



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

COORDENADORIA DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA (CAF)
Grupo de Planejamento e Articulação das Ações de Assistência Farmacêutica
Centro de Ações de Assistência Farmacêutica
(11) 3066-8773
assistenciafarmaceutica@saude.sp.gov.br

COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS (CCD)
CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA "PROF. ALEXANDRE VRANJAC"
Programa Estadual de Hepatites Virais
(11) 3066-8754 / 3066-8755
dvhepa@saude.sp.gov.br

Nota Técnica Conjunta CAF/SES-SP e PEHV/CVE/CCD/SES-SP nº 03, de 22 de março de 2022.

Assunto: Recomendações referentes ao tratamento de pacientes com Hepatite B no Estado de São Paulo.

Destinatários:

- Médicos e demais profissionais da saúde envolvidos no tratamento de pacientes com Hepatite B;
- Farmacêuticos das Unidades Dispensadoras de Medicamentos (UDM) Hepatites Virais;
- Diretores e Farmacêuticos dos Núcleos de Assistência Farmacêutica (NAF);
- Diretores e Interlocutores Regionais de Hepatites Virais dos Grupos de Vigilância Epidemiológica (GVE);
- Usuários do Sistema Único de Saúde (SUS).

Considerando:

- A Portaria nº 1.537, de 12 de junho de 2020, que altera a Portaria de Consolidação nº 5, de 28 de setembro de 2017, para dispor sobre o Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais e a Portaria de Consolidação nº 6, de 28 de setembro de 2017, para incluir os medicamentos do Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais no Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica;
- A Portaria SCTIE/MS nº 43, de 07 de dezembro de 2016, que atualizou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite B e Coinfecções, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS;
- O Relatório de Recomendação nº 616, da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) e a Portaria SCTIE/MS nº 23, de 28 de maio de 2021, que tornou pública a incorporação do tenofovir alafenamida (TAF) para tratamento de adultos com infecção pelo vírus da hepatite B no SUS;
- A Nota Técnica nº 122/2022-CGAHV/.DCCI/SVS/MS, de 04 de março de 2022, que estabelece os critérios para uso de tenofovir alafenamida (TAF) e orientações provisórias acerca do tratamento da Hepatite B, no âmbito do SUS;
- O Ofício Circular nº 15/2022-CGAHV/.DCCI/SVS/MS, de 21 de março de 2022, que estabelece os critérios de uso da alfapeginterferona para tratamento da Hepatite B, no âmbito do SUS.





SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

Esclarecemos:

1. DOCUMENTOS NORTEADORES

O PCDT é o documento norteador de diretrizes clínicas, que contempla todas as possibilidades terapêuticas incorporadas no SUS. O PCDT para Hepatite B e Coinfecções foi publicado no final de 2016 e atualizado em setembro de 2017.

Em maio de 2021, a CONITEC emitiu Relatório de Recomendação com a incorporação do tenofovir alafenamida (TAF) no SUS, para tratamento de adultos com infecção pelo vírus da Hepatite B, sem cirrose ou com cirrose compensada. Com a incorporação e publicação da Portaria SCTIE/MS nº 23, há necessidade de adequação do PCDT de Hepatite B e Coinfecções para contemplar essa e outras atualizações. O processo de adequação já foi iniciado, mas, dada a complexidade dessa adequação, em todas as diretrizes desse agravo, o Ministério da Saúde estima que o documento seja publicado durante o ano de 2022.

Contudo, o processo de aquisição do medicamento TAF transcorreu durante o ano de 2021 e a primeira parcela do medicamento foi recebida em janeiro de 2022 pelo Ministério da Saúde. Assim, decidiu-se antecipar a divulgação da Nota Técnica nº 122/2022-CGAHV/.DCCI/SVS/MS, que estabelece os critérios para uso do TAF e dá outras orientações provisórias para tratamento da hepatite B até que a atualização do PCDT seja publicada.

2. MEDICAMENTOS PARA TRATAMENTO DA HEPATITE B DISPONÍVEIS NO SUS

- Alfapéginterferona 2a 180 mcg – seringa com solução injetável;
Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleos(t)ídeos (AN):
- Fumarato de tenofovir desopoxila (TDF) 300 mg – comprimido;
- Entecavir (ETV) 0,5 mg – comprimido;
- Tenofovir alafenamida (TAF) 25 mg – comprimido.

2.1. Alfapéginterferona 2a - 180 mcg:

De acordo com o PCDT vigente, é a primeira escolha para pacientes com HBsAg reagente. A dose padrão é de 180 mcg por semana, que corresponde a aplicação de 1 seringa preenchida por via subcutânea (SC) a cada semana.

Entretanto, sabe-se que o medicamento apresenta um perfil de segurança e de aceitabilidade desfavorável em determinadas condições, sendo contraindicado durante a gestação e em outras situações.

Ressalta-se que é uma opção terapêutica para pacientes que tenham disposição em aderir ao tratamento injetável, após orientações do médico prescritor e da equipe de saúde que acompanham o paciente.

Assim, considerando a evolução das tecnologias em saúde e a importância da adesão ao tratamento, os medicamentos análogos de nucleot(s)ídeos são outras opções terapêuticas disponíveis para tratamento inicial, seguindo os critérios de seleção estabelecidos a seguir nesta Nota.





SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

2.2. Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleos(t)ídeos (AN):

2.2.1. Fumarato de tenofovir desoproxila (TDF): tratamento preferencial, de primeira escolha.

- Dose padrão: 300 mg/dia, que corresponde a 1 comprimido por via oral (VO), ingerido com ou sem alimentos;
- Único AN que pode ser utilizado durante gestação e amamentação;
- Há necessidade de correção de dose para pacientes com *clearance* de creatinina (ClCr) \leq 50 mL/min (*vide* quadro 1).

2.2.2. Entecavir (ETV): tratamento alternativo, indicado quando há contraindicação para uso do TDF.

- Dose padrão: 0,5 mg/dia, que corresponde a 1 comprimido por via oral, para pacientes sem cirrose ou com cirrose compensada – Child Pugh A;
- Dose ajustada: 1 mg/dia, que corresponde a 2 comprimidos por via oral, para pacientes com cirrose descompensada – Child Pugh B ou C e com *clearance* de creatinina (ClCr) \geq 50 mL/min, ingerido preferencialmente com estômago vazio (mínimo de 2 horas antes ou 2 horas após a refeição). Há necessidade de correção de dose para pacientes com *clearance* de creatinina \leq 50 mL/min (*vide* quadro 1);
- Uso contraindicado durante gestação e amamentação;
- Quando indicada terapia alternativa ao TDF, deve-se preferir uso de ETV em relação ao TAF (quando não houve uso prévio de lamivudina) para indivíduos com IMC \geq 30, com histórico ou presença de dislipidemia (LDL e/ou triglicérides elevados) e com esteatose hepática grau \geq 2.

Quadro 1. Correção de dose de análogos nucleos(t)ídeos para pacientes com *clearance* de creatinina abaixo de 50 mL/min.

Análogo de Nucleos(t)ídeo	<i>Clearance</i> de creatinina (ClCr)		
	30 - 49 mL/min	10 -29 mL/min	< 10 mL/min
Fumarato de tenofovir desoproxila (TDF)*	300 mg a cada 48 horas	300 mg a cada 72 - 96 horas	300 mg a cada 7 dias**
Entecavir (ETV) - para pacientes sem cirrose descompensada	0,5 mg a cada 48 horas	0,5 mg a cada 72 horas	0,5 mg a cada 5 - 7 dias**
Entecavir (ETV) - para pacientes com cirrose descompensada	0,5 mg por dia ou 1 mg a cada 48 horas	1 mg a cada 72 horas	0,5 mg a cada 72 horas ou 1 mg a cada 5 - 7 dias**

Observações:

* Pacientes com ClCr < 60 mL/min possuem indicação de tratamento com análogos alternativos (ETV ou TAF). Se o TDF for utilizado por indivíduos com depuração de creatinina abaixo de 50 mL/min, seja por contraindicação ou intolerância aos demais antivirais ou por outro motivo, deve-se ajustar a dose conforme o *clearance* de creatinina.

** Nos dias de diálise, administrar dose após a terapia de substituição renal.

Adaptado de Nota Técnica nº 122/2022-CGAHV/.DCCI/SVS/MS, de 04 de março de 2022.





SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

2.2.3. Tenofovir Alafenamida (TAF): tratamento alternativo, indicado quando há **contra-indicação ao uso de TDF e de ETV e com uso prévio de lamivudina, e reservado para pacientes com maior risco de toxicidade renal ou óssea.**

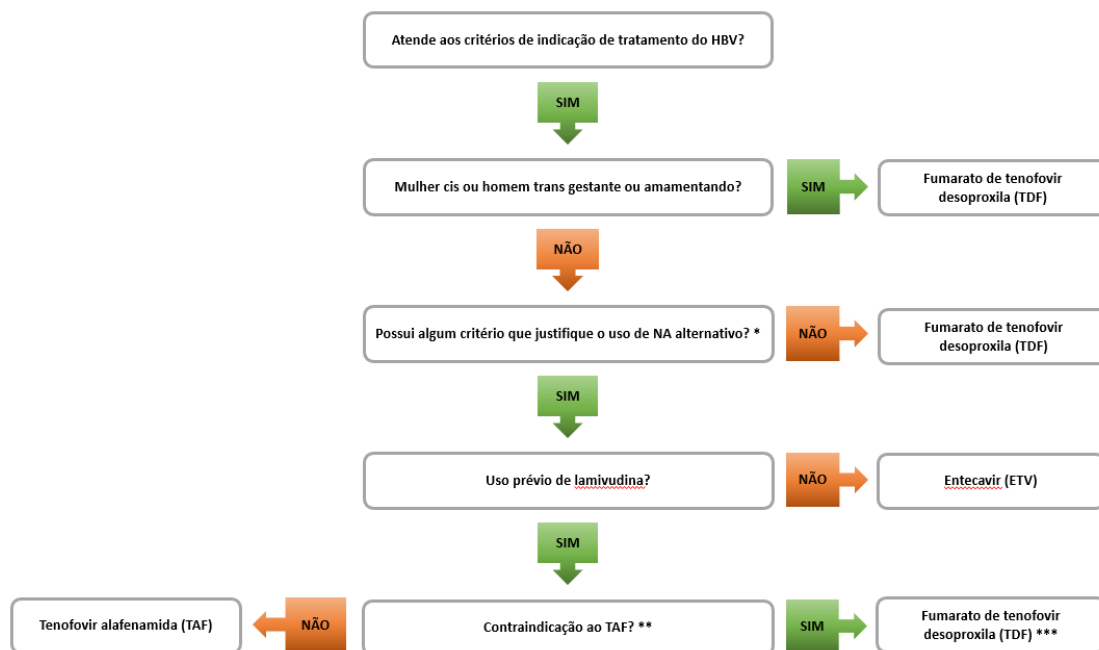
- Dose padrão: 25 mg/dia, que corresponde a 1 comprimido por via oral, ingerido com alimentos;
- Uso contra-indicado durante gestação e amamentação, em pacientes com *clearance* de creatinina < 15 mL/min que não estejam em diálise e em menores de 18 anos;
- Não há dados de segurança para uso do TAF por um período > 5 anos.

3. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA HEPATITE B COM INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA DE ANÁLOGOS DE NUCLEOS(T)ÍDEOS (AN):

O TDF é o tratamento preferencial e de primeira escolha para Hepatite B. Devem ser utilizados AN alternativos, o ETV e o TAF, quando há contra-indicação ao TDF.

A escolha de AN alternativo ao TDF está baseada na presença de cirrose e/ou de alteração renal e/ou de alteração óssea. Nestas condições, a escolha de uma das opções terapêuticas – ETV e TAF, está baseada no uso prévio do medicamento lamivudina, conforme Figura 1 e Quadro 2.

Figura 1. Fluxograma para seleção de AN para o tratamento em pessoas com infecção pelo HBV, em indivíduos maiores de 18 anos de idade.



*Consultar Quadro 2.

**Contra-indicações ao TAF incluem: cirrose descompensada, *clearance* de creatinina < 15 mL/min em indivíduos que não dialisam; uso de carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, rifampicina, rifapentina, rifabutin, Erva de São João (*Hypericum perforatum*), tipranavir, itraconazol oral ou cetoconazol oral.

***A dose de TDF deve ser ajustada em pacientes com CICr < 50 mL/min.

Adaptado de Nota Técnica nº 122/2022-CGAHV/.DCCI/SVS/MS, de 04 de março de 2022.





SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

Quadro 2. Indicações de tratamento alternativo para Hepatite B em adultos com análogos nucleos(t)ídeos.

Indicações para tratamento alternativo (quando há contraindicação ao uso de tenofovir)		Opções terapêuticas ¹	
Presença de cirrose:	Child A sem uso prévio de lamivudina	Entecavir (ETV)	–
	Child A com uso prévio de lamivudina	Tenofovir alafenamida (TAF)	–
	Child B ou C	Entecavir (ETV)	–
Presença de pelo menos 1 condição, indicando alteração renal: - Clearance de creatinina (ClCr) < 60 mL/min; - Microalbuminúria ou proteinúria persistente ² ; - Fosfato sérico < 2,5 mg/dL; - Redução da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) ≥ 25%, após início do tratamento; - Uso de terapia imunossupressora ou quimioterapia nefrotóxica atual ³ .	sem uso prévio de lamivudina	Entecavir (ETV)	Ajustar dose para pacientes com ClCr < 50 mL/min.
	com uso prévio de lamivudina	Tenofovir alafenamida (TAF)	Não necessita de ajuste para pacientes com ClCr < 50 mL/min. Não possui dados de segurança em indivíduos com ClCr < 15 mL/min que não estejam em diálise.
Presença de pelo menos 1 condição, indicando alteração óssea: - Osteoporose; - História de fratura patológica; - Uso crônico (≥ 3 meses) de corticosteroides ou de outros medicamentos sistêmicos que piorem a densidade mineral óssea ⁴ ; - Escore de FRAX para fraturas osteoporóticas maiores ≥ 10% ⁵ .	sem uso prévio de lamivudina	Entecavir (ETV)	–
	com uso prévio de lamivudina	Tenofovir alafenamida (TAF)	Contraindicado uso concomitantemente com fenobarbital ou fenitoína.

Observações:

- 1- ETV não está indicado para pacientes que fizeram uso prévio de lamivudina. A dose padrão do ETV é de 0,5 mg/dia para pacientes sem cirrose descompensada e de 1 mg/dia para pacientes com cirrose descompensada. A dose padrão do TAF é de 25 mg/dia.
 - 2- Microalbuminúria (relação albumina/creatinina ≥30 mg/g na urina em amostra isolada) ou proteinúria (relação proteína/creatinina ≥0,2 ou 0,3 g/g na urina em amostra isolada) são consideradas persistentes se presentes em ≥2 ocasiões separadas por ≥2-3 semanas. Para rastreamento, pode ser utilizada fita reagente e, se resultado ≥1+, confirmar com relação albumina/creatinina ou proteína/creatinina urinárias em amostra isolada.
 - 3- Inibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimo), micofenolato, platinas, gemcitabina, mitomicina C, ifosfamida, pentostatina, antiangiogênicos (anti-VEGF), metotrexato, anti-TNF alfa, sirolimo, antagonistas receptores IL-1, sais de ouro, carmustina, receptor quimérico de antígeno, inibidores de ponto de controle imune, IL-2 em altas doses.
 - 4- Heparina não fracionada, barbitúricos, fenobarbital, fenitoína, inibidores da aromatase (anastrozol, exemestano, letrozol), dose supressiva de hormônio tireoidiano (~2,6 mcg/kg/dia de T4), inibidores da calcineurina (ciclosporina, tacrolimo), micofenolato, medroxiprogesterona de depósito, agonistas GnRH (gosserelelina, leuprorrelina, triptorelina, histrelelina), pioglitazona, rosiglitazona.
 - 5- Instrumento de Avaliação de Risco de Fratura (FRAX), disponível em: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=5>, marcar "Sim" no campo 10 (Osteoporose secundária), independente do uso de TDF, para realizar simulação.
- Adaptado de Nota Técnica nº 122/2022-CGAHV/.DCCI/SVS/MS, de 04 de março de 2022.





SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

4. DOCUMENTOS NECESSÁRIOS PARA SOLICITAÇÃO:

Os documentos, que serão exigidos para o recebimento de solicitações nas Unidades Dispensadoras de Medicamentos (UDM) – Hepatites Virais, estão disponíveis no Guia de Orientação sobre Medicamentos da SES/SP:

- Acesse o portal da SES/SP: "www.saude.sp.gov.br";
- Clique no *link*: "[Medicamentos](#)";
- Clique no *link*: "[Medicamentos do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica](#)";
- Clique no *link*: "[Relação Estadual de Medicamentos do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica](#)";
- Clique no *link* do medicamento prescrito.

Esta Nota Técnica entra em vigor na data da sua publicação.

O conteúdo desta nota técnica está disponível no Portal da SES/SP. Para acessá-lo:

- Acesse o portal da SES/SP: "www.saude.sp.gov.br";
- Clique no *link*: "[Medicamentos](#)";
- Clique no *link*: "[Notas Técnicas da Assistência Farmacêutica](#)".

Eliza Huang Ng

Diretor Técnico de Saúde II
CAAF/GPAAAF/CAF

Sirlene Caminada

Diretor Técnico de Saúde II
Divisão de Hepatites/CVE/CCD

Karina de Oliveira Fatel Martins

Diretor Técnico de Saúde III
GPAAAF/CAF

Tatiana Lang D'Agostini

Diretor Técnico de Saúde III
CVE/CCD

Alexandra Mariano Fidêncio

Coordenador de Saúde
GC/CAF

Regiane Aparecida Cardoso de Paula

Coordenador de Saúde
GC/CCD

