

CONSULTA PÚBLICA Nº 29 DE 15 DE JULHO DE 2009

Submete à Consulta Pública o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para utilização do Entecavir em Portadores de Hepatite Crônica Viral B no âmbito do Estado de Minas Gerais.

O SECRETÁRIO DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS e Gestor do Sistema Único de Saúde de Minas Gerais/SUS-MG, no uso de suas atribuições legais que lhe confere o art. 193 da Constituição Estadual e considerando:

- a realidade epidemiológica estadual;
- a crescente complexidade e multiplicidade dos produtos farmacêuticos disponíveis no mercado e os avanços técnico-científicos;
- a necessidade de estabelecer diretrizes para prescrição e utilização do entecavir em portadores de hepatite crônica viral B, pois o mesmo não se encontra padronizado pelas Portarias GM/MS Nº 2.577 de 27 de outubro de 2006 e 106/2009.
- que a aquisição de medicamentos deverá observar a Lei Federal de Licitações 8.666/93.

RESOLVE:

Art. 1º Fica submetido à Consulta Pública o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para utilização do Entecavir em Portadores de Hepatite Crônica Viral B no âmbito do Estado de Minas Gerais.

Art. 2º O Protocolo ficará vinculado técnica e administrativamente à Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais/SES-MG.

Art. 3º Os processos de solicitação do medicamento entecavir serão analisados com base neste protocolo, após sua aprovação e publicação, seguindo o fluxo de solicitação de medicamentos de alto custo.

Parágrafo único. Os processos de solicitação do medicamento somente se iniciarão após a aquisição do mesmo pela SES-MG, mediante processo licitatório, no prazo máximo de até 180 (cento e oitenta) dias a contar da aprovação do Protocolo.

Art. 4º Fica estabelecido o prazo de 30 (trinta dias), a contar da data da publicação desta Consulta Pública, para que sejam apresentadas sugestões e pedidos de esclarecimento, devidamente fundamentados, relativos ao Protocolo Clínico a que se refere o art. 1º.

§1º As sugestões e pedidos de esclarecimento deverão ser devidamente fundamentados e remetidos para a Gerência de Medicamentos de Alto Custo - GMAC/SAF/SES-MG, no seguinte endereço eletrônico: gmac@saude.mg.gov.br

§2º Caso exista necessidade de envio de volumes ou maiores quantidades de material, desde que para complementar as sugestões encaminhadas para o endereço eletrônico, conforme previsto no §1º, deste artigo, os mesmos deverão ser enviados para o seguinte endereço: Gerência de Medicamentos de Alto Custo/GMAC/SAF/SESMG – Av. Sapucaí, nº 429, 5º andar, Bairro Floresta – Belo Horizonte – Minas Gerais – CEP 30.150-050.

Art. 5º Fica revogada a Consulta Pública nº 02, de 20 de junho de 2009.

Art. 6º Esta Consulta Pública entra em vigor na data de sua publicação.

Belo Horizonte, 15 de julho de 2009.

Marcus Vinícius Caetano Pestana da Silva

Secretário de Estado de Saúde e

Gestor do SUS-MG.

ANEXO ÚNICO DA CONSULTA PÚBLICA Nº 29 DE 15 DE JULHO DE 2009.
(disponível no sítio eletrônico www.saude.mg.gov.br/cib).

**PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA UTILIZAÇÃO DO
ENTECAVIR EM PORTADORES DE HEPATITE CRÔNICA VIRAL B**

1. JUSTIFICATIVA

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que aproximadamente 2 bilhões de pessoas no mundo apresentam evidência sorológica presente ou passada de infecção pelo vírus da hepatite B (VHB), sendo 350 milhões de pessoas cronicamente infectadas no mundo, dois milhões destes no Brasil. A maioria das pessoas desconhece sua condição sorológica e constituem elo importante na cadeia de transmissão da doença. A infecção pode ser aguda, fulminante ou crônica. A cada ano, um milhão de pessoas morre de doença associada ao VHB, incluindo a cirrose e o carcinoma hepatocelular (HCC) (LOK et al., 2001 e Guidelines EASL, 2009).

Os estudos já realizados confirmam que 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 (Brasil, 2008).

Em Minas Gerais, o Programa de Hepatites Virais foi implantado em 2004 com o objetivo de avaliar e analisar a situação das hepatites no Estado apontando as medidas de controle e prevenção, visando a

diminuição da prevalência do agravo, além de indicar à assistência 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 (Zardini, 2004).

2. INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite B pertence à família Hepadnaviridae e apresenta uma diversidade viral complexa com diferentes subtipos e genótipos. Seu genoma é constituído de DNA, com cerca de 3.200 nucleotídeos. Apresenta diferentes componentes antigênicos, que podem ser divididos em dois grupos: antígenos de superfície e antígenos centrais. O antígeno de superfície HBsAg é o principal antígeno do envelope (Pinho e col.1995; Mahoney,1999).

O vírus é altamente infectivo e sabe-se que uma só partícula viral é capaz de infectar o ser humano. Este agente viral circula primariamente no sangue e replica-se nos hepatócitos. O VHB circula em altas concentrações no sangue e em títulos baixos nos outros fluidos orgânicos, sendo aproximadamente 100 vezes mais infectante do que o HIV e 10 vezes mais do que o vírus da hepatite C (VHC). Portanto, atenção especial deve ser dada aos portadores crônicos que podem permanecer infectantes por toda a vida. O risco de infecção pós exposição percutânea por hepatite B em profissionais de saúde é de 6 a 40%; pelo HIV 0,3% e pelo VHC 1,8 a 10% (Ministério da Saúde, 2005).

O vírus B sobrevive até uma semana fora do corpo humano, em superfície seca. É estável em temperaturas próximas de 30°C e -20°C por 15 anos. A história natural da infecção compreende três fases distintas: a) fase da imunotolerância caracterizada pela presença sérica do HBsAg, HBe Ag, altos títulos de DNA-VHB (1786 UI/mL) ALT normal ou discretamente elevada, mínima lesão hepática histológica e curso assintomático; b) fase imunoativa ou de hepatite B crônica (HBeAg⁺ ou Anti-HBeAg⁺); c) fase não replicativa (portador inativo do VHB) que se nota pela presença no soro de HBsAg, Anti-HBe, títulos baixos ou indetectáveis de DNA-VHB, ALT normal, mínima lesão hepática histológica e indivíduos assintomáticos; d) Hepatite B crônica (HCB) com HBeAg-negativo: caracterizada pela reativação periódica no padrão de flutuação dos níveis de HBV-DNA além de apresentar valores de aminotransferases aumentadas e hepatite ativa ; e e) Na fase HBsAg-negativo: após a perda do HBsAg, baixos níveis de replicação do HCB persistem com detecção do HBV DNA no fígado. Todavia, o curso clínico e as seqüelas da hepatite crônica pelo VHB variam de indivíduo para indivíduo. Entre indivíduos expostos ao VHB na infância, a fase de imunotolerância pode permanecer por várias décadas. Por outro lado, quando as pessoas se infectam na fase adulta não é observada a fase de imunotolerância (Guidelines, EASL, 2009).

Os pacientes com a forma crônica podem apresentar-se em uma condição de replicação do vírus (HBeAg), o que confere maior propensão de evolução da doença para formas avançadas, como cirrose, ou podem permanecer sem replicação do vírus (HBeAg não reagente e anti-HBe reagente), o que confere taxas menores de progressão da doença. O risco de progressão para hepatite crônica pelo VHB ocorre em 3-5% dos adultos e até em 95% dos neonatos (Ferreira, 2000).

Os portadores de hepatite B apresentam alta probabilidade de progressão para complicações hepáticas e transplante hepático. No Brasil, o número de transplantes realizados pelo SUS (Sistema Único de Saúde) tem aumentado nos últimos anos e com isso os custos associados ao procedimento, contribuindo como agente importante na oneração do orçamento destinado à saúde (Ministério da Saúde, 2005).

Para se definir estratégias no controle das hepatites virais, em primeiro lugar é necessário que a amplitude do problema seja (re) conhecida. A detecção imediata dos infectados, a adoção de medidas de promoção e prevenção e o tratamento antiviral diminuindo o risco de evolução para a cirrose e o HCC podem produzir um impacto significativo na morbi-mortalidade que apresenta esta doença em curto prazo (Ministério da Saúde, 2005; Brasil, 2008).

As últimas décadas foram de notáveis conquistas: a melhoria das condições de higiene e de saneamento das populações, a implementação da vacinação contra a Hepatite B estendida à população menor de 20 anos e as novas técnicas laboratoriais de identificação viral estão entre esses avanços importantes. No entanto, estas evoluções não são distribuídas igualmente nem no País, nem no Estado de Minas Gerais (Morais, 2008).

O rastreamento dos indivíduos infectados por meio de mecanismos de triagem e detecção sorológica precoce nos Centros de Testagem e Aconselhamento (CTA) é de fundamental importância para a instituição de tratamento. Os gastos iniciais para detectar e tratar os portadores compensam os gastos futuros para tratar as complicações derivadas da doença que, do contrário, podem chegar a cifras alarmantes e sabidamente desastrosas para o Sistema de Saúde (Ministério da Saúde, 2005).

3. EPIDEMIOLOGIA

São escassos ou de abrangência limitada os dados referentes à prevalência das hepatites virais, em especial no Brasil. As pesquisas de base populacional são insuficientes, com amostras direcionadas a grupos específicos que não refletem a população geral. Apesar desta limitação, no Brasil, o Ministério da Saúde (MS) estima que pelo menos 15% da população já tiveram contato com o vírus da

hepatite B e que os casos crônicos devem corresponder a 1%. Assim, são necessários estudos de base populacional no Brasil, essenciais para o estabelecimento de políticas corretas e eficientes de controle dessa importante infecção no país (Brasil, 2008).

Grande parte dos indivíduos infectados é assintomática. A maioria das pessoas desconhece seu estado de portador agravando ainda mais a cadeia de transmissão da doença. A prevalência de hepatite B tem sido reduzida em países onde a vacinação foi implementada, porém permanece alta em populações de risco acrescido e em países onde a transmissão vertical e horizontal intradomiciliar não é controlada (Ministério da Saúde, 2005).

O primeiro padrão, definido como de alta endemicidade, com prevalência superior a 7%, presente na Região Amazônica, Espírito Santo e oeste de Santa Catarina; um segundo padrão, de média endemicidade, com prevalência entre 2 e 7%, nas regiões Nordeste e Centro-Oeste do Brasil; e um terceiro padrão, de baixa endemicidade, com prevalência abaixo de 2%, nas demais Unidades Federadas das regiões Sul e Sudeste. Em áreas endêmicas no Brasil têm-se observado a ocorrência de hepatite fulminante, casos graves de hepatite B crônica e de cirrose hepática. A significativa mobilidade populacional da região amazônica torna-se fator importante na disseminação do VHB e do vírus delta (HDV), tornando esta uma das regiões de maior prevalência no Brasil (Fonseca, 2002).

No entanto, esta infecção é muito dinâmica e variável. Sofre influência primariamente da idade predominante em que a infecção ocorre, ou seja, quanto mais precoce, maior o risco de cronificação. Caso a infecção ocorra durante a gestação, parto ou amamentação, a chance de cronificação é de cerca de 90% e a manifestação da hepatopatia crônica é bem mais precoce (Brasil, 2008).

A hepatite B é de difícil manejo clínico e diagnóstico laboratorial complexo. Pelo fato de ser esta uma doença de transmissão sexual e vertical, dentre outras formas e possuir vacina específica, são possíveis a adoção de medidas de controle e prevenção pelo serviço de vigilância epidemiológica. A vacina está disponibilizada na rede pública para os menores de 20 anos e a transmissão vertical ainda é problema, tendo em vista a não implantação da vacina em 100% das maternidades públicas e privadas do Estado. A identificação de portadores assintomáticos de doenças infecciosas crônicas é muito difícil e onerosa. Considerando que muitos indivíduos infectados são assintomáticos e que as infecções sintomáticas são insuficientemente notificadas, a prevalência da hepatite B é, certamente, ainda subestimada. Todavia, as hepatites virais são doenças de notificação compulsória (DNC) conforme portaria nº. 5 da SVS de 21 de fevereiro de 2006. O ato de notificar deve ser entendido como uma ação que possibilita o planejamento adequado das medidas de prevenção e controle da doença (Brasil, 2008).

4. CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DA HEPATITE CRÔNICA VIRAL B

Hepatite Viral B Aguda

Consiste de três fases: prodrômica ou pré-ictérica, a ictérica e a fase de convalescença. Em média, 90 a 95% dos pacientes adultos acometidos podem evoluir para a cura (Ministério da Saúde, 2005).

Hepatite Viral Crônica B sem agente Delta

Quando a reação inflamatória do fígado nos casos agudos sintomáticos ou assintomáticos persiste por mais de seis meses, considera-se que a infecção está evoluindo para a forma crônica. Os sintomas quando presentes são inespecíficos, predominando fadiga, mal-estar geral e sintomas digestivos. Somente 20 a 40% dos casos têm história prévia de hepatite aguda sintomática. Em uma parcela dos casos crônicos, após anos de evolução, pode aparecer cirrose, com surgimento de icterícia, edema, ascite, varizes de esôfago e alterações hematológicas. A hepatite B crônica pode também evoluir para hepatocarcinoma, sem passar pelo estágio de cirrose (Ministério da Saúde, 2005).

Hepatite Viral Crônica B com agente Delta (Hepatite D)

Doença infecciosa viral, contagiosa, causada pelo vírus da hepatite delta ou HDV (é um vírus RNA, que precisa do vírus B para que ocorra a infecção), podendo apresentar-se como uma infecção assintomática ou sintomática e nestes casos até mesmo com formas graves de hepatite. A infecção crônica delta é semelhante às de outras hepatites crônicas. A cirrose é mais freqüente neste tipo de hepatite do que nos portadores de hepatite B isolada. Como os modos de transmissão são os mesmos do VHB, a melhor maneira de se prevenir a hepatite D é realizar a prevenção contra a hepatite B, pois o vírus D necessita da presença do vírus B para contaminar uma pessoa (Ministério da Saúde, 2005).

5. FATORES ASSOCIADOS À TRANSMISSÃO DO VÍRUS DA HEPATITE B

A transmissão da hepatite B pode ser por via parenteral quando ocorre exposição ao sangue ou secreções de um infectado, vertical (mãe/filho) e, sobretudo, por via sexual, sendo considerada uma Doença Sexualmente Transmissível (DST) (Ministério da Saúde, 2005).

Embora o antígeno de superfície do VHB (HBsAg) seja detectado em uma grande variedade de fluidos corporais, somente o soro, semem e saliva têm sido demonstrados como fluidos infecciosos. A presença do antígeno E (HBeAg) no soro tem correlação com alta carga viral e maior infectividade. Contudo, cepas do VHB chamadas mutantes pré-core que previnem a expressão do HBe Ag estão, também, associadas à infecção (Ministério da Saúde, 2005).

O sangue de uma pessoa portadora do vírus é infectante de 2 a 3 semanas antes que comecem os primeiros sintomas e continua assim durante a fase aguda da doença e no estado de portador crônico,

que pode persistir por vários anos ou pelo resto da vida. O estado de portador crônico é arbitrariamente fixado após 6 meses de persistência do HBsAg no sangue (Ministério da Saúde, 2005).

O risco de transmissão no período perinatal é de 70 a 90% se a mãe é HBeAg positiva. Se não ocorre transmissão neste período, a criança pode ser infectada nos cinco primeiros anos de vida, através de transmissão horizontal. A transmissão transplacentária do VHB é descrita, embora de ocorrência pouco comum, segundo alguns autores. O vírus pode eventualmente atravessar a placenta se esta encontrar-se levemente danificada. Em estudos já descritos não foram encontradas diferenças significativas para a transmissão do vírus B entre o parto tipo cesáreo e o normal (Ministério da Saúde, 2005; Perim, 2004; Rodrigues, 2002).

O HBsAg pode ser detectado no leite materno de mães HBsAg +, não trazendo risco para o lactente se este tiver recebido a primeira dose da vacina e imunoglobulina nas primeiras 12 horas de vida (Ni Y.H. et al., 2007).

Prevenção

As medidas com impacto na saúde pública estão relacionadas à imunização, profilaxia pré e pós exposição, precauções em ambiente hospitalar, controle em bancos de sangue e vigilância epidemiológica. Os comunicantes domiciliares deverão ser investigados e notificados. Toda pessoa com exame positivo do banco de sangue deve ser reavaliada pelo serviço de saúde e notificada como caso suspeito (Ministério da Saúde, 2005).

Vacinação contra o vírus da hepatite B

A vacinação de pessoas susceptíveis é o modo mais seguro para evitar a transmissão da hepatite B. No Brasil, a vacina é oferecida para menores de 20 anos, conforme calendário de imunização. Também estão disponibilizados, nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE), manuais para os seguintes casos, independente da faixa etária:

- Vítimas de violência sexual;
- Vítimas de acidentes com material biológico positivo ou fortemente suspeito de infecção por VHB;
- Comunicantes sexuais de portadores de VHB;
- Profissionais de saúde;
- Hepatopatas crônicos e portadores de hepatite C;
- Doadores de sangue;
- Transplantados de órgãos sólidos ou de medula óssea;
- Doadores de órgãos sólidos ou de medula óssea;
- Potenciais receptores de múltiplas transfusões de sangue ou politransfundidos;

- Nefropatas crônicos/hemodialisados;
- Convívio domiciliar contínuo com pessoas portadoras de HVB;
- Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas;
- Fibrose cística;
- Doença de depósito;
- Imunodeprimidos.

A imunização contra a hepatite B é realizada em três doses, com intervalo de um mês entre a primeira e a segunda dose e de seis meses entre a primeira e a terceira dose (0,1 e 6 meses). Não há necessidade de reforço em imunocompetentes (Brasil, 2005).

A eficácia da vacina varia de 90 a 95% entre crianças e adolescentes. A imunidade conferida pela vacina é duradoura (mais de doze anos) e protege contra infecção crônica pelo VHB mesmo em níveis não detectáveis de anticorpos (Ni Y.H. et al., 2007).

6. CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DA HEPATITE CRÔNICA VIRAL B

A suspeita diagnóstica na Hepatite Viral Crônica B, pode ser guiada por dados clínicos e/ou epidemiológicos. A confirmação diagnóstica é laboratorial e realiza-se por meio dos marcadores sorológicos do VHB e VHD (VHD nos casos de hepatite B crônica com agente delta).

A interpretação dos marcadores sorológicos é feita da seguinte maneira:

- **HBsAg reagente:** presença de infecção pelo VHB, podendo ser aguda ou crônica.
- **HBsAg não reagente:** ausência de infecção pelo VHB.
- **HBsAg reagente e anti-HBc IgM reagente:** A positividade do Anti-HBc IgM associado ao HBsAg positivo é indicador de infecção aguda recente ou de infecção crônica reativada. Na infecção aguda pode persistir por até 12 meses. A presença tardia desse marcador pode indicar evolução para a gravidade.
- **HBsAg reagente e Anti-HBc total reagente:** É positivo nas fases iniciais da infecção e na janela imunológica. Se associado ao anti-HBs significa possível imunidade adquirida contra o vírus B.
- **Anti-HBs:** anticorpo associado à cura da infecção pelo vírus B e desenvolvimento de imunidade. Se positivo isoladamente indica desenvolvimento de imunidade pós-vacinal contra o VHB.
- **HBeAg:** Importante marcador de replicação viral e de infectividade nas infecções por cepas não mutantes. Pode não ser expresso nos casos de mutação nas regiões pré-core e core. Está sempre presente na hepatite B aguda.

- **Anti-HBeAg:** Surge após o desaparecimento do HBeAg, indica o fim da fase replicativa nos casos de cepa selvagem e evolução para a cura. Pode estar presente em cepas mutantes mesmo com replicação viral.
- **HVDaG reagente:** Existe controvérsia sobre a utilidade deste marcador na detecção de hepatite delta. Segundo alguns autores, a antigenemia permite o diagnóstico em amostras de soro obtidas durante a primeira semana da doença. Para outros, o HDVAg é marcador inconstantemente detectado no soro, especialmente na superinfecção.
- **Anti-Delta IgM:** Estes anticorpos aparecem com os sintomas agudos da doença e, quando disponíveis, servem para o diagnóstico e para monitorizar os pacientes submetidos à terapia com interferon, uma vez que desaparecem quando a doença é erradicada. Constituem os marcadores mais estáveis e são detectados antes que o anti-delta IgG. Existe forte correlação entre o anti-delta IgM, a presença de HDV-RNA no soro e de HDVAg no núcleo dos hepatócitos.
- **Anti-Delta IgG:** Este anticorpo é marcador de infecção passada e imunidade, aparecendo no soro em torno de 12 semanas. Altos títulos são detectados ($>10^3$) na cronicidade e na replicação viral. Associado ao anti-HBs e anti-HBc, indicam infecção passada com cura.
- Elevação persistente ou intermitente de ALT/AST (exceto nos casos de ALT normal com doença hepática avançada).

Observação: a biópsia hepática é imprescindível nos pacientes com HBeAg negativo, VHB-DNA $>10^4$ cópias/mL (>1786 UI/mL) a ALT persistentemente normal.

A relação dos Laboratórios e Centros de Referência Regionais em diagnóstico do Estado pode ser consultada no anexo 2.

7. CLASSIFICAÇÃO CID-10

- Classificação: CID B18.1 – Hepatite Viral Crônica Sem Agente Delta
- Classificação: CID B18.0 – Hepatite Viral Crônica Com Agente Delta.

8. PLANO TERAPÊUTICO

Não existe tratamento específico para as formas agudas das hepatites virais.

Para a Hepatite aguda B e D a conduta é o acompanhamento médico. Nos casos sintomáticos, recomenda-se repouso relativo, dieta conforme a aceitação, normalmente de fácil digestão: dieta hipolipídica, pois frequentemente os pacientes apresentam quadro de anorexia e intolerância alimentar; abstinência de consumo alcoólico por pelo menos seis meses; e uso de anti-eméticos e anti-térmicos, se

necessário.

A persistência do HBsAg no sangue por mais de seis meses, caracteriza a infecção crônica pelo vírus da hepatite B e D. O tratamento medicamentoso está indicado para algumas formas da doença crônica e, devido à sua complexidade, deverá ser realizado em ambulatório especializado.

Estima-se que um terço dos casos de hepatite crônica necessitará de tratamento, cuja indicação baseia-se no grau de acometimento hepático observado. O principal marcador de lesão hepática são as aminotransferases. Pacientes sem manifestações de hepatopatia e com aminotransferases normais merecem ser avaliados com exames de biologia molecular, pois pode haver lesão hepática, mesmo sem alteração destas enzimas.

9. TRATAMENTO

Entecavir

É um análogo seletivo do nucleosídeo guanosina, de uso oral, com atividade contra a DNA-polimerase do vírus da hepatite B. Por meio da competição com o substrato natural desoxiguanosina TP, o fármaco inibe funcionalmente as três fases de replicação do HBV, quais sejam: priming, DNA polimerase e transcriptase reversa.

O Entecavir é utilizado no tratamento da VHB em adultos e adolescentes maiores de 16 anos.

O Entecavir foi registrado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em julho de 2005, nas apresentações de 0,5mg e 1 mg comprimido.

Posologia:

Pacientes Virgens de Tratamento

Uso oral, 0,5 mg uma vez ao dia, administrados com o estômago vazio (pelo menos 2 horas após uma refeição e/ou 2 horas antes da próxima refeição).

O Entecavir foi bem tolerado pelos pacientes nos estudos clínicos e apresentou similar segurança que a lamivudina nos ensaios de fase III. Entretanto, estudos não conclusivos pré-clínicos demonstraram aumento na incidência de adenomas e carcinomas de pulmão, gliomas cerebrais, fibromas de pele, adenomas hepatocelulares, tumores vasculares e hepatocarcinomas. A taxa de doenças malignas relatadas nos pacientes que receberam Entecavir foi de 8,5/1000 pacientes/ano. Nos Estados Unidos, a aprovação de registro foi condicionada à realização de estudo pós-comercialização para melhor avaliação do potencial carcinogênico do medicamento (FDA, 2005).

Reações Adversas

- Hepatomegalia, desconforto abdominal, perda de apetite, diarreia, vômito, náusea, sonolência, fadiga, dor de cabeça, sensação de desconforto geral, insônia.

Interações Medicamentosas/Contra-indicações

- Pacientes que fazem uso regular de medicamentos eliminados principalmente por via renal;
- Gravidez: ainda não existem estudos conclusivos sobre os efeitos do entecavir durante a gravidez humana, nem sobre a transmissão vertical do HVB sendo, portanto, apropriado não utilizá-lo neste período;
- Amamentação: não existem evidências da presença do entecavir no leite humano, mas sua utilização não é recomendada;
- Crianças: segurança e efetividade do entecavir em crianças com idade menor ou igual a 16 anos ainda não são conclusivos;
- Idosos: seu uso deve ser monitorado, juntamente com sua função renal (USP DI, 2007).

10. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO NO PROTOCOLO ESTADUAL DE DISPENSAÇÃO DE ENTECAVIR

Critérios de inclusão

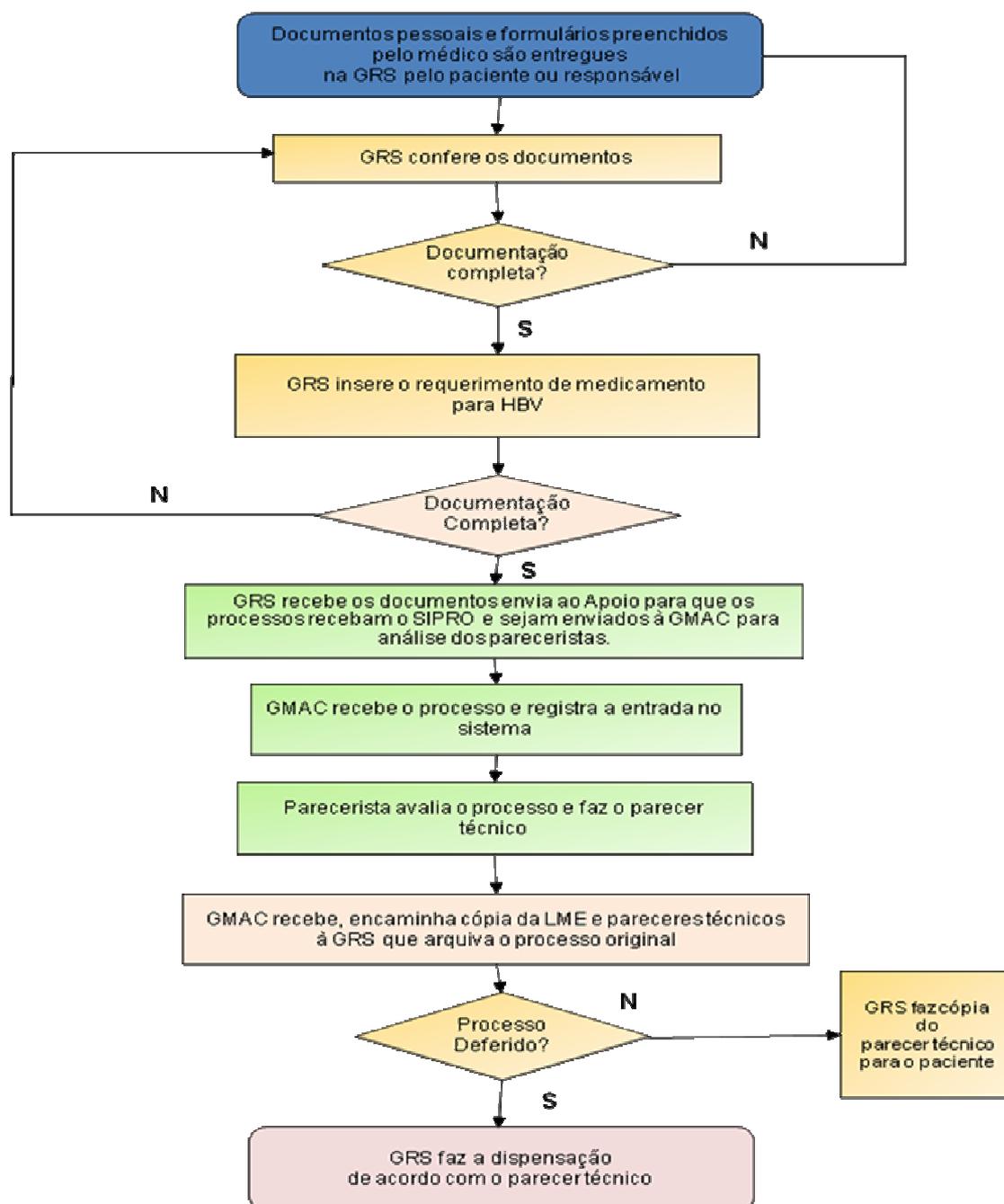
- Pacientes virgens de tratamento;
- Formulário de notificação da Hepatite Crônica Viral B;
- HBsAg positivo, persistente no soro por período superior a 6 meses;
- HBeAg-positivo;
- Biópsia Hepática com atividade necroinflamatória moderada a intensa e/ou fibrose moderada a intensa ($\geq A2$ e/ou $\geq F2$ pela classificação de Metavir/Sociedade Brasileira de Patologia) para pacientes com HBeAg negativo, HBV-DNA >1786 UI/mL e ALT persistentemente normal.
- Elevação persistente ou intermitente de ALT/AST (exceto nos casos de ALT normal com doença hepática avançada);
- Cirrose;
- Pré e pós-transplante hepático;
- Ter 16 anos ou mais.

Critérios de exclusão

- Ter idade < 16 anos;
- Resistência anterior comprovada à Lamivudina;
- Hepatopatias prévias.
- Não concordância com os termos do Consentimento Informado.

11. FLUXO DE MONTAGEM PARA O ENTECAVIR

- a) Os pacientes deverão solicitar à Gerência Regional de Saúde (GRS), a relação dos documentos necessários para a montagem de processo do medicamento entecavir para o tratamento da Hepatite Crônica Viral B (anexo1);
- b) O médico que realizou o diagnóstico do paciente preenche o formulário de notificação, encaminhando-o à vigilância epidemiológica do município.
- c) O médico preenche todos os documentos necessários para a solicitação do medicamento Entecavir.
- d) O paciente ou seu representante legal entregam a documentação necessária para a abertura de processo à GRS de referência.
- e) As GRS avaliam o processo e verificam se o caso foi notificado no SINANNET.
- f) As GRS encaminham para a GMAC os processos dos pacientes.
- g) As solicitações são avaliadas pelos pareceristas da SES-MG, responsáveis pela Hepatite Crônica Viral B.
- h) A solicitação, uma vez aprovada, é encaminhada para a Farmácia de Dispensação de Medicamentos de Alto Custo da GRS correspondente ao local de moradia do paciente, que providenciará o fornecimento do medicamento.
- i) As solicitações deverão ser renovadas por médico dos serviços especializados a cada três meses.



12. TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Termo de Consentimento Informado – Protocolo de utilização do Entecavir em Portadores de Hepatite Crônica Viral B

ENTECAVIR

Eu, _____, (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações,

principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso do medicamento **entecavir** para o tratamento de hepatite crônica viral B.

Estou ciente de que este(s) medicamento(s) somente pode(m) ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Estou ciente de que o entecavir será dispensado somente para pacientes virgens de tratamento.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado (a) de que o medicamento pode trazer os seguintes benefícios:

- O Entecavir inibe funcionalmente as três fases de replicação do VHB, quais sejam: priming, DNA polimerase e transcriptase reversa.

Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

Entecavir

Reações Adversas

- Hepatomegalia, desconforto abdominal, perda de apetite, diarreia, vômito, náusea, sonolência, fadiga, dor de cabeça, sensação de desconforto geral, insônia.

Interações Medicamentosas/Contra-indicações

- Pacientes que fazem uso regular de medicamentos eliminados principalmente por via renal;
- Gravidez: ainda não existem estudos conclusivos sobre os efeitos do entecavir durante a gestação, nem sobre a transmissão do vertical do VHB, sendo, portanto apropriado não utilizá-lo neste período;
- Amamentação: não existem evidências da presença do entecavir no leite humano, mas sua utilização não é recomendada;
- Crianças: segurança e efetividade do entecavir em crianças com idade menor ou igual a 16 anos ainda não são conclusivos;
- Idosos: seu uso deve ser monitorado, juntamente com sua função renal.

Estou ciente de que, ao suspender o tratamento sem recomendação médica, posso apresentar resistência ao medicamento antiviral e com isto comprometer a eficácia da terapia.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, para fins de pesquisa, desde que assegurado o anonimato.

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Masculino() Feminino ()	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone: ()
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
_____ Assinatura e carimbo do médico		_____ Data

Observações:

- 1) O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
- 2) Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.

14. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- 1) Chang TT, Gish RG, Man R de, Gadano A, Sollano J, Chao Y-C, et AL, for the BEHoLD AI463022 Study Group. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354(10): 1001-1010.
- 2) EASL International Consensus on Hepatitis B. *Journal of Hepatology*, v.50 227-242; 2009.
- 3) Ferreira M. S. Diagnóstico e tratamento da hepatite B. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 33:389-400, 2000.
- 4) Hoofnagle JH. Hepatitis B_ Preventable and Now Treatable. *N Engl J Med* 2006; 354 (10): 1074-1076.
- 5) [HTTP://www.fdaadvisorycommitte.com/FDC/AdvisoryCommittee/Committees/Antiviral+Drugs/031105_entecavir/031105_entecavirP.htm](http://www.fdaadvisorycommitte.com/FDC/AdvisoryCommittee/Committees/Antiviral+Drugs/031105_entecavir/031105_entecavirP.htm)
- 6) I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o diagnóstico e Manuseio da Hepatite B (e Delta). *The Brazilian Journal of Infections Diseases*, vol. 10, supl. 1. 2006.
- 7) Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et AL, for the BEHoLD AL463027 Study Group. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. *N Engl Med* 2006; 354(10):1011-1020.
- 8) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H et AL.; Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351 (15): 1521-1531.
- 9) Ministério da Saúde. Hepatites Virais: o Brasil está atento. 3ª edição. Série B: Textos Básicos de Saúde. Brasília, 2008.
- 10) Ministério da Saúde. Programa Nacional para a Prevenção e Controle das Hepatites Virais. Manual de aconselhamento em Hepatites Virais. Brasília, 50p. 2005.
- 11) Ministério da Saúde. Relatório de Situação: Minas Gerais. Sistema Nacional de Vigilância em Saúde. Brasília, p. 13-14, 2007.
- 12) Moraes, S. Zardini. 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.
- 13) Ni YH, Huang LM, Chang MH, Yen CJ, Lu CY, You SL, Kao JH, Lin YC, Chen HL, Hsu HY, Chen DS. Two decades of universal hepatitis B vaccination in taiwan: impact and implication for future strategies. *Gastroenterology* 2007; 132:1287–1293.
- 14) Perim EB. Hepatite B entre Gestantes atendidas pelo Programa do Pré-Natal da Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura de Ribeirão Preto: Prevalência de Marcadores e Cuidados Prestados aos recém-

nascidos. 61p. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. 2004.

- 15) Rodrigues VC. Hepatite B no município de Ribeirão Preto (SP): Um estudo envolvendo cirurgiões-dentistas e Auxiliares odontológicos. 85p. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. 2002.
- 16) Sander GB, Mafessoni R, Amaral KM, Krug BC, Mazzoli LE. Hepatite Viral Crônica B. In: Picon PD, Beltrame A, editores. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Ministério da Saúde, 2002: 411-30.
- 17) Silva, LK. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. *Ciências & Saúde Coletiva*, 8 (2): 501-20, 2003.
- 18) Yong Yuan, Uchenna H, Joel Hay, Sammy Saab. Evaluation of the cost-effectiveness of Entecavir versus Lamivudine in Hepatitis BeAg-Positive Chronic Hepatitis B Patients. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 14(1): 21-33, 2008.
- 19) Yun-Fan Liaw, et al. Lamivudine for Patients with Chronic Hepatitis B and Advanced Liver Disease. *N Engl Med* 351: 1521-31, 2004.

ANEXO I - RELAÇÃO DE DOCUMENTOS EXAMES PARA ABERTURA DE PROCESSO

(Utilização do Entecavir em Portadores de Hepatite Crônica Viral B)

DOCUMENTOS	
<input type="checkbox"/>	LAUDO PARA SOLICITAÇÃO/AUTORIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS EXCEPCIONAIS E ESTRATÉGICOS – LME
<input type="checkbox"/>	CÓPIA DO CPF E CARTEIRA DE IDENTIDADE
<input type="checkbox"/>	CÓPIA DO COMPROVANTE DE RESIDÊNCIA
<input type="checkbox"/>	CÓPIA DO CARTÃO NACIONAL DE SAÚDE (CNS)
<input type="checkbox"/>	PROCURAÇÃO (PARA TERCEIROS)
<input type="checkbox"/>	RECEITA MÉDICA
<input type="checkbox"/>	TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO
<input type="checkbox"/>	RELATÓRIO MÉDICO CONSTANDO: <ul style="list-style-type: none">• DATA• IDENTIFICAÇÃO DO MÉDICO E PACIENTE• NÚMERO E DATA DA NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA DE VHB NO SINAN DO MUNICÍPIO• DIAGNÓSTICO• INDICAÇÃO DE MEDICAMENTO E TEMPO DE TRATAMENTO• CARACTERÍSTICA CLÍNICA E EVOLUÇÃO DA DOENÇA• TRATAMENTOS PRÉVIOS E OUTRAS INFORMAÇÕES PERTINENTES
EXAMES	
<input type="checkbox"/>	HEMOGRAMA ESPECÍFICO PARA DETECÇÃO DE: <ul style="list-style-type: none">• HBsAg REAGENTE• HBsAg não REAGENTE• HBsAg REAGENTE E ANTI-HBc IgM REAGENTE• HBs REAGENTE E ANTI-HBc REAGENTE• HDVAg REAGENTE• ANTI-HDV IgM REAGENTE• ANTI-HDV IgM
<input type="checkbox"/>	BIÓPSIA HEPÁTICA EM PACIENTES COM HBcAg NEGATIVO, HBV-DNA >1786 UI/mL e ALT PERSISTENTEMENTE NORMAL.
DATA: ___/___/___	LOCAL: _____
_____ Assinatura do Responsável pela Conferência	

ANEXO II - Laboratórios Macrorregionais

LABORATÓRIO MACROREGIONAL	GRS	MACRORREGIÃO
TEÓFILO OTONI	CORONEL FABRICIANO GOVERNADOR VALADARES PEDRA AZUL TEÓFILO OTONI	LESTE E CENTRO LESTE E CENTRO NORDESTE E NORTE DE MINAS NORDESTE, JEQUITINHONHA E LESTE
POUSO ALEGRE	ALFENAS PASSOS VARGINHA POUSO ALEGRE	MACRO SUL MACRO SUL MACRO SUL MACRO SUL
JUIZ DE FORA	BARBACENA LEOPOLDINA MANHUMIRIM UBÁ SÃO JOÃO DEL REI JUIZ DE FORA	CENTRO SUL SUDESTE LESTE DO SUL E SUDESTE SUDESTE CENTRO SUL E MACRO SUL SUDESTE
MONTES CLAROS	UNAÍ DIAMANTINA PIRAPORA MONTES CLAROS	NOROESTE NORDESTE, JEQUITINHONHA E CENTRO NORTE NORTE
UBERABA	ITUJUBA PATOS DE MINAS UBERLÂNDIA UBERABA	TRIÂNGULO DO NORTE NOROESTE E TRIÂNGULO DO NORTE TRIÂNGULO DO NORTE TRIÂNGULO DO SUL
BELO HORIZONTE - FUNED	DIVINÓPOLIS SETE LAGOAS PONTE NOVA ITABIRA BELO HORIZONTE	OESTE E MACRO SUL CENTRO E OESTE LESTE DO SUL E LESTE CENTRO CENTRO