



# BOLETIM FARMÁCIA DE MINAS

Ano 2, nº1 – 2010 ■ Governo de Minas Gerais – Secretaria de Estado de Saúde

A Hepatite Viral Crônica B é considerada uma das doenças mais prevalentes e potencialmente transmissíveis do mundo. Para possibilitar o acesso aos medicamentos para o tratamento da Hepatite no Sistema Único de Saúde (SUS), foi publicada, pelo Ministério da Saúde (MS), a Portaria 2.561/2009 que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções.

O principal objetivo do tratamento é reduzir o risco de progressão da doença hepática e de seus desfechos primários, especificamente cirrose, hepatocarcinoma e, conseqüentemente, o óbito.

Nesta 2ª edição do *Boletim Farmácia de Minas*, serão apresentados os principais tópicos abordados no Protocolo, os medicamentos disponibilizados e CID contemplados e a relação de documentos necessários para abertura de processo de solicitação dos medicamentos à Gerência de Medicamentos de Alto Custo.

## HEPATITE VIRAL CRÔNICA B

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que aproximadamente dois bilhões de pessoas no mundo apresentam evidência sorológica presente ou passada pelo vírus da hepatite B (VHB), sendo 350 milhões de pessoas cronicamente infectadas no mundo, dois milhões no Brasil. A maioria das pessoas desconhece sua condição sorológica e constituem elo importante na cadeia de transmissão da doença. A cada ano, um milhão de pessoas morre de doença associada ao VHB, incluindo a cirrose e o carcinoma hepatocelular<sup>9</sup>.

No Brasil, os estudos realizados a partir da década de 1990<sup>1-3,4</sup> indicam mudanças na endemicidade da infecção pelo vírus B. Isso se deve, provavelmente, à instituição da vacinação universal contra hepatite B para menores de um ano, em 1998, e a posterior ampliação dessa para menores de 20 anos, a partir de 2001.<sup>5</sup>

A infecção pelo VHB e suas complicações representam uma importante carga social e econômica para os orçamentos governamentais. Adicionalmente, os estudos sugerem que uma terapia que retarde a progressão da doença seria altamente custo-efetiva.<sup>8</sup>

Em Minas Gerais, o Programa de Hepatites Virais foi implantado em 2004 com o objetivo de avaliar a situação das hepatites no Estado, apontando as medidas de controle e prevenção. O objetivo é a diminuição da prevalência do agravo, além de identificar os pontos críticos e estratégicos para a implantação/implementação dos serviços assistenciais, à luz do Plano Estadual de Regionalização (PDR), inserindo a temática dentro das políticas públicas de saúde.<sup>10</sup>

### TRATAMENTO

O tratamento, quando indicado, é fundamental para evitar a progressão hepática e suas complicações, como o câncer e a cirrose. Por isso a necessidade de divulgação do novo **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções**,<sup>7</sup> publicado em 28/10/2009 pela Portaria MS/GM nº 2.561. O Protocolo pode ser acessado

integralmente pelo *link*: [http://189.28.128.100/portal/arquivos/pdf/protocolo\\_hepatites.pdf](http://189.28.128.100/portal/arquivos/pdf/protocolo_hepatites.pdf).

No âmbito do protocolo clínico da hepatite B e das coinfeções, está contemplada a incorporação dos medicamentos Tenofovir, Entecavir e Adefovir, e a continuidade de fornecimento dos medicamentos Alfainterferona e Lamivudina. A atualização do protocolo foi baseada no uso racional do arsenal terapêutico disponível e na melhor relação de custo-efetividade, de forma a garantir o acesso ao tratamento no SUS.

Além dos novos medicamentos, o documento indica a combinação de drogas para tratar pacientes em casos de resistência viral, considerando o princípio da racionalidade – o melhor e mais seguro medicamento ao custo mais baixo. Outra característica importante é a recomendação da abordagem sequencial do tratamento, que preserva alternativas futuras para eventual resistência viral e falha terapêutica.

### CLASSIFICAÇÃO CID 10 X MEDICAMENTOS CONTEMPLADOS

**Medicamentos padronizados para tratamento da Hepatite B crônica e coinfeções, conforme CID contemplados pela Portaria nº. 2.561/2009:**

Medicamento	CID Contemplado
Adefovir 10mg	B18.1
Entecavir 0,5mg	B18.1
Interferon Alfa	B18.0 B18.1 B18.2
Interferon Peguilado	B18.0 B18.1 associado a B18.2
Lamivudina 150mg	B16.0 B16.2 B18.0 B18.1
Tenofovir 300mg	B18.1

## OBJETIVO DO PROTOCOLO

Estabelecer diretrizes terapêuticas e orientar os profissionais de saúde no manejo da hepatite viral crônica B e das coinfeções, visando estabelecer uma política baseada nas melhores evidências disponíveis na literatura científica. Adicionalmente, possibilitar a prescrição segura e eficaz, buscando o uso racional dos medicamentos e a melhor relação de custo-efetividade, de forma a garantir a sustentabilidade do acesso universal ao tratamento.

## SITUAÇÕES CLÍNICAS, CRITÉRIOS DE INDICAÇÃO DE TRATAMENTO, RECOMENDAÇÕES TERAPÊUTICAS

### 1) Indivíduos virgens de tratamento, com HBeAg reagente, não cirróticos

Critérios de indicação de terapia em indivíduos virgens de tratamento com HBeAg reagente, não cirróticos:

- i) Pacientes que apresentem aminotransferases alteradas, independentemente de outros critérios;
- ii) Pacientes com biópsias que apresentem atividade inflamatória e fibrose  $\geq A2$  e/ou  $\geq F2$ , independentemente das aminotransferases.

#### Apresentação, esquema terapêutico e tempo de duração

- Interferon alfa-2a recombinante: frasco-ampola com 3 MUI, 4 MUI e 9 MUI para uso subcutâneo;
- Interferon alfa-2b recombinante: frasco-ampola com 3 MUI, 4,5 MUI, 5 MUI, 9 MUI e 10 MUI para uso subcutâneo;

A primeira escolha para o tratamento deve ser o Interferon alfa, 5 ou 10 MUI diárias, três vezes por semana, por 16 a 24 semanas.

Recomenda-se prolongar o tratamento até a 24ª semana, caso o paciente não apresente soroconversão (desaparecimento do HBeAg e detecção do anti-HBe) em 16 semanas.

Nos pacientes HBeAg reagentes, a dose de interferon recomendada é 4,5 ou 5 MUI/dia, durante 16 a 24 semanas, por via subcutânea (SC). Como esquema alternativo, podem-se utilizar 9 ou 10 MUI, três vezes por semana, durante o mesmo período e pela mesma via de aplicação.

### 2) Indivíduos virgens de tratamento, com HBeAg não reagente, não cirróticos

Critérios de indicação de tratamento:

- i) Aminotransferases normais: HBV-DNA  $\geq 10^4$  cópias/mL ou  $\geq 2.000$  UI/mL com biópsia demonstrando atividade inflamatória e/ou fibrose  $\geq A2$  e/ou  $\geq F2$ ;

- ii) Aminotransferases alteradas: HBV-DNA  $\geq 10^3$  (ou  $\geq 200$  UI/mL) e  $< 10^4$  cópias/mL ou  $< 2.000$  UI/mL e biópsia demonstrando atividade inflamatória e/ou fibrose  $\geq A2$  e/ou  $\geq F2$  ou HBV-DNA  $\geq 10^4$  cópias/mL, independentemente da biópsia hepática.

#### Apresentação, esquema terapêutico, monitoramento e tempo de duração do tratamento com Tenofovir

- Tenofovir: comprimidos de 300 mg; 1 comprimido ao dia, administrado com ou sem alimentos.

O Tenofovir está indicado como primeira escolha em pacientes virgens de tratamento conforme os critérios já descritos, em razão de suas características de elevada potência de supressão viral e alta barreira genética de resistência, desde que a função renal esteja preservada e inexistam comorbidades que possam determinar algum grau de disfunção renal.

Recomenda-se a avaliação da função renal a cada 12 semanas, com exame de ureia, creatinina, cálculo da depuração da creatinina endógena (DCE) e exame qualitativo de urina.

Durante o período da terapia, o paciente terá a sorologia HBeAg/anti-HBe avaliada a cada 24 semanas, se HBeAg reagente, e as transaminases, a cada 12 semanas.

Nas situações em que houver contraindicação ao uso de TDF ou quando se tenha desenvolvido alteração da função renal determinada por seu uso, deve ser indicado o tratamento com Entecavir. Pacientes sem possibilidade de utilizar Tenofovir e/ou Entecavir deverão ser avaliados quanto ao uso de Interferon convencional.

Observação:

- Tenofovir para virgens de tratamento: até a soroconversão HBsAg e negatificação HBV-DNA.
- Se houver contraindicação ao Tenofovir, usar Entecavir.
- Não respondedores à Lamivudina: associar Tenofovir.
- Não respondedores ao Entecavir: associar Adefovir (se disponível) ou Tenofovir.

### 3) Indivíduos virgens de tratamento, cirróticos, com HBeAg reagente ou não reagente

Critérios de indicação de tratamento:

- i) Pacientes HBeAg reagentes têm indicação de tratamento, independentemente das aminotransferases, HBV-DNA ou classificação de Child-Pugh;
- ii) Pacientes HBeAg não reagentes, com cirrose Child-Pugh B e C, têm indicação de tratamento, independentemente da condição do HBeAg, da carga viral e das aminotransferases;

## EXPEDIENTE

Superintendência de Assistência Farmacêutica - SAF/SES/MG  
Gerência de Medicamentos de Alto Custo - GMAC

iii) Pacientes HBeAg não reagentes, com cirrose Child-Pugh A, têm indicação de tratamento quando as aminotransferases estiverem alteradas e/ou HBV-DNA  $\geq 10^3$  cópias/mL (200 UI/mL).

Em pacientes cirróticos virgens de terapia, quando indicado o tratamento, recomenda-se a utilização de Entecavir em monoterapia.

#### Apresentação, esquema terapêutico, monitoramento e tempo de duração do tratamento com Entecavir

- Entecavir: comprimidos de 0,5 e 1,0 mg.

Em pacientes virgens de tratamento, a dose diária deve ser de 0,5 mg, tomada com ou sem alimentos.

A abordagem a pacientes com intolerância ou contra-indicação ao entecavir deve ser individualizada. O Tenofovir pode ser alternativo ao Entecavir a critério médico, considerando-se a relação risco-benefício.

#### 4) Princípios gerais do resgate em pacientes experimentados com antivirais

Os princípios gerais de manejo da resistência aos antivirais são baseados nos conceitos de terapia sequencial e uso racional de medicamentos. De forma geral, existem poucos estudos publicados que permitam definir as melhores opções de resgate em pacientes previamente expostos e que tenham desenvolvido resistência aos antivirais empregados no tratamento da hepatite crônica B.

Recomenda-se que pacientes com falha ou não resposta ao tratamento com análogos nucleosídeos sejam resgatados com análogos nucleotídeos e que pacientes com falha ou não resposta ao tratamento com análogos nucleotídeos sejam resgatados com análogos nucleosídeos, tendo em vista a indução de resistência cruzada, conforme indicado no Quadro 1.

O manejo da resistência aos análogos nucleosídeos e nucleotídeos está descrito no quadro 2.

#### RELAÇÃO DE DOCUMENTOS E EXAMES PARA ABERTURA DE PROCESSO

O processo de solicitação e dispensação dos medicamentos contemplados neste Protocolo são realizados por meio de Farmácias implantadas nas 28 Gerências Regionais de Saúde do Estado. Para maiores informações acesse: [http://www.saude.mg.gov.br/politicas\\_de\\_saude/farmacia-de-minas-1/gmex/protocolos-clinicos/HEPATITE%20VIRAL%20CRONICA%20B.pdf](http://www.saude.mg.gov.br/politicas_de_saude/farmacia-de-minas-1/gmex/protocolos-clinicos/HEPATITE%20VIRAL%20CRONICA%20B.pdf)

Documentos necessários para a montagem do processo de solicitação de medicamentos:

- Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (LME)
- Cópia do CPF e da Identidade
- Cópia do comprovante de residência
- Cópia do Cartão Nacional de Saúde (CNS)

**Quadro 1.** Resistência cruzada das mais frequentes variantes virais do VHB

Variante Viral	Lamivudina	Entecavir	Tenofovir	Adefovir
Vírus Selvagem	S	S	S	S
M204I	R	R	S	S
L180M + M204V	R	R	S	S
A181T/V	I	S	S	R
N236T	S	S	I	R
L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V	R	R	S	S
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	R	R	S	S

Legenda: Sensível: S Resistente: R Intermediário: I

Adaptado de: FOURNIER C.; ZOULIM F. Antiviral therapy of chronic hepatitis B: prevention of drug resistance. *Clin Liver Dis*, [s.l.], v. 11, p. 869–892, 2007. Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções

**Quadro 2.** Manejo da resistência aos análogos de núcleos(t)ídeos

Terapêutica em Uso	1ª opção de resgate	2ª opção de resgate
LAM	LAM + TDF ou TDF**	ETV
LAM+ADF	LAM + TDF ou TDF	ADF + ETV ou ETV
ADF	LAM* + TDF ou TDF**	ADF + ETV ou ETV
INF $\alpha$	TDF	ETV
ETV	ETV + TDF ou TDF	ADF + ETV
TDF	Até o momento, não há estudos com relato de resistência do VHB ao Tenofovir	

Siglas: LAM - Lamivudina; ADF - Adefovir; TDF - Tenofovir; ETV - Entecavir; INF $\alpha$  - Interferon alfa; VHB - Vírus da Hepatite B.

\*Se não há uso prévio de lamivudina ou resistência a ela.

\*\* Intolerância ou contra-indicação ao TDF: indicar resgate com LAM + ADF

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções.

- Declaração autorizadora (para terceiros)
- Receita médica
- Formulários específicos: informações complementares
- Termo de Consentimento Informado
- Relatório médico legível constando:
  - Data;
  - Identificação do médico e paciente;
  - Diagnóstico;
  - Indicação do medicamento e tempo de tratamento;
  - Características clínicas e evolução da doença;
  - Classificação de Child-Pugh para indivíduos virgens de tratamento, cirróticos, HBeAg reagente ou não reagente.
  - Tratamentos prévios e outras informações pertinentes.
  - Número e data da Notificação Compulsória de VHB do SINAN do município.

#### Exames:

- Hemograma Completo
- HBsAg
- HBeAg
- Transaminases hepáticas

#### • HBV-DNA (Carga Viral):

- Para indivíduos virgens de tratamento, com HBeAg reagente, não cirróticos e indivíduos virgens de tratamento, cirróticos, com HBeAg não reagente não é necessário para o início de tratamento.

#### • Biópsia Hepática:

- Para indivíduos virgens de tratamento, HBeAg reagente e não cirróticos, é facultativa, entretanto, recomendada para os maiores de 40 anos.
- Para indivíduos virgens de tratamento, HBeAg não reagente, não cirróticos, que apresentarem transaminases normais e HBV-DNA  $\geq 10^4$  cópias/mL  $\geq 2000$  UI/mL.
- Para indivíduos virgens de tratamento, HBeAg não reagente, não cirróticos, que apresentarem transaminases alteradas, HBV-DNA  $\geq 10^3$  cópias/mL ou  $\geq 200$  UI/mL e  $< 10^4$  cópias/mL  $< 2000$ UI/mL.

Observação: todos os formulários para solicitação dos medicamentos podem ser acessados no link: [http://www.saude.mg.gov.br/politicas\\_de\\_saude/farmacia-de-minas-1/gmex/](http://www.saude.mg.gov.br/politicas_de_saude/farmacia-de-minas-1/gmex/)

## REFERÊNCIAS

1. FOCACCIA, R. et al. Estimated prevalence of viral hepatitis in general population of the municipality of São Paulo, measured by a serologic survey of a stratified, randomized and residence-based population. *Braz J Infect Dis*, 1998, 2: 269-84.
2. SOUTO, F. Distribuição da hepatite viral crônica B no Brasil: atualização do mapa epidemiológico e proposições para seu controle. *GED*, 1999, 18 (4):143-149.
3. VIANA, S. High prevalence of hepatitis B virus and hepatitis D virus in the Western Brazilian Amazon. *Am J Trop Med Hyg*, 73 (4): 808-814, 2005.
4. BRAGA, W. S. M. et al. Prevalência da infecção pelos vírus da hepatite viral crônica B (VHB) e da hepatite Delta (VHD) em Lábrea, Rio Purus, Estado do Amazonas. *Epidemiol Serv Saúde*, 13(1): 35-46, 2004.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. *30 anos do PNI/CGPNI/DEVEP/SVS*. Brasília, 2003.
6. PEREIRA, L. M.; MARTELI, C. M.; MERCHÁN-HAMANN, E., MONTARROYOS, U. R.; BRAGA, M. C.; LIMA, M. L. 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, August; 81(2): 240-7.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e coinfeções*. Brasil. 2009. 128p.
8. EASL International Consensus on Hepatitis B. *Journal of Hepatology*, v. 50 227-242; 2009.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. *Hepatites Virais: o Brasil está atento*. 3. ed. Série B: Textos Básicos de Saúde. Brasília, 2008.
10. MORAIS, S. Z. *Análise da situação das Hepatites Virais, Minas Gerais, 2003 a 2007*. Coordenação Estadual do Programa de Hepatites Virais. Superintendência de Epidemiologia. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, 2008.