

SECRETARIA DE ASSISTÊNCIA À SAÚDE

PORTARIA Nº 860, DE 4 DE NOVEMBRO DE 2002

O Secretário de Assistência à Saúde, no uso de suas atribuições legais, Considerando a necessidade de estabelecer Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Hepatite Viral Crônica B, que contenha critérios de diagnóstico e tratamento, observando ética e tecnicamente a prescrição médica, racionalize a dispensação dos medicamentos preconizados para o tratamento da doença, regulamente suas indicações e seus esquemas terapêuticos e estabeleça mecanismos de acompanhamento de uso e de avaliação de resultados, garantindo assim a prescrição segura e eficaz;

Considerando a Consulta Pública a que foi submetido o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hepatite Viral Crônica B, por meio da Consulta Pública GM/MS nº 01, de 23 de julho de 2002 - Anexo VI, que promoveu sua ampla discussão e possibilitou a participação efetiva da comunidade técnico científica, sociedades médicas, profissionais de saúde e gestores do Sistema Único de Saúde na sua formulação, e

Considerando as sugestões apresentadas ao Departamento de Sistemas e Redes Assistenciais no processo de Consulta Pública acima referido, resolve:

Art. 1º - Aprovar o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - HEPATITE VIRAL CRÔNICA B - Lamivudina, Interferon-alfa, na forma do Anexo desta Portaria.

§ 1º - Este Protocolo, que contém o conceito geral da doença, os critérios de inclusão/exclusão de pacientes no tratamento, critérios de diagnóstico, esquema terapêutico preconizado e mecanismos de acompanhamento e avaliação deste tratamento, é de caráter nacional, devendo ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos estados, do Distrito Federal e dos municípios, na regulação da dispensação dos medicamentos nele previstos.

§ 2º - As Secretarias de Saúde que já tenham definido Protocolo próprio com a mesma finalidade, deverão adequá-lo de forma a observar a totalidade dos critérios técnicos estabelecidos no Protocolo aprovado pela presente Portaria;

§ 3º - É obrigatória a observância deste Protocolo para fins de dispensação dos medicamentos nele previstos;

§ 4º - É obrigatória a identificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados para o tratamento da Hepatite Viral Crônica B, o que deverá ser formalizado através da assinatura do respectivo Termo de Consentimento Informado, conforme o modelo integrante do Protocolo.

Art. 2º - Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação, revogadas as disposições em contrário.

RENILSON REHEM DE SOUZA
ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

HEPATITE VIRAL CRÔNICA B

Medicamentos: Lamivudina, Interferon-alfa

1. Introdução

A infecção crônica pelo vírus da hepatite B (HBV) afeta aproximadamente 350 milhões de pessoas, sendo a causa principal de cirrose e carcinoma hepatocelular em todo o mundo.

O HBV é um DNA vírus pertencente à família dos hepadnavírus, apresentando no seu genoma um DNA circular e parcialmente duplicado de aproximadamente 3200 pares de bases.

O vírus da hepatite B pode causar infecção aguda ou crônica. O diagnóstico de infecção crônica pelo HBV é feito quando há a persistência do marcador HBsAg por mais de 6 meses no soro, dosado por meio de testes imunológicos. O aparecimento de anti-HBs e o desaparecimento do HBsAg indica cura da infecção pelo HBV1. A infecção crônica ocorre em aproximadamente 90% das crianças infectadas ao nascimento, em 25-50% dos infectados entre 1 e 5 anos e em menos de 5% daqueles infectados durante a idade adulta. Outro marcador importante para o entendimento da infecção crônica pelo HBV é o HBeAg. O HBeAg é uma proteína nuclear que indica replicação e infectividade viral. Sua presença está geralmente associada com cargas virais elevadas no soro e doença hepática ativa2.

A hepatite B crônica geralmente se divide em duas fases ao longo da vida:

- 1ª Fase: na primeira fase existe uma replicação viral pronunciada. Nessa fase as tentativas do sistema imune em eliminar o vírus acarretam destruição dos hepatócitos com conseqüente elevação das transaminases. Em pacientes em que a doença foi adquirida no período perinatal, pode haver uma fase inicial prévia de imunotolerância, em que apesar da alta replicação viral, não há resposta imunológica, não havendo elevação de transaminases ou atividade à histologia3.

- 2ª Fase: Após a primeira, inicia-se uma segunda fase caracterizada por baixos ou indetectáveis níveis de replicação viral, com normalização das transaminases.

Na transição da primeira para a segunda fase, ocorre a negatificação do HBeAg com surgimento no soro de anti-HBe, chamada de soroconversão. Entretanto, uma pequena proporção dos pacientes que sofrem soroconversão, e portanto tornam-se HBeAg negativos, persistem com níveis de HBV DNA altos e níveis de ALT elevados. Esses pacientes são portadores de uma variante do HBV que não produz HBeAg devido a uma mutação no pre-core ou região promotora do pre-core. Nesses pacientes, em que o HBeAg não diferencia pacientes com e sem replicação significativa, são necessários testes de quantificação viral. A reação em tempo real quantitativa da cadeia de polimerase tem sido utilizada para quantificação do vírus B e tem se mostrado muito sensível, acurada e com uma ampla faixa de linearidade (podendo medir de 400 a 10 bilhões de cópias sem distorções)4-6, tendo combinado as boas características de outros testes5. Não existe consenso sobre qual ponto de corte deveria ser utilizado para definir replicação significativa. Alguns estudos tentaram correlacionar a carga viral com a atividade da infecção7-9, tendo mostrado que cargas virais abaixo de 50.000 a 100.000 cópias estão associadas com portadores assintomáticos e quantificações acima desses valores estão

associados com hepatite crônica em atividade. Essa também seria aproximadamente a carga viral a partir da qual os exames DNA HBV por hibridização ou DNA ramificado ficariam positivos¹⁰. Em estudo com 202 pacientes, obteve-se uma sensibilidade de 87,3% ao usar-se um ponte de corte de 100.000 cópias por ml e de 89,5% utilizando-se como ponte de corte 30.000 cópias por ml, enquanto a especificidade obtida foi de 100% com ambos valores¹¹.

O objetivo do tratamento é diminuir a progressão do dano hepático através da supressão da replicação viral. A negatização sustentada dos marcadores de replicação viral ativa (HBeAg e carga viral abaixo de 30.000 cópias/ml) resulta em remissão clínica, bioquímica e histológica¹². O dano hepático, levando à cirrose ocorre em pacientes com replicação ativa do vírus, porém é menor naqueles onde os níveis de HBV DNA baixos, apesar da persistência do HBsAg. Portanto, são os pacientes com replicação viral ativa os que mais necessitam ser tratados.

Resposta ao tratamento é geralmente definida como a supressão sustentada do HBeAg e HBV DNA e melhora nos parâmetros de dano hepático (normalização da ALT e diminuição da necro-inflamação na biópsia hepática) dentro de 12 meses do início do tratamento¹³. Ainda não está claramente definido se estes desfechos intermediários se traduzirão nos benefícios que realmente se esperam do tratamento, ou seja, diminuição da evolução para cirrose, insuficiência hepática terminal e carcinoma hepatocelular com aumento da qualidade e da expectativa de vida. Para pacientes cirróticos, o desaparecimento do HBeAg, tanto induzido pelo tratamento quanto espontaneamente, se associa a diminuição no risco de descompensação e melhora da sobrevida¹⁴⁻²¹. As opções farmacológicas atuais para o HBV são o interferon-alfa e a lamivudina. O interferon alfa 2b foi aprovado nos Estados Unidos em 1992 para uso em pacientes com hepatite B crônica. Seu mecanismo de ação envolve efeitos antivirais, antiproliferativos e imunomoduladores. Ambos têm eficácia similar aos ensaios clínicos. A lamivudina é o primeiro análogo dos nucleosídeos a ser aprovado para o uso em hepatite B crônica. É também o único agente dessa classe que foi estudado em ensaios clínicos de longo prazo, apresentando rápida absorção quando ingerido via oral e apresentando poucos efeitos adversos²².

O tratamento com interferon tem a vantagem de ser mais curto, embora seja realizado por via subcutânea e possuir maior número de efeitos adversos potenciais. O tratamento com lamivudina é realizado por via oral e tem menos efeitos adversos, mas seleciona cepas mutantes resistentes, ainda sendo incerta tanto a durabilidade da resposta quanto a significância clínica do aparecimento destas variantes com resistência¹.

2. Classificação CID 10

B18.1- Hepatite Viral Crônica B sem agente delta.

3. Critérios de Inclusão

Serão incluídos no Protocolo de Tratamento aqueles pacientes que se enquadrarem em todos os seguintes critérios:

idade superior a 2 anos;

HBsAg positivo no soro por mais de 6 meses;

HBeAg positivo ou HBeAg negativo com carga viral do HBV superior a 30.000 cópias/ml;

ALT superior a duas vezes o limite superior da normalidade em pelo duas determinações com intervalos superiores a trinta dias nos últimos 6 meses;

biópsia hepática com atividade necro-inflamatória moderada a intensa e/ou fibrose moderada a intensa (> A2 e/ou >F2 pela classificação de Metavir/Sociedade Brasileira de Patologia).

Observação: os pacientes em lista de espera para transplante devem ser tratados seguindo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas específico para esta situação aprovado pelo Ministério da Saúde.

4. Critérios de Exclusão

4.1. Interferon-alfa

Os pacientes com qualquer um dos seguintes critérios não deverão receber interferon alfa:

contagem de plaquetas < 70.000 ou contagem de neutrófilos < 1.500 / mm³;

cardiopatias graves;

neoplasias outras que não carcinoma hepatocelular;

diabete melito tipo 1 de difícil controle;

cirrose hepática descompensada (Child B ou C);

psicose;

depressão grave ou refratária ao tratamento;

convulsões não controladas;

imunodeficiência primária;

pacientes transplantados;

gravidez (beta-HCG positivo) ou mulheres em idade fértil sem contracepção adequada;

doenças auto-imunes;

hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes da fórmula do interferon-alfa;

tratamento prévio com interferon-alfa;

não concordância com os termos do Consentimento Informado.

4.2. Lamivudina

Os pacientes com qualquer um dos seguintes critérios não deverão receber lamivudina:

pacientes portadores do vírus HIV, nas doses preconizadas nesse Protocolo, pela indução de resistência do HIV à lamivudina. Tratamento em Centros de Referência para o tratamento da hepatite B (ver item 6.4);

hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes da fórmula da lamivudina;

mulheres férteis sem adequado controle de contracepção;

gravidez (o uso de lamivudina durante a gestação só deve ser considerado em casos em que os potenciais benefícios claramente sejam maiores que os potenciais riscos);

não concordância com os termos do Consentimento Informado.

5. Tratamento

5.1. Medicamentos

5.1.1. Interferon alfa

Uma resposta positiva, definida como negatificação dos marcadores de replicação viral (HBeAg e HBV DNA por hibridização) dentro de 12 meses do início do tratamento pode ser alcançada em 30-40% dos pacientes, enquanto que a negatificação do HBsAg ocorre em 5-10% dos pacientes²².

Uma meta-análise, publicada em 1993, revisou 15 ensaios clínicos randomizados controlados, envolvendo 837 pacientes que receberam interferon-alfa nas doses de 5-10 milhões de unidades administrado tanto diariamente quanto 3 vezes por semana por 4-6 meses. Houve negatificação do HBeAg em 33% dos casos tratados e em 12% dos controles, enquanto que a negatificação do HBsAg ocorreu em 7,8% dos tratados e em 1,8% dos controles. A análise estratificada mostrou que altos níveis de ALT, baixa carga viral, sexo feminino e maiores graus de atividade e fibrose na biópsia hepática se correlacionaram com uma melhor resposta ao tratamento²².

Estudos com seguimento de longo prazo (5-10 anos) realizados na Europa e América do Norte demonstraram que entre 95-100% dos pacientes que responderam inicialmente ao tratamento, permanecem com HBeAg negativo durante 5-10 anos e que entre 30-86% deles negativam o HBsAg²⁴⁻²⁶. Por outro lado, estudos realizados em países asiáticos mostraram uma taxa menor de respostas duradouras e raramente ocorria a negatificação do HBsAg^{27,28}.

Outro aspecto importante do tratamento com interferon diz respeito ao seu uso em pacientes com HBeAg negativo. Estudos controlados randomizados apontam uma resposta de 38-90% no grupo tratado e 0-37% nos controles. No entanto, a taxa resposta sustentada em 1 ano foi de apenas 10-47% nos tratados e 0% nos controles. Na análise de longo prazo, as taxas de resposta sustentada foram de 41% em 6 meses após o tratamento para 22% em 2-5 anos. Assim, 40-60% dos pacientes HBeAg negativos apresentam resposta ao interferon durante o tratamento, porém pelo menos a metade deles recidivam quando o tratamento é suspenso, sendo que uma resposta duradoura para um tratamento de 12 meses de interferon situa-se em torno de 15-25%²¹.

Finalmente, quanto ao impacto do tratamento com interferon na história natural da hepatite B crônica, as evidências apontam para um benefício nos pacientes tratados, tanto pela prevenção de hepatocarcinoma (em estudos de populações asiáticas) quanto pela hepatopatia avançada (em estudos europeus e norte-americanos)^{24,28}. Em todos os estudos de seguimento de longo prazo de pacientes tratados com interferon, a melhora da sobrevida se correlacionou com idade mais jovem, ausência de cirrose e resposta positiva ao tratamento (negatificação do HBeAg, HBV DNA e remissão bioquímica)²¹.

5.1.2. Lamivudina

Essa droga inibe competitivamente a transcriptase reversa viral e termina com a extensão da cadeia de DNA pró-viral. Estudos pilotos em pacientes com hepatite B crônica demonstraram que a terapia com 100mg/dia de lamivudina gerava uma redução média de 1000 vezes no HBV DNA, seguido de melhora nos níveis de aminotransferases²⁹.

Em ensaios clínicos randomizados controlados com placebo, respostas histológicas ocorreram em 52-56% dos pacientes tratados com lamivudina e em 23-25% dos controles ($P < 0,001$), negatificação do HBeAg ocorreu em 17-33% nos tratados e 11-13% no controle ($P < 0,05$) e normalização sustentada nos níveis de ALT em 41-72% dos tratados e 7-24% dos controles ($P < 0,001$). Nesses estudos a dose de lamivudina utilizada foi de 100mg/dia e a duração do tratamento foi de 52 semanas. A análise dos fatores que se correlacionaram com a negatificação do HBeAg mostrou que níveis baixos de HBV DNA e níveis elevados de ALT eram os mais importantes. De fato, pacientes com níveis de ALT baixos, o efeito da lamivudina foi mínimo³⁰⁻³². Em outra meta-análise com 4 ensaios clínicos, mostrou-se que os maiores fatores preditivos de soroconversão com o uso de lamivudina foram ALT elevada e intensidade da atividade inflamatória à histologia³³.

A lamivudina quando utilizada por um período prolongado pode gerar resistência, induzindo o surgimento de cepas mutantes YMDD as quais são capazes de replicar a despeito do tratamento. A resistência à lamivudina é proporcional ao tempo de uso da droga, sendo detectada em 17% dos pacientes após 1 ano de uso, 40% em 2 anos, 55% em 3 anos e 67% em 4 anos³⁴. Apesar disso, alguns pacientes que desenvolvem resistência à lamivudina podem apresentar soroconversão e melhora nos níveis de ALT. Contudo, em um estudo que acompanhou 32 pacientes utilizando lamivudina por períodos prolongados em que houve recidiva da replicação viral significativa, observou-se piora dos níveis de ALT em todos os pacientes após 24 meses de acompanhamento³⁵. A significância clínica da resistência à lamivudina permanece controversa e não totalmente definida. Vários estudos multicêntricos mostraram que a análise histológica após 3 anos de tratamento apresentaram melhora na necroinflamação, apesar da resistência³⁶. Entretanto, em outros estudos a redução nos níveis de ALT e a melhora do padrão histológico foram observados apenas em pacientes sem resistência à lamivudina^{37,38}. Assim, uma das grandes metas para as futuras investigações clínicas será focada para a prevenção da resistência viral, principalmente nos pacientes em uso prolongado de análogos nucleosídeos.

5.2. Esquemas de Administração

5.2.1. Interferon-alfa

A dose de interferon recomendada é de 5.000.000 UI por dia por 16 semanas consecutivas, por via subcutânea (SC).

Como alternativa terapêutica pode-se sugerir 10.000.000 UI, 3 vezes por semana. Para crianças até 12 anos a dose recomendada é de 6.000.000 UI/m², SC, 3 vezes por semana, sendo a dose máxima 10.000.000 UI, 3 vezes por semana.

5.2.2. Lamivudina

A dose recomendada para pacientes com função renal normal e sem co-infecção pelo HIV é de 100 mg/dia. A dose pediátrica é de 3 mg/kg/dia, sendo a dose máxima a de 100 mg/dia. Em pacientes com insuficiência renal, deve-se ajustar a dose conforme a tabela abaixo:

Tabela 1 - Dose de lamivudina ajustada para a função renal^{38b}

Depuração de Creatinina Endógena (DCE)	Dose Recomendada de Lamivudina
> 50 ml/min	100 mg/dia
30-49 ml/min	Primeira dose de 100 mg, após 50 mg/dia
15-29 ml/min	Primeira dose de 100 mg, após 25 mg/dia
5-14 ml/min	Primeira dose de 35 mg, após 15 mg/dia
< 5 ml/min	Primeira dose de 35 mg, após 10 mg/dia

5.3. Tempo de Tratamento e Critérios para Interrupção do Tratamento

5.3.1. Interferon-alfa

O tempo de tratamento recomendado para pacientes com hepatite B crônica ativa e HBeAg positivo é de 16 semanas. Para pacientes com HBeAg negativo e carga viral do HBV acima de 30.000 cópias/ml o tempo de tratamento recomendado é de 12 meses.

Deverão interromper o tratamento antes das 16 semanas os pacientes que forem intolerantes ao tratamento, os que desenvolverem efeitos adversos sérios. Para os pacientes com alterações na contagem de plaquetas ou neutrófilos, sugere-se alteração no tratamento de acordo com as tabelas abaixo⁴⁰:

Tabela 2 - Modificações de dose de interferon-alfa de acordo com parâmetros hematológicos (pacientes adultos)

Leucócitos	Granulócitos	Plaquetas	Dose de interferon
< 1500/mm ³	< 750/mm ³	< 50.000/mm ³	Reduzir 50%
< 1200/mm ³	< 500/mm ³	< 30.000/mm ³	Interromper

Tabela 3 - Modificações de dose de interferon-alfa de acordo com parâmetros hematológicos (pacientes pediátricos)

Leucócitos	Granulócitos	Plaquetas	Dose de interferon
< 1500/mm ³	< 1000/mm ³	< 100.000/mm ³	Reduzir 50%
< 1200/mm ³	< 750/mm ³	< 70.000/mm ³	Interromper

5.3.2. Lamivudina

O tempo de tratamento recomendado para pacientes HBeAg positivos é de 12 meses. O tratamento pode ser continuado por períodos maiores naqueles pacientes que não tiverem obtido soroconversão após um ano de tratamento, porém os possíveis benefícios dessa terapêutica devem ser contrabalançados com o risco de o paciente desenvolver mutações resistentes à lamivudina.

Para pacientes que tiverem recaída em uso de lamivudina devido ao surgimento de cepas mutantes resistentes, o uso de lamivudina pode ser mantido enquanto houver evidência de benefício (diminuição da ALT e da carga viral e melhora de variáveis clínicas).

Em pacientes com mutação pre-core em tratamento com lamivudina, ainda não está estabelecida a duração ideal do tratamento.

6. Situações Especiais

6.1. Crianças e Adolescentes

O uso de IFN mostrou-se efetivo em crianças com hepatite crônica B com mais de 2 anos de idade. Uma metanálise analisou os resultados de 6 ensaios clínicos que avaliaram diferentes esquemas de IFN (3-10 milhões de UI/m², 3 vezes por semana por 12 a 48 semanas) em 240 crianças (com idades variando de 2 a 17 anos), todas HBeAg positivas⁴¹. Análise conjunta dos grupos tratados, mostrou negatização do HBeAg ao final do período de acompanhamento em 23% versus 11% do grupo não-tratado. Os fatores preditivos de boa resposta são os mesmos dos adultos, incluindo ALT elevada, baixa viremia e sexo feminino. Contudo, outro estudo acompanhou, por um período médio de 69 meses, um grupo de 107 crianças que haviam participado de 2 ensaios clínicos comparando interferon versus placebo. Os autores observaram soroconversão espontânea HBeAg/anti-HBe também no grupo controle que não havia recebido tratamento, não havendo, ao final do estudo, diferença entre os grupos tratado e não-tratado na taxa de soroconversão⁴². Assim permanece incerto o benefício a longo prazo desta terapia em crianças.

A lamivudina em crianças e adolescentes foi avaliada em ensaio clínico randomizado duplo cego controlado por placebo⁴³. Foram randomizadas 286 crianças (2-17 anos) HBeAg positivas randomizadas na proporção 2:1 para uso de lamivudina ou placebo por 52 semanas. Entre as 191 crianças tratadas com lamivudina, 23% apresentaram perda do HBeAg e negatização do DNA-HBV, comparadas com 12 (13%) das 95 crianças do grupo placebo (P>0,04). Assim como em adultos, os níveis de transaminases pré-tratamento foram os melhores preditores de resposta. A lamivudina foi bem tolerada, porém 18% dos pacientes tratados apresentaram mutantes YMDD, embora com diminuição dos níveis de ALT e DNA. A lamivudina mostrou ter eficácia em pacientes entre 2 e 17 anos similar a dos adultos, contudo permanece a indicação de não tratar e apenas monitorizar os pacientes na fase de imunotolerância devido à baixa resposta virológica à lamivudina nesses casos. Em pacientes com HBeAg positivo e/ou carga viral com mais de 30.000 cópias/mL com

transaminases elevadas, deve-se considerar a idade do paciente, a probabilidade de resposta ao tratamento e a gravidade da doença hepática versus a probabilidade do desenvolvimento de mutações cujo significado prognóstico ainda é incerto³.

6.2. Co-infecção HBV e vírus da hepatite delta (HDV)

Pouco se sabe sobre as opções de tratamento do HDV. A lamivudina foi avaliada em estudos de fase II e mostrou-se ineficaz em inibir a replicação do HDV. Existem poucos estudos sobre o uso do interferon-alfa nessa situação. Em um ensaio clínico com 61 pacientes, não houve diferença na taxa de resposta viral sustentada entre os grupos utilizando placebo e interferon 3 a 5 milhões de UI/m² 3 vezes por semana⁴⁴. Outro estudo utilizando 9 milhões de UI por semana conseguiu maiores taxas de resposta viral, bioquímica e histológica⁴⁵. Devido às dificuldades de diagnóstico, tratamento e acompanhamento, os pacientes com HBV-HDV devem ser acompanhados e manejados em Centros de Referência.

6.3. Pacientes cirróticos ou com coagulopatias

Esses pacientes podem ser tratados sem a realização da biópsia desde que se encontrem em fase replicativa, caracterizada pela presença do HBeAg positivo ou por teste quantitativo do HBV-DNA maior que 30.000 cópias por ml.

6.4. Co-infecção HBV e HIV

Pacientes infectados tanto pelo vírus do HBV quanto do HIV devem ser manejados em Centros de Referência no tratamento de hepatites virais.

7. Monitorização

7.1. Avaliação Inicial

Os pacientes com hepatite B candidatos à inclusão nesse Protocolo de Tratamento devem ser submetidos a uma avaliação inicial. Nessa avaliação devem constar anamnese completa, exame físico e os seguintes exames complementares:

hemograma completo com contagem de plaquetas;

ALT, AST;

tempo de protrombina, bilirrubinas, albumina;

creatinina, glicemia de jejum;

biópsia hepática do último ano, salvo nos casos de cirrose com diagnóstico clínico ou coagulopatia (ver item 6.3);

HBsAg;

HBeAg e anti-HBe;

anti-HIV;

anti-HCV;

beta-HCG em mulheres em idade fértil;

aqueles pacientes com HBsAg positivo, ALT elevada e HBeAg negativo deverão realizar teste quantitativo para HBV-DNA;

pacientes em avaliação para o uso de interferon deverão realizar TSH.

7.2. Monitorização durante o tratamento com Interferon

Os pacientes deverão ser monitorizados, principalmente nas fases iniciais do tratamento. Os exames mínimos que o paciente deverá realizar durante o tratamento são:

hemograma, plaquetas, ALT a cada quinze dias no primeiro mês e após mensalmente;

TSH e glicemia de jejum a cada três meses.

7.3. Monitorização durante o tratamento com Lamivudina

Os pacientes deverão ser monitorizados, principalmente nas fases iniciais do tratamento. Os exames mínimos que o paciente deverá realizar durante o tratamento são:

ALT mensalmente.

7.4. Monitorização após o tratamento com Interferon ou Lamivudina

Após o tratamento os pacientes devem realizar os seguintes exames:

ALT, AST, HBeAg e anti-HBe no final do tratamento e semestralmente por 1 ano e após anualmente;

pacientes com prováveis cepas mutantes pre-core não precisam realizar HBeAg e anti-HBe após o tratamento, mas deverão realizar acompanhamento no final do tratamento, semestralmente por 1 ano e após anualmente com teste quantitativo para HBV-DNA.

8. Benefícios Esperados com o Tratamento

negativação do HBeAg com ou sem surgimento do anti-HBe;

negativação do HBV DNA por hibridização ou DNA ramificado ou redução da carga viral por teste quantitativo para HBV-DNA para valores abaixo de 30.000 cópias por ml;

normalização das transaminases;

diminuição da necro-inflamação na biópsia hepática;

melhora da função hepática;

redução da evolução para doença hepática terminal;

redução na probabilidade de evolução para carcinoma hepatocelular;

melhora na qualidade e expectativa de vida.

9. Consentimento Informado

É obrigatória a ciência do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados nesse Protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado, de acordo com o modelo constante deste Protocolo.

10. Referências Bibliográficas

1. Lee WM. Hepatitis B Virus Infection. N Engl J Med 1997; 337:1733-45.

2. Chan HL, Ghany MG, Lok ASF. Hepatitis B in Schiff's Diseases of the Liver. 8ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins; 1998. pg 757-792 .

3. Lok ASF. Chronic hepatitis B. N Engl J Med 2002; 346(22):1682-3.

4. Brechtbuehl K, Whalley AS, Dusheiko GM, Saunders NA. A rapid real-time quantitative polymerase chain reaction for hepatitis B virus. *J Virol Methods* 2001; 93: 105-113.
5. Weinberger KM, Wiedemann E, Böhm S, Jilg W. Sensitive and accurate quantitation of hepatitis B virus DNA using a kinetic fluorescence detection system (TaqMan PCR). *J Virol Methods* 2000; 85: 75-82.
6. Pas SD, Fries E, Man RA, Osterhaus ADME, Niesters HGM. Development of a quantitative real-time detection assay for hepatitis B virus DNA and comparison with two commercial assays. *J Clin Microbiol*; 38(8): 2897-2901.
7. Marzano A, Salizzoni M, Debernardi-Venon W et al. Prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation in cirrhotic patients treated with lamivudine and passive immunoprophylaxis. *J Hepatol* 2001; 34: 903-910.
8. Niitsuma H, Ishii M, Miura M, Kobayashi K, Toyota T. Low level hepatitis B viremia detected by polymerase reaction accompanies the absence of HBe antigenemia and hepatitis in hepatitis B virus carriers. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(1):119-123.
9. Kessler H, Preininger S, Stelzl E. Identification of different states of hepatitis B virus infection with a quantitative PCR assay. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7(2): 298-300.
10. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34(6):1225-1241.
11. Manesis EK, Papatheodoridis GV, Hadziyannis SJ. Serum HBV-DNA levels in inactive hepatitis B virus carriers. *Gastroenterology* 2002; 122(7):2092-3.
12. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seef LB, Jones EA, Waggoner JG, Bales ZB. Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med.* 1981;947:744-8.
13. Malik AH, Lee WM. Chronic Hepatitis B Virus Infection: Treatment Strategies for the Next Millennium. *Ann Intern Med.* 2000;132:723-31.
14. Yu MW, Hsu FC, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Chen CJ, Liaw YF. Prospective study of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *Am J Epidemiol* 1997; 145:1039-1047.
15. Fattovich G, Broilo L, Giustina G, Noventa F, Pontisso P, Alberti A, Realdi G, et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* 1991; 32:294-298.
16. De Jongh FE, Janssen HLA, De Man FA, Hop WCJ, Schalm SW, Van Blankenstein MV. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1992;103:1630-1635.
17. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, Hadziyannis S, Sanchez-Tapias J, Almasio P, Christensen E, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. *Hepatology* 1995; 21: 77-82.
18. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldman G, Niederau CM, Mohr L, Haussinger D. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996; 334: 1422-1427.
19. Fattovich G, Giustina G, Realdi G, Corrocher R, Schalm SW, and the European Concerted Action of Viral Hepatitis (EUROHEP). Long-term outcome of hepatitis B e antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa. *Hepatology* 1997; 26: 1338-1342.
20. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999; 29: 971-975.
21. Lau DT, Everhart J, Kleiner DE, Park Y, Vergalla J, Schmid P, Hoofnagle JH. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology* 1997; 113:1660-1667.
22. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of Hepatitis B: 2000 - Summary of a Workshop. *Gastroenterology* 2001; 120: 1828-53.
23. Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Heathcote J. Effect of alpha interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med.* 1993; 119:312-23.
24. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, Haussinger D. Long term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alpha for chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 1996; 334: 1422-1427.
25. Lau DY, Everhart J, Kleiner DE, Park Y, Vergalla J, Schmid P, Hoofnagle JH. Long term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon. *Gastroenterology* 1997; 113: 1660-67.
26. Fattovich G, Giustina G, Realdi G, Corrocher R, Schalm SW. Long term outcome of hepatitis B e antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa. *Hepatology* 1997; 26: 1338-1342.
27. Lok ASF, Chung HT, Liu VWS, Ma OCK. Long-term follow-up of chronic hepatitis B patients treated with interferon alpha. *Gastroenterology* 1993; 105: 1833-38.
28. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999; 30: 257-264.
29. Dienstag JL, Perrilo RP, Schiff ER, Bartholomew M, Vicary C, Rubin M. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med* 1995; 333: 1657-1661.
30. 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: 61-8.
31. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrilo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999; 341: 1256-63.
32. Schiff ER, Karayalcin S, Grimm I, Perrilo RP, Dienstag J, Hsu P, et al. A placebo controlled study of lamivudine and interferon alpha2b in patients with chronic hepatitis B who previously failed interferon therapy. International Lamivudine Investigator Group. *Hepatology* 1998; 28: 388 A.
33. Perrillo R, Lai CL, Liaw YF et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 36: 186-194.
34. Leung NWY, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, Wu PC, Dent JC, Edmundsen S, Liaw YF. Three year lamivudine therapy in chronic HBV (abstract). *J Hepatol* 1999; 30(suppl. 1): 44.
35. Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A et al. Course of virologic breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg-negative precore mutant HBV liver disease. *Hepatology* 2002; 36: 219-22.

36. Schiff ER, Heathcote J, Dienstag JL et al. Improvements in liver histology and cirrhosis with extended lamivudine therapy (abstract). *Hepatology* 2000; 32: 296A.
37. Lau DTY, KhoKhar F, Doo E, Ghany MG, Herion D Park Y, Kleiner DE, Schmid P, Condey LD, Gauthier J, Hoofnagle JH. Long term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. *Hepatology* 2000; 32: 838-34.
38. Hadziyannis S, Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papaioannou C. Efficacy of long term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 32: 847-851.
39. PDR - Physicians Desk Reference. Medical Economics Co., 55th edition, 2001, pp. 1377-80.
40. Interferon alfa-2b, recombinant. In: Mosby's Drug Consult 2002. [consultado em 19 de setembro de 2002]. Disponível em <http://home.mdconsult.com/das/drug/body/0/1/1546.html>.
41. Torre D, Tambini R. Interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B in children: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 131-137.
42. Bortolotti F, Jara P, Barbera C, Gregorio GV et al. Long-term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B. *Gut* 2000; 46(5): 715-718
43. Jonas MM, Kelley DA, Mizerski J et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002; 346(22): 1706-13.
44. Rosina F, Pintus C, Meschievitz C, Rizzetto M. A randomized controlled trial of a 12-month course of recombinant human interferon-alpha in chronic delta (type D) hepatitis: a multicenter Italian study. *Hepatology* 1991; 13: 1052-1056.
45. Farci P, Mandas A, Coiana A, Lai ME, Desmet V, Van Eyken P, Gibo Y, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alpha-2a. *N Engl J Med* 1994; 330:

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO
INTERFERON ALFA E LAMIVUDINA

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 dos medicamentos interferon alfa e lamivudina, preconizados para o tratamento da hepatite B crônica.

Estou ciente de que este medicamento somente pode 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 decorrentes.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado que o tratamento da hepatite crônica B com lamivudina ou interferon alfa pode trazer os seguintes benefícios:

- Melhora nos parâmetros de dano hepático;
- Aumento da taxa de sobrevivência em portadores de cirrose por vírus B;
- Diminuição da replicação viral.

Fui também claramente informado a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos adversos, riscos e advertências a respeito do uso de lamivudina e interferon alfa no tratamento da hepatite por vírus B:

- Medicamentos classificados na gestação como fator de risco C (significa que risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- São contra-indicadas em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao interferon alfa ou à lamivudina ou a qualquer dos componentes de suas fórmulas;
- Deve ser feito ajuste da dose de acordo com a função renal (lamivudina);
- Os principais efeitos adversos relatados para a lamivudina são dor de cabeça, insônia, cansaço, dores pelo corpo, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, formigamentos, neuropatia, infecções de ouvido, nariz e garganta. Também podem ocorrer tonturas, depressão, febre, calafrios, rash cutâneo (vermelhidão da pele), anorexia (diminuição de apetite), azia, elevação de amilase, neutropenia (baixa das células brancas do sangue), anemia (baixa das células vermelhas do sangue), elevação de transaminases hepáticas, dores musculares e articulares. Raramente podem ocorrer pancreatite, anemia, acidose lática (com aumento do fígado e esteatose), trombocitopenia (baixa da quantidade de plaquetas do sangue) e hiperbilirrubinemia (amarelão), perda de cabelo;
- Não é recomendado o uso de lamivudina durante a amamentação;
- Após suspensão do tratamento pode ocorrer piora do quadro clínico, com alteração dos exames laboratoriais;
- O uso inadvertido de lamivudina monoterapia na dose de 100 mg/dia em pacientes infectados pelo HIV pode resultar em rápida emergência de resistência do HIV a essa medicação;
- A segurança da lamivudina ainda não foi testada em pacientes com insuficiência hepática e pacientes transplantados, assim como em tratamentos com mais de 1 ano de duração;
- Os principais efeitos adversos relatados para o interferon alfa são dor de cabeça, dor articular, câimbras nas pernas, sudorese excessiva, fadiga, depressão, ansiedade, irritabilidade, insônia, febre, tontura, dificuldade de concentração, dor, perda de cabelo, coceiras, secura na pele, náuseas, perda de apetite, diarreia, dor abdominal, perda de peso, dor muscular, infecções virais, reações alérgicas de pele, hipotireoidismo e hipertireoidismo, neuropatia periférica (amortecimento e formigamento na ponta dos dedos das mãos, pés e face), vômitos, indigestão, diminuição das células do sangue (plaquetas, neutrófilos, hemácias), tosse, faringite, sinusite, borramento na visão, estomatite e sangramento gengival, alteração do paladar e gosto metálico na boca, boca seca. Os efeitos adversos menos frequentes incluem comportamento agressivo, aumento da atividade de doenças auto-imunes, infarto do miocárdio, pneumonia, arritmias, isquemias;
- O interferon alfa pode alterar o ciclo menstrual;
- É recomendável não administrar interferon alfa durante a amamentação.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento desde que assegurado o anonimato.

Declaro 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.

O tratamento constará de um dos seguintes medicamentos:

- interferon-alfa;
- Lamivudina.

Declaro 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: _____		
R.G. do paciente: _____		
Sexo do paciente:	Masculino () Feminino ()	Idade: _____

Endereço: _____			
Cidade: _____		CEP: _____	Telefone: () _____
Responsável legal (quando for o caso): _____			
R.G. do responsável legal: _____			
_____		Assinatura do	
paciente ou do responsável legal			

Médico Responsável: _____		CRM: _____	
Endereço do consultório: _____			
Cidade: _____		CEP: _____	Telefone: () _____
_____ Assinatura e carimbo do		_____	
médico		Data	

Observação.:

- 1 - O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento
- 2 - Este Termo ficará arquivado na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos