICA	0,145
TURQUIA	0,103	GUATEMALA	0,141
IRLANDA	0,095	IRLANDA	0,122
COSTA RICA	0,086	TAILANDIA	0,116
REPUBLICA DO CONGO	0,081	PANAMA	0,103
ISRAEL	0,073	BULGARIA	0,102
OMAN	0,068	ISRAEL	0,101
NICARAGUA	0,062	MALASIA	0,097
HUNGRIA	0,061	REPUBLICA DOMINICANA	0,095
NOVA ZELANDIA	0,06	LETONIA	0,093
BULGARIA	0,059	NOVA ZELANDIA	0,092
PANAMA	0,058	REPUBLICA DO CONGO	0,083
REPUBLICA DOMINICANA	0,057	ESLOVAQUIA	0,076
TRINIDAD E TOBAGO	0,057	SINGAPURA	0,074
GUATEMALA	0,053	REP DEM CONGO	0,072
SINGAPURA	0,051	PAQUISTAO	0,07
REP DEM CONGO	0,048	HUNGRIA	0,068
REPUBLICA DE EL SALVADOR	0,047	REPUBLICA TCHECA	0,068
REPUBLICA ARABE DO EGITO	0,046	NICARAGUA	0,06
JAMAICA	0,045	REPUBLICA DE EL SALVADOR	0,059
MARROCOS	0,04	IRAN	0,057
PAQUISTAO	0,04	LITUANIA	0,055
IRAN	0,037	MARROCOS	0,054
SIRIA	0,037	REPUBLICA ARABE DO EGITO	0,048
REPUBLICA TCHECA	0,035	SERVIA	0,047
SERVIA	0,032	TRINIDAD E TOBAGO	0,043
LETONIA	0,029	CASAQUISTAO	0,041
CAMARQUES	0,029	SIRIA	0,032
JORDANIA	0,029	CAMARQUES	0,031
GANHA	0,029	PALESTINA	0,029
REPUBLICA GUIANA	0,028	JAMAICA	0,029
CASAQUISTAO	0,025	SAO TOME E PRINCIPE	0,028
ESLOVAQUIA	0,024	TUNISIA	0,027
SAO TOME E PRINCIPE	0,024	ESLOVENIA	0,027
SAO VICENTE	0,024	MAURICIO	0,025
SENEGAL	0,023	REPUBLICA GUIANA	0,025
LITUANIA	0,023	JORDANIA	0,025
COSTA DO MARFIM	0,023	ESTONIA	0,023
PALESTINA	0,022	GANHA	0,022
TCHECOSLOVAQUIA	0,021	AZERBAIJAO	0,019
QUENIA	0,015	TCHECOSLOVAQUIA	0,018
TUNISIA	0,015	REPUBLICA DA BIELORRUSIA	0,018
ARABIA SAUDITA	0,015	GEORGIA	0,017

ESTONIA	0,014	QUENIA	0,017
SERVIA E MONTENEGRO	0,012	NEPAL	0,017
APATRIDA	0,012	ARGELIA	0,016
ISLANDIA	0,011	BENIN	0,014
IRAQUE	0,011	SENEGAL	0,014
LUXEMBURGO	0,011	TIMOR LESTE	0,013
ESLOVENIA	0,011	ISLANDIA	0,012
BANGLADESH	0,01	IRAQUE	0,012
TIMOR LESTE	0,01	COREIA DO NORTE	0,012
VIETNAM DO NORTE	0,008	MOLDAVIA	0,011
MONTENEGRO	0,008	SERVIA E MONTENEGRO	0,011
ERITREIA	0,008	APATRIDA	0,011
BENIN	0,008	ALBANIA	0,011
REPUBLICA DA BIELORRÚSSIA	0,007	VIETNAM DO NORTE	0,01
GEORGIA	0,007	ETIOPIA	0,01
NEPAL	0,007	INGLATERRA	0,01
BHUTAN	0,006	MIANMAR	0,009
VIETNAM DO SUL	0,006	COSTA DO MARFIM	0,009
ARGELIA	0,006	AFEGANISTÃO	0,008
ZIMBABWE	0,006	BANGLADESH	0,008
MIANMAR	0,005	REPUBLICA DE MALTA	0,008
USBEQUISTÃO	0,005	SERRA LEOA	0,008
GRANADA	0,005	SUDÃO	0,007
LIBIA	0,005	GUINE	0,007
REPUBLICA DE MALTA	0,005	ARABIA SAUDITA	0,007
ZAMBIA	0,005	TANZANIA	0,007
COREIA DO NORTE	0,004	TOGO	0,006
BURKINA FASO	0,004	LIBIA	0,006
TOGO	0,004	SAO VICENTE	0,006
BARBADOS	0,004	SOMÁLIA, REPÚBLICA	0,006
REPUBLICA DA MACEDONIA	0,004	MONGÓLIA	0,006
MOLDAVIA	0,004	VIETNAM DO SUL	0,005
CHIPRE	0,004	ARMÊNIA	0,005
UGANDA	0,004	USBEQUISTÃO	0,005
MAURÍCIO	0,004	BOSNIA HERZEGOVINA	0,005
GUIANA FRANCESA	0,004	REPUBLICA DO GABÃO	0,004
SURINAME	0,004	REPUBLICA DA MACEDONIA	0,004
LIBERIA	0,004	LIBERIA	0,004
AZERBAIJÃO	0,004	ZAMBIA	0,004
SERRA LEOA	0,004	SURINAME	0,004
AFEGANISTÃO	0,003	OMAN	0,004
SRI-LANKA	0,003	BERMUDAS	0,003
ALBANIA	0,003	BURUNDI	0,003
TURCOMENISTÃO	0,003	PORTO RICO	0,003
ETIOPIA	0,003	ANDORA	0,003
TANZANIA	0,002	BIRMANIA	0,003
LIECHTENSTEIN	0,002	MONTENEGRO	0,003
COMUNIDADE DAS BAHAMAS	0,002	SRI-LANKA	0,003
GUINE	0,002	MADAGASCAR	0,003

GAMBIA	0,002
MALAWI	0,002
EMIRADOS ARABES UNIDOS	0,002
RODESIA(ZIMBABWE)	0,002
MARTINICA	0,002
SUDAO	0,002
MONGOLIA	0,002
SAMOA OCIDENTAL	0,002
ILHAS TURCA	0,001
BOSNIA HERZEGOVINA	0,001
LESOTO	0,001
GIBRALTAR	0,001
QUIRQUISTAO	0,001
RUANDA	0,001
REPUBLICA DE FIJI	0,001
ILHAS VIRGENS AMERICANAS	0,001
REPUBLICA DO NIGER	0,001
YEMEN	0,001
REPUBLICA CENTRO AFRICANA	0,001
REPUBLICA DO GABAO	0,001
PORTO RICO	0,001
REUNIAO	0,001
ARMENIA	0,001

LUXEMBURGO	0,003
CHIPRE	0,003
ZIMBABWE	0,002
COMUNIDADE DOMINICANA	0,002
GUIANA FRANCESA	0,002
KOSOVO	0,002
MAURITANIA	0,002
TAIWAN	0,002
EMIRADOS ARABES UNIDOS	0,002
POLINESIA FRANCESA	0,002
MONACO	0,002
GAMBIA	0,002
COMUNIDADE DAS BAHAMAS	0,001
BURKINA FASO	0,001
GUINE EQUATORIAL	0,001
BELIZE	0,001
ESTADO DA CIDADE DO VATICANO	0,001
ERITREIA	0,001
ILHAS MALVINAS	0,001
ASHMORE E CARTIER	0,001
ESCOCIA	0,001
QUIRQUISTAO	0,001
BRUNEI	0,001
MALAWI	0,001
BAHRAIN	0,001
NAMIBIA	0,001
LESOTO	0,001
TURCOMENISTAO	0,001
BHUTAN	0,001
GRANADA	0,001
SANTA LUCIA	0,001
LIECHTENSTEIN	0,001
BARBADOS	0,001

2012	
SINCRE Classificação	Classificação
TEMPORARIO	58,516
PERMANENTE	39,017
FRONTEIRICO	1,162
REFUGIADO	0,172
PROVISORIO	0,029
(PREJUDICADO)	0,001

2013	
SINCRE Classificação	Classificação
TEMPORARIO	68,233
PERMANENTE	37,59
FRONTEIRICO	1,505
REFUGIADO	0,416
PROVISORIO	0,006

SINCRE Nacionalidade	Nacionalidade (por mil)
BOLIVIA	16,338

SINCRE Nacionalidade	Nacionalidade (por mil)
BOLIVIA	13,938

ESTADOS UNIDOS DA AMERICA	6,211
PORTUGAL	5,012
PERU	4,864
ARGENTINA	4,429
REPUBLICA DO HAITI	4,281
FILIPINAS	4,155
REPUBLICA POPULAR DA CHINA	3,956
PARAGUAI	3,569
ESPAÑA	3,206
FRANÇA	3,197
ITALIA	3,019
ALEMANHA	2,683
COLOMBIA	2,527
INDIA	2,254
URUGUAI	2,212
JAPÃO	1,999
GRÁ-BRETANHA	1,998
MEXICO	1,839
COREIA DO SUL	1,735
CHILE	1,493
INDONESIA	1,378
NORUEGA	1,156
ANGOLA	0,964
VENEZUELA	0,898
HOLANDA	0,878
CANADA	0,803
POLONIA	0,607
RUSSIA	0,606
ROMENIA	0,471
DINAMARCA	0,429
BELGICA	0,427
EQUADOR	0,403
UCRANIA	0,396
SUECIA	0,383
HONDURAS	0,354
CROÁCIA	0,349
SUÍÇA	0,346
CUBA	0,309
AUSTRÁLIA	0,27
LIBANO	0,268
MOCAMBIQUE	0,266
GUINÉ BISSAU	0,258
MALÁSIA	0,253
NIGÉRIA	0,241
GRÉCIA	0,234
CABO VERDE	0,234
NICARAGUA	0,224
AUSTRIA	0,22
FINLÂNDIA	0,214

COLOMBIA	6,142
PORTUGAL	6,02
ESTADOS UNIDOS DA AMERICA	5,839
CUBA	5,632
REPUBLICA DO HAITI	5,611
ARGENTINA	5,007
ESPAÑA	4,257
REPUBLICA POPULAR DA CHINA	4,131
PERU	4,127
PARAGUAI	3,788
FRANÇA	3,691
ITALIA	3,418
ALEMANHA	2,917
URUGUAI	2,868
FILIPINAS	2,662
JAPÃO	2,422
INDIA	2,415
MEXICO	1,795
GRÁ-BRETANHA	1,782
COREIA DO SUL	1,535
CHILE	1,426
INDONESIA	1,227
ANGOLA	0,975
HOLANDA	0,867
VENEZUELA	0,859
NORUEGA	0,736
CANADA	0,689
POLONIA	0,614
RUSSIA	0,526
UCRANIA	0,469
ROMENIA	0,457
EQUADOR	0,427
BELGICA	0,42
DINAMARCA	0,376
SUECIA	0,33
SUÍÇA	0,326
GRÉCIA	0,313
MOCAMBIQUE	0,31
CABO VERDE	0,285
HONDURAS	0,277
AUSTRÁLIA	0,266
CROÁCIA	0,256
REPUBLICA DA ÁFRICA DO SUL	0,252
AUSTRIA	0,23
LIBANO	0,228
MALÁSIA	0,221
GUINÉ BISSAU	0,207
FINLÂNDIA	0,205
SÍRIA	0,195

REPÚBLICA DA ÁFRICA DO SUL	0,213	REPÚBLICA DOMINICANA	0,184
BULGÁRIA	0,2	COSTA RICA	0,148
REPÚBLICA ARÁBE DO EGITO	0,193	NIGÉRIA	0,147
GUATEMALA	0,164	TAILÂNDIA	0,147
REPÚBLICA DOMINICANA	0,158	REP. DEM. CONGO	0,141
COSTA RICA	0,144	BULGÁRIA	0,141
TAILÂNDIA	0,141	TURQUIA	0,14
TURQUIA	0,132	SINGAPURA	0,123
IRLÂNDIA	0,125	GUATEMALA	0,111
TIMOR LESTE	0,113	PAQUISTÃO	0,104
PAQUISTÃO	0,097	IRLÂNDIA	0,102
HUNGRIA	0,096	REPÚBLICA TCHÉCA	0,102
ISRAEL	0,094	REPÚBLICA ARÁBE DO EGITO	0,097
LETONIA	0,094	HUNGRIA	0,093
PANAMA	0,091	ISRAEL	0,087
NOVA ZELÂNDIA	0,084	NOVA ZELÂNDIA	0,084
IRAN	0,082	IRAN	0,082
REP. DEM. CONGO	0,081	NICARÁGUA	0,079
LITUÂNIA	0,078	SÉRVIA	0,076
SÍRIA	0,073	ESLOVÁQUIA	0,075
SINGAPURA	0,067	BANGLADESH	0,065
JAMAICA	0,066	LETONIA	0,062
BENIN	0,065	LITUÂNIA	0,06
MARROCOS	0,063	MARROCOS	0,059
REPÚBLICA DE EL SALVADOR	0,061	JAMAICA	0,059
SÉRVIA	0,061	CAMARÓES	0,058
ESLOVÁQUIA	0,06	PANAMA	0,051
TRINIDAD E TOBAGO	0,057	TIMOR LESTE	0,051
CASAQUISTÃO	0,053	REPÚBLICA DE EL SALVADOR	0,046
BANGLADESH	0,053	VIETNAM DO SUL	0,042
REPÚBLICA TCHÉCA	0,051	TUNÍSIA	0,04
CAMARÓES	0,05	TRINIDAD E TOBAGO	0,04
MAURÍCIO	0,047	BENIN	0,037
ESLOVÊNIA	0,045	ESTÓNIA	0,034
REPÚBLICA DO CONGO	0,038	ESLOVÊNIA	0,033
PALESTINA	0,038	GANÁ	0,032
REPÚBLICA GUIANA	0,036	REPÚBLICA DO CONGO	0,031
SAO TOME E PRINCIPE	0,035	MAURÍCIO	0,031
ARGÉLIA	0,033	GEÓRGIA	0,029
SENEGAL	0,03	MIANMAR	0,029
ESTÓNIA	0,03	SRI-LANKA	0,028
GEÓRGIA	0,029	PALESTINA	0,027
TUNÍSIA	0,026	REPÚBLICA DA BIELORRÚSSIA	0,027
JORDÂNIA	0,024	SENEGAL	0,025
GANÁ	0,023	JORDÂNIA	0,025
COSTA DO MARFIM	0,023	NEPAL	0,02
QUÊNIA	0,021	CASAQUISTÃO	0,019
SAO VICENTE	0,021	ARGÉLIA	0,018
REPÚBLICA DA BIELORRÚSSIA	0,017	IRAQUE	0,017

VIETNAM DO NORTE	0,016	REPUBLICA DA MACEDONIA	0,017
TOGO	0,016	MALI	0,016
REPUBLICA DA MACEDONIA	0,015	BOSNIA HERZEGOVINA	0,016
IRAQUE	0,015	ARMENIA	0,016
GUINE	0,013	SUDAO	0,015
MIANMAR	0,013	ALBANIA	0,014
ISLANDIA	0,013	REPUBLICA DE MALTA	0,014
NEPAL	0,012	REPUBLICA GUIANA	0,014
ALBANIA	0,011	COSTA DO MARFIM	0,014
MONTENEGRO	0,01	SAO TOME E PRINCIPE	0,013
INGLATERRA	0,01	SEYCHELLES	0,011
MOLDAVIA	0,009	VIETNAM DO NORTE	0,011
REPUBLICA DE MALTA	0,009	BHUTAN	0,011
AZERBAIJAO	0,009	ISLANDIA	0,01
SURINAME	0,009	MONTENEGRO	0,01
SERVIA E MONTENEGRO	0,008	GUINE	0,01
LUXEMBURGO	0,008	MOLDAVIA	0,009
BHUTAN	0,008	QUENIA	0,009
LIBERIA	0,008	TOGO	0,009
OMAN	0,007	AFEGANISTAO	0,008
VIETNAM DO SUL	0,007	MONGOLIA	0,007
ARMENIA	0,007	TANZANIA	0,007
USBEQUISTAO	0,007	LUXEMBURGO	0,007
BOSNIA HERZEGOVINA	0,006	ETIOPIA	0,007
SUDAO	0,006	LIBIA	0,007
SEYCHELLES	0,006	REPUBLICA DO GABAO	0,006
TANZANIA	0,005	ESTADOS ASSOC. DAS ANTILHAS	0,006
BURUNDI	0,005	AZERBAIJAO	0,006
UGANDA	0,005	SERVIA E MONTENEGRO	0,006
TCHECOSLOVAQUIA	0,005	CHIPRE	0,005
LIECHTENSTEIN	0,005	LIBERIA	0,005
TURCOMENISTAO	0,005	SERRA LEOA	0,005
APATRIDA	0,005	GRANADA	0,005
ZAMBIA	0,005	PORTO RICO	0,005
LIBIA	0,004	TCHECOSLOVAQUIA	0,005
MONGOLIA	0,004	SURINAME	0,005
SRI-LANKA	0,004	OMAN	0,004
YEMEN	0,004	ESTADO DA CIDADE DO VATICANO	0,004
MADAGASCAR	0,004	BURKINA FASO	0,004
MALI	0,004	PANAMA, ZONA DO CANAL	0,004
KOSOVO	0,004	REPUBLICA CENTRO AFRICANA	0,003
SERRA LEOA	0,004	KUWAIT	0,003
REPUBLICA CENTRO AFRICANA	0,003	BARBADOS	0,003
REPUBLICA DO GABAO	0,003	REUNIAO	0,003
ARABIA SAUDITA	0,003	EMIRADOS ARABES UNIDOS	0,003
BURKINA FASO	0,003	SAO VICENTE	0,003
ETIOPIA	0,003	ANDORA	0,003
GUIANA FRANCESA	0,003	GAMBIA	0,002

BARBADOS	0,003
CHIPRE	0,003
BERMUDAS	0,002
MALAWI	0,002
NAMIBIA	0,002
SAMOA OCIDENTAL	0,002
ESTADO DA CIDADE DO VATICANO	0,002
KUWAIT	0,002
ESTADOS ASSOC. DAS ANTILHAS	0,002
ZIMBABWE	0,002
NACIONALIDADE INDEFINIDA	0,002
SAN MARINO	0,002
PORTO RICO	0,002
COREIA DO NORTE	0,002
MONACO	0,001
REUNIAO	0,001
BAHRAIN	0,001
COMUNIDADE DOMINICANA	0,001
BRUNEI	0,001
SUAZILANDIA	0,001
TAIWAN	0,001
ILHAS CAYMAN	0,001
CHUVASH	0,001
ILHAS NOVA CALEDONIA	0,001
MAURITANIA	0,001
DJIBUTI	0,001
POLINESIA FRANCESA	0,001
REPUBLICA DO NIGER	0,001
GRANADA	0,001
ILHAS FALKLANDS	0,001
RUANDA	0,001
ERITREIA	0,001
GAMBIA	0,001
PANAMA, ZONA DO CANAL	0,001
ILHAS TURCA	0,001
SOMALIA, REPUBLICA	0,001
EMIRADOS ARABES UNIDOS	0,001
ILHAS FERÕES	0,001
TONGAS	0,001
ARUBA	0,001
COMUNIDADE DAS BAHAMAS	0,001

REPUBLICA DE FIJI	0,002
MALAWI	0,002
TURCOMENISTAO	0,002
BOTSWANA	0,002
USBEQUISTAO	0,002
RUANDA	0,002
APATRIDA	0,002
BURUNDI	0,002
ZAMBIA	0,002
MAURITANIA	0,002
MADAGASCAR	0,002
RODESIA(ZIMBABWE)	0,002
UGANDA	0,001
ARABIA SAUDITA	0,001
IEMEN	0,001
MALDIVAS, IS	0,001
MACAU	0,001
REPUBLICA DO NIGER	0,001
COREIA DO NORTE	0,001
NAURU	0,001
LESOTO	0,001
KOSOVO	0,001
ZIMBABWE	0,001
GUAN	0,001
KMER/CAMBOJA	0,001
SANTA LUCIA	0,001
COMUNIDADE DAS BAHAMAS	0,001
REPUBLICA DE VANUATU	0,001
COVEITE	0,001
SOMALIA, REPUBLICA	0,001
ERITREIA	0,001
ILHAS FERÕES	0,001
BERMUDAS	0,001
GUINE EQUATORIAL	0,001

2014	
SINCERE Classificação	Classificação
TEMPORARIO	74,644
PERMANENTE	40,98
FRONTEIRICO	1,776

2015	
SINCERE Classificação	Classificação
TEMPORARIO	66,084
PERMANENTE	47,621
FRONTEIRICO	2,476

REFUGIADO	1,274
PROVISORIO	0,022

REFUGIADO	1,268
PROVISORIO	0,015
(PREJUDICADO)	0,001

SINCERE Nacionalidade	Nacionalidade (por mil)
REPUBLICA DO HAITI	10,691
BOLIVIA	7,296
CUBA	7,047
COLOMBIA	6,914
REPUBLICA POPULAR DA CHINA	6,156
ARGENTINA	6,04
ESTADOS UNIDOS DA AMERICA	6,033
PORTUGAL	5,646
ITALIA	4,567
PERU	4,484
ESPAÑA	4,203
PARAGUAI	4,189
FRANCA	3,707
URUGUAI	3,379
ALEMANHA	3,141
FILIPINAS	2,526
INDIA	2,356
JAPAO	2,221
COREIA DO SUL	2,009
MEXICO	1,843
GRA-BRETANHA	1,775
CHILE	1,712
ANGOLA	1,175
VENEZUELA	1,084
HOLANDA	1,058
EQUADOR	0,942
INDONESIA	0,934
SIRIA	0,802
POLONIA	0,687
NORUEGA	0,65
CANADA	0,629
BANGLADESH	0,593
LIBANO	0,499
MOCAMBIQUE	0,491
UCRANIA	0,485
NIGERIA	0,484
BELGICA	0,484
RUSSIA	0,463
GUINE BISSAU	0,457
ROMENIA	0,407
SUICA	0,39
SUECIA	0,375

SINCERE Nacionalidade	Nacionalidade (por mil)
REPUBLICA DO HAITI	14,533
BOLIVIA	8,405
COLOMBIA	7,636
ARGENTINA	6,136
REPUBLICA POPULAR DA CHINA	5,793
PORTUGAL	4,853
PARAGUAI	4,841
ESTADOS UNIDOS DA AMERICA	4,738
URUGUAI	4,597
PERU	4,399
ITALIA	4,266
FRANCA	3,536
ESPAÑA	3,387
ALEMANHA	2,773
COREIA DO SUL	2,731
INDIA	2,584
JAPAO	2,388
CUBA	2,088
FILIPINAS	1,876
MEXICO	1,745
CHILE	1,659
ANGOLA	1,464
GRA-BRETANHA	1,461
EQUADOR	1,147
SIRIA	0,993
HOLANDA	0,973
VENEZUELA	0,909
BANGLADESH	0,878
POLONIA	0,661
CANADA	0,59
RUSSIA	0,547
INDONESIA	0,525
NIGERIA	0,524
NORUEGA	0,476
LIBANO	0,472
ROMENIA	0,47
SUICA	0,442
BELGICA	0,429
GUINE BISSAU	0,426
SENEGAL	0,409
UCRANIA	0,395
DINAMARCA	0,388

CABO VERDE	0,355
SENEGAL	0,349
DINAMARCA	0,342
CROACIA	0,316
AUSTRALIA	0,295
REPUBLICA DOMINICANA	0,286
MALASIA	0,262
AUSTRIA	0,254
GRECIA	0,249
FINLANDIA	0,217
REPUBLICA DA AFRICA DO SUL	0,199
TAILANDIA	0,191
REP DEM CONGO	0,19
PAQUISTAO	0,19
HONDURAS	0,187
TURQUIA	0,162
IRLANDA	0,149
GANHA	0,139
ISRAEL	0,134
REPUBLICA ARABE DO EGITO	0,131
MARROCOS	0,124
GUATEMALA	0,121
IRAN	0,119
COSTA RICA	0,114
PALESTINA	0,112
BULGARIA	0,111
BENIN	0,108
REPUBLICA TCHECA	0,102
REPUBLICA DE EL SALVADOR	0,091
MAURICIO	0,09
HUNGRIA	0,09
SINGAPURA	0,089
MALI	0,085
SERVIA	0,085
NOVA ZELANDIA	0,081
PANAMA	0,08
ESLOVAQUIA	0,075
CAMARQUES	0,066
NICARAGUA	0,064
SAO TOME E PRINCIPE	0,061
LITUANIA	0,06
ARGELIA	0,059
TUNISIA	0,055
LETONIA	0,048
JORDANIA	0,047
JAMAICA	0,046
SRI-LANKA	0,041
TRINIDAD E TOBAGO	0,039
IRAQUE	0,037

REP DEM CONGO	0,37
GRECIA	0,329
MOCAMBIQUE	0,329
CABO VERDE	0,327
SUECIA	0,311
AUSTRALIA	0,277
MALASIA	0,263
REPUBLICA DOMINICANA	0,253
AUSTRIA	0,242
FINLANDIA	0,226
PAQUISTAO	0,212
HONDURAS	0,196
CROACIA	0,194
REPUBLICA DA AFRICA DO SUL	0,187
TURQUIA	0,178
PALESTINA	0,158
REPUBLICA ARABE DO EGITO	0,153
COSTA RICA	0,143
MARROCOS	0,143
IRLANDA	0,138
GANHA	0,136
TAILANDIA	0,127
HUNGRIA	0,126
REPUBLICA TCHECA	0,125
ISRAEL	0,12
IRAN	0,115
TIMOR LESTE	0,107
NOVA ZELANDIA	0,099
GUATEMALA	0,098
SERVIA	0,095
REPUBLICA DE EL SALVADOR	0,094
ESLOVAQUIA	0,09
SINGAPURA	0,087
NICARAGUA	0,086
BULGARIA	0,082
BENIN	0,08
TUNISIA	0,073
LETONIA	0,069
CAMARQUES	0,069
LITUANIA	0,069
ESLOVENIA	0,056
SAO TOME E PRINCIPE	0,054
PANAMA	0,053
JORDANIA	0,052
REPUBLICA GUIANA	0,045
ARGELIA	0,044
IRAQUE	0,043
JAMAICA	0,042
VIETNAM DO SUL	0,041

BOSNIA HERZEGOVINA	0,034
VIETNAM DO SUL	0,033
ESLOVENIA	0,029
GUINE	0,029
ESTONIA	0,025
REPUBLICA DO CONGO	0,025
COSTA DO MARFIM	0,025
ISLANDIA	0,024
REPUBLICA DA BIELORRUSIA	0,023
MIANMAR	0,021
QUENIA	0,021
REPUBLICA GUIANA	0,019
AFEGANISTAO	0,019
NEPAL	0,018
ALBANIA	0,018
SERRA LEOA	0,016
TIMOR LESTE	0,016
MONTENEGRO	0,015
BURKINA FASO	0,014
CASAQUISTAO	0,014
TOGO	0,013
ZIMBABWE	0,013
TANZANIA	0,012
ETIOPIA	0,012
OMAN	0,011
ARMENIA	0,011
SUDAO	0,011
VIETNAM DO NORTE	0,01
MOLDAVIA	0,01
SEYCHELLES	0,009
REPUBLICA DA MACEDONIA	0,009
USBEQUISTAO	0,009
GEORGIA	0,009
SURINAME	0,007
REPUBLICA DO GABAO	0,007
CHIPRE	0,007
TCHECOSLOVAQUIA	0,007
SERVIA E MONTENEGRO	0,007
GUIANA FRANCESA	0,007
ZAMBIA	0,006
ARABIA SAUDITA	0,006
AZERBAIJAO	0,006
LIBIA	0,006
BHUTAN	0,005
CHADE	0,005
BURUNDI	0,005
ANDORA	0,005
GAMBIA	0,005
EMIRADOS ARABES UNIDOS	0,005

GUINE	0,039
LIBIA	0,035
ALBANIA	0,035
COSTA DO MARFIM	0,034
MAURICIO	0,033
REPUBLICA DO CONGO	0,031
QUENIA	0,031
TOGO	0,029
TRINIDAD E TOBAGO	0,027
SERRA LEOA	0,026
MALI	0,026
REPUBLICA DA MACEDONIA	0,024
CASAQUISTAO	0,022
NEPAL	0,022
BOSNIA HERZEGOVINA	0,022
TANZANIA	0,021
VIETNAM DO NORTE	0,021
REPUBLICA DA BIELORRUSIA	0,019
BURKINA FASO	0,019
ESTONIA	0,018
AFEGANISTAO	0,017
MOLDAVIA	0,016
SURINAME	0,015
ISLANDIA	0,014
SUDAO	0,012
MONTENEGRO	0,012
GAMBIA	0,012
OMAN	0,011
MIANMAR	0,011
ARABIA SAUDITA	0,01
ZAMBIA	0,01
GEORGIA	0,01
BARBADOS	0,009
REPUBLICA DO GABAO	0,009
ZIMBABWE	0,009
LUXEMBURGO	0,009
SRI-LANKA	0,008
UGANDA	0,008
ARMENIA	0,008
BURUNDI	0,008
SERVIA E MONTENEGRO	0,007
EMIRADOS ARABES UNIDOS	0,007
YEMEN	0,007
GUIANA FRANCESA	0,007
APATRIDA	0,007
USBEQUISTAO	0,006
MADAGASCAR	0,006
NAMIBIA	0,006
SANTA LUCIA	0,006

QUIRQUISTAO	0,005	COMUNIDADE DOMINICANA	0,005
MADAGASCAR	0,005	AZERBAIJAO	0,005
BARBADOS	0,004	REPUBLICA DE MALTA	0,005
UGANDA	0,004	SEYCHELLES	0,005
MONGOLIA	0,004	MALAWI	0,004
REPUBLICA DE MALTA	0,004	MONGOLIA	0,004
LUXEMBURGO	0,004	REUNIAO	0,004
PORTO RICO	0,004	COREIA DO NORTE	0,004
COMUNIDADE DOMINICANA	0,004	MONACO	0,004
MACAU	0,003	TCHECOSLOVAQUIA	0,004
TURCOMENISTAO	0,003	REPUBLICA CENTRO AFRICANA	0,003
LIBERIA	0,003	MACAU	0,003
SANTA LUCIA	0,003	SOMALIA, REPUBLICA	0,003
IEMEN	0,003	ETIOPIA	0,003
SAO VICENTE	0,003	SAMOA OCIDENTAL	0,003
REPUBLICA DO NIGER	0,003	PORTO RICO	0,003
ESTADO DA CIDADE DO VATICANO	0,003	CHIPRE	0,003
PAPUA NOVA GUINE	0,002	SAO VICENTE	0,003
COMUNIDADE DAS BAHAMAS	0,002	ILHAS COMORES	0,002
NAMIBIA	0,002	BERMUDAS	0,002
NACIONALIDADE INDEFINIDA	0,002	QUIRQUISTAO	0,002
BERMUDAS	0,002	ESTADOS ASSOC. DAS ANTILHAS	0,002
ESTADOS ASSOC. DAS ANTILHAS	0,002	GUINE EQUATORIAL	0,002
TONGAS	0,002	GUAN	0,002
BOTSWANA	0,002	TURCOMENISTAO	0,002
KOSOVO	0,002	RUANDA	0,002
LIECHTENSTEIN	0,002	BOTSWANA	0,002
COREIA DO NORTE	0,002	REPUBLICA DO NIGER	0,002
APATRIDA	0,002	ERITREIA	0,002
SAMOA OCIDENTAL	0,002	CHADE	0,002
REUNIAO	0,001	ARUBA	0,001
POLINESIA FRANCESA	0,001	SAN MARINO	0,001
MICRONESIA	0,001	ESTADO DA CIDADE DO VATICANO	0,001
KMER/CAMBOJA	0,001	SUAZILANDIA	0,001
GIBRALTAR	0,001	KMER/CAMBOJA	0,001
KUWAIT	0,001	ANDORA	0,001
PANAMA, ZONA DO CANAL	0,001	NACIONALIDADE INDEFINIDA	0,001
SUAZILANDIA	0,001	LAOS	0,001
REPUBLICA CENTRO AFRICANA	0,001	ANTIGUA E. DEP. BARBUDA	0,001
BAHRAIN	0,001	REPUBLICA DE FIJI	0,001
GUINE EQUATORIAL	0,001	LIECHTENSTEIN	0,001
MONACO	0,001	BELIZE	0,001
SAN MARINO	0,001	COMUNIDADE DAS BAHAMAS	0,001
MAURITANIA	0,001		

3. Por fim, comunica-se que, em caso de indeferimento, cabe recurso ao Exmo. Sr. Diretor Geral da Polícia Federal no prazo de 10 (dez) dias contados da ciência desta

resposta, o qual pode ser apresentado, via internet, pelo e-SIC (www.acessoainformacao.gov.br/sistema).

Atenciosamente,

Brasília, 16 de agosto de 2017.

SIC-DIREX

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Global hepatitis report 2017. Geneva: WHO. 2017.
2. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis.* 2005;25 Suppl 1:3-8.
3. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2009;49(5 Suppl):S45-55.
4. Ganem D, Prince AM. Mechanisms of disease: Hepatitis B virus infection - Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med.* 2014;350(11):1118-29.
5. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2003;362(9399):1907-17.
6. Lafaro KJ, Demirjian AN, Pawlik TM. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015;24(1):1-17.
7. Singal AG, El-Serag HB. Hepatocellular Carcinoma From Epidemiology to Prevention: Translating Knowledge into Practice. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(12):2140-51.
8. Sharma S, Carballo M, Feld JJ, Janssen HL. Immigration and viral hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63(2):515-22.
9. Rossi C, Shrier I, Marshall L, Cnossen S, Schwartzman K, Klein MB, et al. Seroprevalence of chronic hepatitis B virus infection and prior immunity in immigrants and refugees: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(9):e44611.
10. Brasil. Ministério da Justiça e Segurança Pública. Informações de imigração 2006-2015 [e-mail]. Brasília: Polícia Federal. 2015.
11. Lampe E, Mello FCA, do Espírito-Santo MP, Oliveira CMC, Bertolini DA, Goncales NSL, et al. Nationwide overview of the distribution of hepatitis B virus genotypes in Brazil: a 1000-sample multicentre study. *J Gen Virol.* 2017;98(6):1389-98.
12. Lucietto DA. Uma Revisão sobre os Princípios e as Diretrizes da Política de Saúde - elementos conceituais para o cirurgião-dentista que atua no SUS. *Rev Dent On line [Internet].* 2011; 10(20).
13. Casate JC, Corrêa AK. A humanização do cuidado na formação dos profissionais de saúde nos cursos de graduação. *Rev Escola Enf USP.* 2012;46:219-26.
14. Falleiros I, Lima JCF, Matta GC, Pontes ALDM, Lopes MCR, Morosini MVC, et al. A Constituinte e o Sistema Único de Saúde. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2010. p. 40.
15. Ganem D, Varmus HE. THE MOLECULAR-BIOLOGY OF THE HEPATITIS-B VIRUSES. *Annu Rev Biochem.* 1987;56:651-93.

16. Tiollais P, Pourcel C, Dejean A. THE HEPATITIS-B VIRUS. *Nature*. 1985;317(6037):489-95.
17. Doo EC, Ghany MG. Hepatitis B virology for clinicians. *Clin Liver Dis*. 2010;14(3):397-408.
18. Pollicino T, Cacciola I, Saffioti F, Raimondo G. Hepatitis B virus PreS/S gene variants: pathobiology and clinical implications. *J Hepatol*. 2014;61(2):408-17.
19. Ferreira CT, Silveira TR. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. *Rev Bras Epidemiol*. 2004;7(4):473-87.
20. Pereira LM, Martelli CM, Merchan-Hamann E, Montarroyos UR, Braga MC, de Lima ML, et al. Population-based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factor differences among three regions in Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;81(2):240-7.
21. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: WHO. 2015.
22. Sociedade Brasileira de Infectologia. 1º Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o diagnóstico e manuseio da hepatite B (e delta). *Braz J Infect Dis*. 2006;10(Suppl 1):1-78.
23. Gish RG. Diagnosis of chronic hepatitis B and the implications of viral variants and mutations. *Am J Med*. 2008;121(12 Suppl):S12-21.
24. World Gastroenterology Organisation. Hepatite B. Canadá: World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines. 2015.
25. Ono-Nita SK, Carrilho FJ, Cardoso RA, Nita ME, da Silva LC. Searching for chronic hepatitis B patients in a low prevalence area--role of racial origin. *BMC Fam Pract*. 2004;5:7.
26. Miao RY, Luo HT, Zhou HD, Li GB, Bu DC, Yang XB, et al. Identification of prognostic biomarkers in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma and stratification by integrative multi-omics analysis. *J Hepatol*. 2014;61(4):840-9.
27. Bouchard MJ, Navas-Martin S. Hepatitis B and C virus hepatocarcinogenesis: lessons learned and future challenges. *Cancer Lett*. 2011;305(2):123-43.
28. Danila M, Sporea I. Ultrasound screening for hepatocellular carcinoma in patients with advanced liver fibrosis. An overview. *Med Ultrason*. 2014;16(2):139-44.
29. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2003;362(9399):1907-17.
30. Kikuchi L, Chagas AL, Alencar RS, Paranagua-Vezozzo DC, Carrilho FJ. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Antivir Ther*. 2013;18(3 Pt B):445-9.
31. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108.

32. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
33. Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. p. 131.
34. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-98.
35. Santantonio T, Fasano M. Practical management of chronic viral hepatitis. In: G S, editor. *Current concepts on management of chronic hepatitis B*: InTech; 2013.
36. Souto FJD. Distribution of hepatitis B infection in Brazil: the epidemiological situation at the beginning of the 21 st century. *Rev Soc Bras de Med Trop*. 2016;49:11-23.
37. Nita ME, Alves VA, Carrilho FJ, Ono-Nita SK, Mello ES, Gama-Rodrigues JJ. Molecular aspects of hepatic carcinogenesis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2002;44(1):39-48.
38. Clemente CM, Carrilho FJ, Pinho JR, Ono-Nita SK, Da Silva LC, Moreira RC, et al. A phylogenetic study of hepatitis B virus in chronically infected Brazilian patients of Western and Asian descent. *J Gastroenterol*. 2009;44(6):568-76.
39. Pereira V, Wolf JM, Luz C, Stumm GZ, Boeira TDR, Galvan J, et al. Risk factors for hepatitis B transmission in South Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2017;112(8):544-50.
40. Kao JH. Molecular epidemiology of hepatitis B virus. *Korean J Intern Med*. 2011;26(3):255-61.
41. Sitnik R, Pinho JR, Bertolini DA, Bernardini AP, Da Silva LC, Carrilho FJ. Hepatitis B virus genotypes and precore and core mutants in Brazilian patients. *J Clin Microbiol*. 2004;42(6):2455-60.
42. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5427-34.
43. Barros LM, Gomes-Gouvea MS, Kramvis A, Mendes-Correa MC, dos Santos A, Souza LA, et al. High prevalence of hepatitis B virus subgenotypes A1 and D4 in Maranhao state, Northeast Brazil. *Infect Genet Evol*. 2014;24:68-75.
44. McMahon BJ. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. *Hepatol Int*. 2009;3(2):334-42.
45. Luongo M, Critelli R, Grottola A, Gitto S, Bernabucci V, Bevini M, et al. Acute hepatitis B caused by a vaccine-escape HBV strain in vaccinated subject: Sequence analysis and therapeutic strategy. *J Clin Virol*. 2015;62:89-91.
46. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B Virus Resistance to Nucleos(t)ide Analogues. *Gastroenterology*. 2009;137(5):1593-608.

47. Ghany M, Liang TJ. Drug targets and molecular mechanisms of drug resistance in chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2007;132(4):1574-85.
48. Littlejohn M, Davies J, Yuen L, Edwards R, Sozzi T, Jackson K, et al. Molecular virology of hepatitis B virus, sub-genotype C4 in northern Australian Indigenous populations. *J Med Virol*. 2014;86(4):695-706.
49. Heidrich B, Cetindere A, Beyaz M, Stahmeyer JT, Basaran MM, Braynis B, et al. High prevalence of hepatitis markers in immigrant populations: a prospective screening approach in a real-world setting. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(10):1090-7.
50. Cuenca-Gomez JA, Salas-Coronas J, Soriano-Perez MJ, Vazquez-Villegas J, Lozano-Serrano AB, Cabezas-Fernandez MT. Viral hepatitis and immigration: A challenge for the healthcare system. *Rev Clin Esp*. 2016;216(5):248-52.
51. Calderon Sandubete E, Yang Lai R, Calero Bernal ML, Martinez Risquez MT, Calderon Baturone M, Horra Padilla Cde L. [Chronic viral hepatitis B and C in immigrant population, Spain]. *Rev Esp Salud Publica*. 2014;88(6):811-8.
52. Karvonen T, Auranen K, Kuusi M, Leino T. Epidemiology of hepatitis B infection in Finland: Implications for immunisation policy. *Vaccine*. 2017;35(3):412-8.
53. Richard JL, Schaetti C, Basler S, Masserey Spicher V. Reduction of acute hepatitis B through vaccination of adolescents with no decrease in chronic hepatitis B due to immigration in a low endemicity country. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:w14409.
54. Coppola N, Alessio L, Pisaturo M, Macera M, Sagnelli C, Zampino R, et al. Hepatitis B virus infection in immigrant populations. *World J Hepatol*. 2015;7(30):2955-61.
55. Coppola N, Alessio L, Gualdieri L, Pisaturo M, Sagnelli C, Minichini C, et al. Hepatitis B virus infection in undocumented immigrants and refugees in Southern Italy: demographic, virological, and clinical features. *Infect Dis Poverty*. 2017;6(1):33.
56. Carrilho FJ, Ono-Nita SK, Cardoso RA, Cancado EL, Pinho JR, Alves VA, et al. A prospective study of hepatitis B virus markers in patients with chronic HBV infection from Brazilian families of Western and Asian origin. *Braz J Med Biol Res*. 2005;38(9):1399-408.
57. Franken I, Coutinho MdPdL, Ramos N. Migração e qualidade de vida: um estudo psicossocial com brasileiros migrantes. *Est Psic (Campinas)*. 2009;26:419-27.
58. Ferreira JSW. Globalização e urbanização subdesenvolvida. *São Paulo em Perspectiva*. 2000;14:10-20.
59. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico do Brasil. Brasília: IBGE. 2010.
60. Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil de 1988. Brasília: Casa Civil-Subchefia para Assuntos Jurídicos. 1988.

61. Hepatitis B vaccines: WHO position paper - July 2017. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92(27):369-92.
62. Martin P, Lau DT, Nguyen MH, Janssen HL, Dieterich DT, Peters MG, et al. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: 2015 Update. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(12):2071-87.e16.
63. Morikawa K, Shimazaki T, Takeda R, Izumi T, Umumura M, Sakamoto N. Hepatitis B: progress in understanding chronicity, the innate immune response, and cccDNA protection. *Ann Transl Med.* 2016;4(18):337.
64. Kim V, Abreu RM, Nakagawa DM, Baldassare RM, Carrilho FJ, Ono SK. Pegylated interferon alfa for chronic hepatitis B: systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2016;23(3):154-69.
65. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339(2):61-8.
66. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2006;354(10):1011-20.
67. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2007;357(25):2576-88.
68. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2009;136(2):486-95.
69. Gish RG, Lok AS, Chang TT, de Man RA, Gadano A, Sollano J, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2007;133(5):1437-44.
70. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2003;348(9):800-7.
71. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2003;348(9):808-16.
72. Dore GJ, Cooper DA, Pozniak AL, DeJesus E, Zhong L, Miller MD, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral therapy-naïve and -experienced patients coinfecting with HIV-1 and hepatitis B virus. *J Infect Dis.* 2004;189(7):1185-92.
73. Oliveira VZ, Gomes WB. Comunicação médico-paciente e adesão ao tratamento em adolescentes portadores de doenças orgânicas crônicas. *Est Psic (Natal).* 2004;9:459-69.
74. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO. 2003.

75. Remor E, Milner-Moskovics J, Preussler G. Adaptação brasileira do "Cuestionario para la Evaluación de la Adhesión al Tratamiento Antiretroviral". *Rev S Públ.* 2007;41:685-94.
76. Zoulim F. Hepatitis: Treatment failure in chronic hepatitis B. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011; 8(7):366-7.
77. Santa Helena ET, Nemes MIB, Eluf-Neto J. Desenvolvimento e validação de questionário multidimensional para medir não-adesão ao tratamento com medicamentos. *Rev S Públ.* 2008;42:764-7.
78. Ha NB, Garcia RT, Trinh HN, Chaung KT, Nguyen HA, Nguyen KK, et al. Medication nonadherence with long-term management of patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci.* 2011;56(8):2423-31.
79. Hilleret MN, Larrat S, Stanke-Labesque F, Leroy V. Does adherence to hepatitis B antiviral treatment correlate with virological response and risk of breakthrough? *J Hepatol.* 2011; 55(6):1468-9.
80. Chotiyaputta W, Peterson C, Ditah FA, Goodwin D, Lok AS. Persistence and adherence to nucleos(t)ide analogue treatment for chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2011;54(1):12-8.
81. Chotiyaputta W, Hongthanakorn C, Oberhelman K, Fontana RJ, Licari T, Lok AS. Adherence to nucleos(t)ide analogues for chronic hepatitis B in clinical practice and correlation with virological breakthroughs. *J Viral Hepat.* 2012;19(3):205-12.
82. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38(2):518-26.
83. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43(6):1317-25.
84. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009;42(2):377-81.
85. U.S. Department of Health & Human Services. Guidance Regarding Methods for De-identification of Protected Health Information in Accordance with the Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) Privacy Rule U.S.; Washington, DC: HHS. 2012. [Disponível em: http://www.hhs.gov/sites/default/files/ocr/privacy/hipaa/understanding/coveredentities/De-identification/hhs_deid_guidance.pdf]
86. Team RC. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2013.
87. Castaneda H, Holmes SM, Madrigal DS, Young ME, Beyeler N, Quesada J. Immigration as a social determinant of health. *Annu Rev Public Health.* 2015;36:375-92.

88. Castelo A, Pessoa MG, Barreto TCBB, Alves MRD, Araújo DV. Estimativas de custo da hepatite crônica B no sistema único de saúde Brasileiro em 2005. *Rev Assoc Méd Bras*. 2007;53:486-91.
89. Cruz CRB, Shirassu MM, Martins WP. Comparação do perfil epidemiológico das hepatites B e C em um serviço público de São Paulo. *Arq Gastroenterol*. 2009;46:225-9.
90. São Paulo [Estado]. Aspectos epidemiológicos das hepatites virais B e C no Estado de São Paulo, 2007-2013. São Paulo: Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. CVE. 2013.
91. São Paulo [Município]. Boletim Epidemiológico de AIDS. HIV/DST e Hepatites B e C do Município de São Paulo. São Paulo: Coordenadoria de Vigilância em Saúde. Vigilância Epidemiológica DST/AIDS. COVISA. Programa Municipal de Hepatites Virais. 2011.
92. Brasil. Informações Epidemiológicas e Morbidade. Hepatite B. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Brasília: Ministério da Saúde/SVS. 2015.
93. Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(4):512-20.
94. Singh KP, Crane M, Audsley J, Lewin SR. HIV-hepatitis B virus co-infection: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Aids*. 2017.
95. Souza MG, Passos ADC, Machado AA, Figueiredo JFC, Esmeraldino LE. Co-infecção HIV e vírus da hepatite B: prevalência e fatores de risco. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004;37:391-5.
96. Seo SI, Choi HS, Choi BY, Kim HS, Kim HY, Jang MK. Coexistence of hepatitis B surface antigen and antibody to hepatitis B surface may increase the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus infection: A retrospective cohort study. *J Med Virol*. 2014;86(1):124-30.
97. Ponde RA. The underlying mechanisms for the "simultaneous HBsAg and anti-HBs serological profile". *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30(11):1325-40.
98. Colson P, Borentain P, Motte A, Henry M, Moal V, Botta-Fridlund D, et al. Clinical and virological significance of the co-existence of HBsAg and anti-HBs antibodies in hepatitis B chronic carriers. *Virology*. 2007;367(1):30-40.
99. Chen Y, Qian F, Yuan Q, Li X, Wu W, Guo X, et al. Mutations in hepatitis B virus DNA from patients with coexisting HBsAg and anti-HBs. *J Clin Virol*. 2011;52(3):198-203.
100. Lada O, Benhamou Y, Cahour A, Katlama C, Poynard T, Thibault V. In vitro susceptibility of lamivudine-resistant hepatitis B virus to adefovir and tenofovir. *Antivir Ther*. 2004;9(3):353-63.

101. Liu W, Hu T, Wang X, Chen Y, Huang M, Yuan C, et al. Coexistence of hepatitis B surface antigen and anti-HBs in Chinese chronic hepatitis B virus patients relating to genotype C and mutations in the S and P gene reverse transcriptase region. *Arch Virol.* 2012;157(4):627-34.
102. Pancher M, Desire N, Ngo Y, Akhavan S, Pallier C, Poynard T, et al. Coexistence of circulating HBsAg and anti-HBs antibodies in chronic hepatitis B carriers is not a simple analytical artifact and does not influence HBsAg quantification. *J Clin Virol.* 2015;62:32-7.
103. Chen P, Yu C, Wu W, Wang J, Ruan B, Ren J, et al. Serological Profile Among HBsAg-Positive Infections in Southeast China: A Community-Based Study. *Hepat Mon.* 2013;13(1):e7604.
104. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2006;354(10):1001-10.
105. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2442-55.
106. Basar O, Yimaz B, Ekiz F, Ginis Z, Altinbas A, Aktas B, et al. Non-invasive tests in prediction of liver fibrosis in chronic hepatitis B and comparison with post-antiviral treatment results. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013;37(2):152-8.
107. Kim WR, Berg T, Asselah T, Flisiak R, Fung S, Gordon SC, et al. Evaluation of APRI and FIB-4 scoring systems for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol.* 2016;64(4):773-80.
108. Houot M, Ngo Y, Munteanu M, Marque S, Poynard T. Systematic review with meta-analysis: direct comparisons of biomarkers for the diagnosis of fibrosis in chronic hepatitis C and B. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(1):16-29.
109. Li J, Yu J, Peng XY, Du TT, Wang JJ, Tong J, et al. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastography and Serological Markers in Assessment of Liver Fibrosis and Free Portal Pressure in Patients with Hepatitis B. *Med Sci Monit.* 2017;23:3585-92.
110. Wong S, Huynh D, Zhang F, Nguyen NQ. Use of aspartate aminotransferase to platelet ratio to reduce the need for FibroScan in the evaluation of liver fibrosis. *World J Hepatol.* 2017;9(17):791-6.
111. Bang CS, Kang HY, Choi GH, Kim SB, Lee W, Song IH. The Performance of Serum Biomarkers for Predicting Fibrosis in Patients with Chronic Viral Hepatitis. *Korean J Gastroenterol.* 2017;69(5):298-307.
112. Li Q, Lu C, Li W, Huang Y, Chen L. Impact of age on the diagnostic performances and cut-offs of APRI and FIB-4 for significant fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B. *Oncotarget.* 2017;8(28):45768-76.

113. Li Q, Ren X, Lu C, Li W, Huang Y, Chen L. Evaluation of APRI and FIB-4 for noninvasive assessment of significant fibrosis and cirrhosis in HBeAg-negative CHB patients with ALT $\leq$ 2 ULN: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(12):e6336.
114. Liu J, Zhao J, Zhang Y, Ji Y, Lin S, Dun G, et al. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis Stage Using Ultrasound-Based Shear Wave Velocity Measurements and Serum Algorithms in Patients With Viral Hepatitis B: A Retrospective Cohort Study. *J Ultrasound Med*. 2017;36(2):285-93.
115. Chen SS, Yu KK, Ling QX, Huang C, Li N, Zheng JM, et al. Factors associated with significant liver necroinflammation in chronic hepatitis B patients with cirrhosis. *Sci Rep*. 2016;6:33093.
116. Xiao G, Zhu F, Wang M, Zhang H, Ye D, Yang J, et al. Diagnostic accuracy of APRI and FIB-4 for predicting hepatitis B virus-related liver fibrosis accompanied with hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis*. 2016;48(10):1220-6.
117. Oliveira GLA, Almeida AM, Silva AL, Brandao CMR, Andrade EIG, Cherchiglia ML, et al. Antivirais incorporados no Brasil para hepatite B crônica: análise de custo-efetividade. *Rev S Públ*. 2013;47:769-80.
118. Almeida AM, Silva AL, Brandão CMR, Cherchiglia ML, Andrade EIG, Oliveira GLA, et al. Custo-efetividade dos análogos de nucleosídeos/nucleotídeos para hepatite crônica B. *Ver S Públ*. 2012;46:942-9.
119. Ghany MG, Doo EC. Antiviral resistance and hepatitis B therapy. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S174-84.
120. Lloyd M, Bradford C, Webb S. Non-attendance at outpatient clinics: is it related to the referral process? *Fam Pract*. 1993;10(2):111-7.
121. Murdock A, Rodgers C, Lindsay H, Tham TC. Why do patients not keep their appointments? Prospective study in a gastroenterology outpatient clinic. *J R Soc Med*. 2002;95(6):284-6.
122. Molfenter T. Reducing appointment no-shows: going from theory to practice. *Subst Use Misuse*. 2013;48(9):743-9.
123. Menendez ME, Ring D. Factors associated with non-attendance at a hand surgery appointment. *Hand (NY)*. 2015;10(2):221-6.
124. Bittar O, Magalhães A, Martins C, Felizola N, Falcão L. Absenteísmo em atendimento ambulatorial de especialidades no estado de São Paulo. São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde.BEPA. 2016.