



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis
Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/AIDS e das Hepatites Virais

NOTA TÉCNICA Nº 122/2022-CGAHV/.DCCI/SVS/MS

1. **ASSUNTO**

1.1. Critérios para o uso de tenofovir alafenamida (TAF) e orientações provisórias acerca do tratamento da hepatite B, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. **CONTEXTO**

2.1. Em maio de 2021 a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) emitiu o Relatório de Recomendação nº 616 (1), que compreende a avaliação de incorporação do tenofovir alafenamida (TAF) no rol de medicamentos do Sistema Único de Saúde (SUS), cuja recomendação mostrou-se favorável à incorporação da tecnologia. A Portaria SCTIE/MS nº 23, de 28 de maio de 2021 tornou pública a decisão da incorporação de TAF ao elenco do SUS.

2.2. A partir da publicação da Portaria supracitada, foi iniciado o processo para adequação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Hepatite B e Coinfecções, no intuito de contemplar essa e outras atualizações. Em virtude da complexidade do PCDT, que dispõe sobre várias abordagens de prevenção, profilaxias e tratamento, que extrapolam a atualização para indicação de TAF, a expectativa é que o documento seja publicado durante o ano de 2022.

2.3. Paralelamente, foi conduzido o processo de aquisição de TAF com a finalidade de disponibilizar a nova tecnologia para a rede com a maior celeridade possível. O Ministério da Saúde (MS) recebeu a primeira parcela do medicamento em janeiro de 2022. Em face disso, decidiu-se antecipar a publicação dos critérios de uso dos medicamentos preconizados para o tratamento da hepatite B, incluindo o TAF, por meio desta Nota Técnica, que orienta em caráter provisório, acerca dos critérios de prescrição, dispensação e logística, até que a publicação do novo PCDT de Hepatite B aconteça.

3. **FÁRMACOS, CRITÉRIOS E ORIENTAÇÕES**

3.1. **Fármacos para o tratamento da Hepatite B**

- Alfapeginterferona 2a 180 mcg - seringa com solução injetável;
- Entecavir (ETV): comprimidos de 0,5 mg;
- Fumarato de tenofovir desoproxila (TDF): comprimidos de 300 mg;
- Tenofovir alafenamida (TAF): comprimidos de 25 mg;

3.2. **CrITÉrios para seleção de medicamentos para o tratamento da hepatite B**

Atualmente, existem duas opções para o tratamento da hepatite B no SUS: inibidores da transcriptase reversa análogos nucleos(t)ídeos (AN) e alfapeginterferona. As maiores vantagens de se utilizar um AN de alta potência e barreira genética (TDF, ETV ou TAF) são a elevada eficácia antiviral a longo-prazo, associada ao perfil de segurança, à tolerabilidade favoráveis e ao risco mínimo de desenvolvimento de resistência antiviral (2). Os AN apresentam grande eficácia em relação às respostas: virológica (supressão viral), bioquímica (normalização de ALT), sorológica (perda de HBeAg e soroconversão para anti-HBe, para aqueles inicialmente HBeAg reagentes) e histológica.

Entretanto, o desfecho ideal (perda do HBsAg) é alcançado apenas numa minoria dos indivíduos - 13% e 1% após 8 anos de tratamento em pacientes inicialmente HBeAg reagente e não reagente, respectivamente (3). Portanto, o tratamento com AN costuma ser longo, muitas vezes com duração indefinida; sendo necessário, portanto, acolher o paciente adequadamente e estabelecer uma relação de confiança entre ele e toda equipe multidisciplinar. Dessa forma, facilita-se a compreensão do indivíduo sobre o agravo, que é um aspecto importante para a garantia da adesão ao tratamento, assim como da manutenção do vínculo do paciente ao serviço de saúde.

Os AN agem inibindo a transcrição reversa do RNA pré-genômico para HBV-DNA e podem ser utilizados de forma segura na maioria dos indivíduos que vivem com o HBV, constituindo a única opção terapêutica em diversas situações tais como: cirrose descompensada, transplante, manifestações extra-hepáticas, hepatite B aguda grave, prevenção da reativação do HBV e da transmissão por indivíduos com viremias elevadas e que não preenchem os critérios habituais para início de tratamento (4)(5).

A lamivudina deixou de ser uma opção terapêutica de escolha para hepatite B no SUS, por apresentar baixa barreira genética, que está associada ao risco de desenvolvimento de resistência de aproximadamente 24% dos pacientes em 1 ano e em até 70% após 5 anos de uso (6)(7). Além disso, a resistência à lamivudina aumenta a possibilidade de resistência ao entecavir, chegando a até 50% em 5 anos (contra 1% naqueles sem resistência prévia à lamivudina) (8). A resistência antiviral está relacionada à reativação viral e à exacerbação da hepatopatia, que pode ser grave e até fatal, especialmente em pacientes com fibrose avançada ou cirrose.

3.2.1. **Análogos nucleos(t)ídeos (AN)**

Fumarato de tenofovir desoproxila (TDF): constitui o **tratamento preferencial, de primeira escolha**, para hepatite B, devido sua maior potência antiviral e barreira genética, bem como a segurança estabelecida a longo prazo e para uso durante a gestação. A dose padrão é de 1 comprimido de 300 mg ao dia, que pode ser ingerido com ou sem alimentos. Os riscos de nefrotoxicidade e de hipofosfatemia com uso prolongado do TDF são baixos (2,2% e 1,7%, respectivamente) (3). Até o momento, não há casos confirmados de resistência antiviral do HBV ao tenofovir (9). Os pacientes com depuração de creatinina <50 mL/min que mantiverem o uso de TDF, seja por contraindicação, resistência ou intolerância aos demais antivirais, devem ter sua dose corrigida, conforme o *clearance* (depuração) de creatinina. Não se recomenda o uso concomitante de TDF com atazanavir na ausência de *booster* com ritonavir.

Entecavir (ETV): é um antiviral **alternativo** para tratamento da hepatite B, indicado para situações em que se deve evitar o TDF. A dose padrão do ETV é de 1 comprimido de 0,5 mg ao dia para pacientes sem cirrose ou com cirrose child-A, que deve ser preferencialmente tomada com estômago vazio (mínimo de duas horas após a refeição e duas horas antes da próxima refeição). O ETV caracteriza-se como **primeira escolha de tratamento para pacientes com cirrose descompensada (Child B ou C)**, sendo que a dose recomendada para esta situação é de 1 mg/dia (2 comprimidos/dia), se *clearance* de creatinina ≥50 mL/min. Também é a primeira escolha quando o paciente estiver em tratamento de imunossupressão ou quimioterapia.

O entecavir é um análogo da guanosina e seu uso está contraindicado durante a gestação (categoria C) ou amamentação (10). É preciso ajuste de dose em caso de disfunção renal com depuração de creatinina <50 mL/min. A resistência à lamivudina pode comprometer a eficácia do tratamento com entecavir (11). Desse modo, não se recomenda a utilização de ETV em indivíduos que fizeram uso prévio de lamivudina.

O entecavir é uma alternativa para pacientes com contraindicação a ambas as formulações de tenofovir em indivíduos coinfectados HIV/HBV que estejam em supressão mantida (≥6 meses) do HIV (12). Entretanto, devido ao uso prévio, praticamente universal, de lamivudina em pessoas vivendo com HIV (PVHIV), **o uso de ETV deve ser evitado em caso de coinfeção HBV/HIV.**

Tenofovir alafenamida (TAF): é um pró-fármaco do tenofovir (análogo da adenosina). A dose diária recomendada é de 1 comprimido de 25 mg e deve ser tomada com alimentos. Representa um tratamento alternativo para hepatite B, **para pessoas com contraindicação ao uso de TDF e ETV e que tenham feito uso prévio de lamivudina**, reservado para pacientes com maior risco de toxicidade renal ou óssea. O TAF não possui dados de segurança e NÃO está recomendado para uso durante a gestação ou amamentação, em cirróticos descompensados (Child B ou C), em pacientes com *clearance* de creatinina <15 mL/min que não estejam em hemodiálise e em menores de 18 anos (13). Ainda não há dados de segurança com o uso por longo período (>5 anos) com o TAF.

No plasma, o TAF demonstra-se mais estável do que o TDF, apresentando distribuição mais eficiente do seu metabólito ativo para os hepatócitos. Por esta razão, a dose diária de TAF é de 25 mg/dia, enquanto a de TDF é de 300 mg/dia, ou seja, o uso de TAF acarreta em menor exposição sistêmica. Além disso, a troca (*switch*), após estabelecida a disfunção renal e/ou óssea, pode ser benéfica para o paciente (14,15). Por outro lado, em estudos com pacientes sob tratamento de hepatite B crônica (16–18), sob tratamento de HIV (19,20) ou em uso de PrEP para HIV (21), o TAF apresentou associação com aumento de peso, piora do perfil lipídico e glicêmico, fatores relacionados com evolução da hepatopatia

Quando indicada terapia alternativa, deve-se preferir o ETV (em relação ao TAF) para pacientes com obesidade (IMC ≥30), com histórico ou presença de dislipidemia (LDL e/ou triglicérides elevados) e naqueles com esteatose hepática, grau ≥2; desde que não tenham realizado uso prévio de lamivudina.

A coadministração do TAF com indutores da glicoproteína P reduz as concentrações plasmáticas do antiviral, sendo contraindicada a coadministração com anticonvulsivantes (carbamazepina, oxcarbamazepina, fenitoína, fenobarbital e primidona), rifamicinas (rifampicina, rifapentina, rifabutina), erva de São João (*Hypericum perforatum*) ou tipranavir (13,22). Por outro lado, inibidores da glicoproteína P podem elevar as concentrações plasmáticas do antiviral, NÃO sendo recomendado o uso concomitante com alguns antifúngicos sistêmicos (itraconazol, cetoconazol) (13).

Os antivirais alternativos, ETV ou TAF, ficam reservados para situações em que o paciente apresenta contraindicações ao uso de TDF e ETV e que fez uso prévio de lamivudina, conforme o Quadro 1.

Quadro 1: Indicações de tratamento alternativo para HBV em adultos com análogos nucleos(t)ídeos.

Indicações para tratamento alternativo (quando há contra-indicação ao uso de TDF)	Opções terapêuticas ¹
Cirrose	Child A <u>sem</u> uso prévio de lamivudina: ETV Child A <u>com</u> uso prévio de lamivudina: TAF Child B ou C: ETV
Alteração renal (pelo menos 1): <ul style="list-style-type: none"> • Clearance de creatinina (ClCr) <60 mL/min • Microalbuminúria ou proteinúria persistente² • 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 atual³ 	ETV – ajustar dose para ClCr <50 mL/min OU TAF – se houve uso prévio de lamivudina. 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.
Alteração óssea (pelo menos 1): <ul style="list-style-type: none"> • Osteoporose • História de fratura patológica • Uso crônico (≥3 meses) de corticosteroides ou outros medicamentos sistêmicos que piorem a densidade mineral óssea⁴ • Escore de FRAX para fraturas osteoporóticas maiores ≥10%⁵ 	ETV OU TAF – se houve uso prévio de lamivudina. Contra-indicado uso concomitantemente com fenobarbital ou fenitoína

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 tireoideano (~2,6 mcg/kg/dia de T4), inibidores da calcineurina (ciclosporina, tacrolimo), micofenolato, medroxiprogesterona de depósito, agonistas GnRH (goserrelina, leuprorrelina, triptorrelina, histrelina), 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.

Quadro 2: Posologia para análogos nucleos(t)ídeos em adultos para tratamento do HBV.

Medicamento	Dose diária padrão para adultos	Observação
Fumarato de tenofovir desoproxila (TDF)	300 mg (1 cp) - 1x/dia	Único antiviral para tratamento de hepatite B que pode ser utilizado durante a gestação ou amamentação.
Entecavir (ETV)	0,5 mg (1 cp) ou 1 mg (2 cp) - 1x/dia	Sem cirrose ou com cirrose child A (0,5 mg/dia) Com cirrose Child B ou C (1mg/dia) Não está recomendado para uso durante a gestação ou amamentação.
Tenofovir alafenamida (TAF)	25mg (1cp) - 1x/dia	Não está recomendado para uso durante a gestação ou amamentação, em cirróticos descompensados (Child B ou C), em pacientes com clearance de creatinina <15 mL/min que não estejam em hemodiálise e em menores de 18 anos.

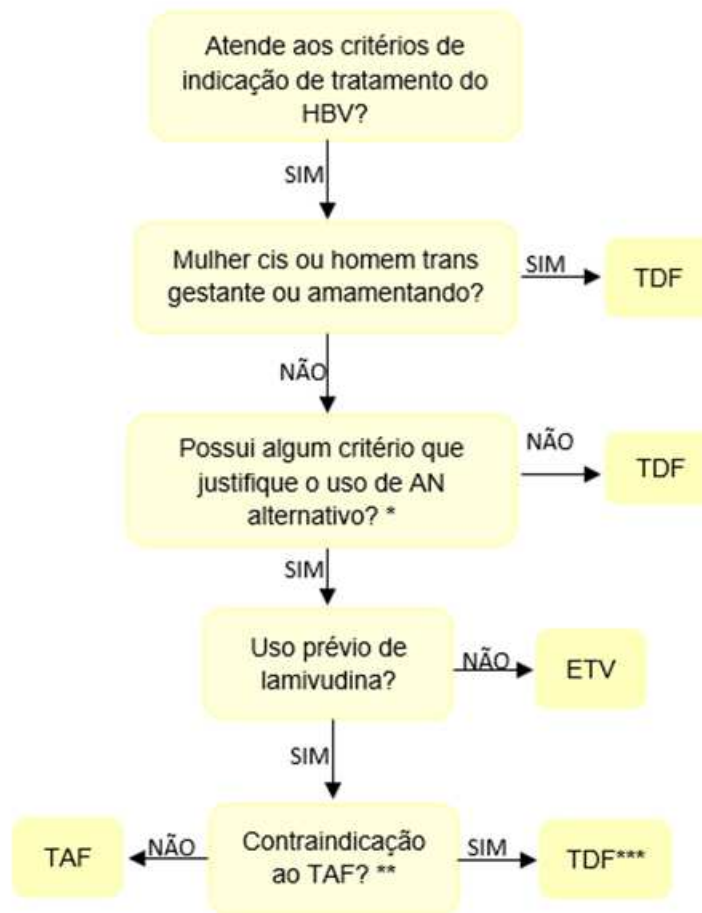
Quadro 3: Correção de dose de análogos nucleos(t)ídeos para pacientes com clearance de creatinina abaixo de 50 mL/min.

Análogo	CLEARANCE DE CREATININA (ClCr)		
	30 - 49 mL/min	10 - 29 mL/min	< 10 mL/min
TDF*	300 mg a cada 48 horas	300 mg a cada 72-96 horas	300 mg a cada 7 dias**
ETV - 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**
ETV - com cirrose descompensada	0,5 mg/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**

* 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 contra-indicação ou intolerância aos demais antivirais ou por outro motivo, deve-se ajustar a dose conforme o clearance de creatinina.

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

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 1: Indicações de tratamento alternativo para HBV em adultos com análogos nucleos(t)ídeos.

**Contraindicações ao TAF incluem: cirrose descompensada, *clearance* de creatinina <15 mL/min em indivíduos que não dialisam; uso de carbamazepina, oxcarbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, rifampicina, rifapentina, rifabutina, 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.

3.2.2. Alfapeginterferona

Os interferons são citocinas que apresentam propriedades antivirais, antiproliferativas e imunomoduladoras, e seu uso no tratamento da hepatite B objetiva um controle imunológico duradouro do vírus. Possui como vantagens, em relação aos análogos, a possibilidade de terapia com duração limitada (48 semanas) e a ausência de risco de desenvolvimento de resistência antiviral. Entretanto, a alfapeginterferona (α pegINF) apresenta um perfil de segurança desfavorável (alta toxicidade), tornando um grande número de pacientes inelegíveis ou relutantes em utilizá-la, além da alta variabilidade de resposta e via de administração subcutânea.

Os eventos adversos mais frequentes com α pegINF são: síndrome gripal, febre, fadiga, mialgia, cefaleia, anorexia, emagrecimento, diarreia, tontura, exantema, depressão, alopecia e reações locais no sítio de aplicação. Além disso, está associada à mielossupressão geralmente leve, com neutropenia e plaquetopenia, mas que pode resultar em infecções ou em sangramento clinicamente significativo. Durante o tratamento, pode haver exacerbação ou surgimento de sintomas/sinais clínicos de doenças auto-imunes, previamente controladas ou silentes.

As contraindicações **absolutas** ao uso de α pegINF incluem:

- Gestação;
- Hepatite aguda;
- Hepatite auto-imune;
- Insuficiência hepática grave;
- Cirrose descompensada;
- Reações de hipersensibilidade (urticária, angioedema, broncoconstrição e anafilaxia) à alfapeginterferona ou a outro componente do fármaco.

Mulheres cis ou homens trans em idade reprodutiva precisam utilizar método contraceptivo eficaz durante o uso de α pegINF e, caso engravidem, devem substituir a terapia para TDF.

Além disso, pela disponibilidade de antivirais mais seguros, também está **contraindicado** o uso da α pegINF para o tratamento de infecção pelo HBV **sem** coinfeção pelo HDV* nas seguintes situações:

- Hepatite B crônica HBeAg não reagente;
- Cirrose compensada com evidência de hipertensão portal;
- Outra doença auto-imune não controlada;
- Disfunção tireoidiana não controlada;
- Diabetes mellitus com histórico de crise hiperglicêmica aguda ou com alto risco para (cetoacidose diabética ou síndrome hiperosmolar osmótica);
- Cardiopatia e/ou pneumopatia grave;
- Consumo atual de álcool e/ou drogas;
- Distúrbios psiquiátricos não controlados ou histórico de psicose ou ideação suicida;
- Neoplasia recente;
- Antecedente de transplante;
- Manifestações extra-hepáticas do HBV;
- Distúrbios hematológicos antes de iniciar o tratamento: anemia (com hemoglobina <11 g/dL em homens ou <10 g/dL em mulheres), neutropenia (<1.500 neutrófilos/mL), plaquetopenia (<100.000 plaquetas/mL).

*Correspondem a contraindicações **relativas** ao uso do α pegINF e, em caso de coinfeção com o HDV, deve-se avaliar o risco/benefício do uso da α pepeginterferona, pois não há outras opções de tratamento antiviral para o HDV disponíveis atualmente.

Para o tratamento de indivíduos sem coinfeção pelo HDV, a α pegINF pode ser utilizada apenas em pacientes HBeAg reagente, sem contraindicações absolutas ou relativas e que estejam dispostos a utilizá-la após orientações pelo profissional de saúde.

A resposta a α pepeginterferona é menor em indivíduos com alta carga viral ($> 2 \times 10^7$ UI/mL) e/ou com valores baixos de ALT ($< 2x$ LSN), não sendo recomendada nessas situações. Outros preditores de menor resposta incluem idade acima de 40 anos, sexo masculino e cirrose (23).

Atualmente, a α pepeginterferona 2a está disponível para o tratamento da hepatite B no SUS. Sua utilização, em adultos, é em aplicações semanais de 180 mcg, via subcutânea (SC), por um período máximo de 48 semanas em indivíduos sem coinfeção pelo HDV. A exacerbação de doença auto-imune e/ou comorbidade, ou a intolerância medicamentosa a α pepeginterferona durante o tratamento devem ser avaliadas em relação à gravidade, à reserva funcional do indivíduo e à necessidade de substituição do fármaco por um análogo nucleos(t)ídeo.

As orientações para o uso da α pepeginterferona 2a em pacientes com coinfeção pelo HDV seguem as disposições do PCDT de hepatite B e Coinfeções vigente.

4. DISPOSIÇÕES FINAIS

4.1. Informa-se que **não** haverá código de procedimento vinculado ao tenofovir alafenamida na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS, uma vez que o medicamento em questão, na oportunidade de sua incorporação, foi inserido no rol do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (CESAF), que diferentemente do Componente Especializado (CEAF), não necessita obrigatoriamente da existência do código de procedimento.

4.2. Para viabilizar a prescrição do medicamento e registro da solicitação no Siclom-Hepatites, informa-se que o "formulário de solicitação de medicamentos para o tratamento da hepatite B" foi atualizado e pode ser encontrado no Anexo I e também no endereço: <https://siclomhepatites.aids.gov.br/index.php>.

4.3. O Siclom-Hepatites será provisoriamente parametrizado conforme os critérios de elegibilidade estabelecidos por esta Nota Técnica. A atualização do Sistema será finalizada até o dia 04/03/2022 e **à medida que os estoques estejam disponíveis nas farmácias** o registro de solicitação e a dispensação de TAF poderão ser realizados.

4.4. A partir da data de assinatura desta Nota Técnica, os médicos poderão realizar a prescrição de TAF, seguindo os critérios estabelecidos.

4.5. O Ministério da Saúde realizará o monitoramento contínuo quanto ao cumprimento dos critérios estabelecidos para indicação de TAF nas solicitações, sobretudo em relação ao uso prévio de lamivudina, cujo registro existe nas bases de dados do SUS, de maneira a avaliar se o consumo está consoante com as diretrizes.

4.6. Uma vez que todas as Unidade Federativas (UF) reportaram ao Ministério da Saúde (MS) a opção pelo uso do Siclom-HV para o gerenciamento logístico e registro de dispensação dos medicamentos destinados ao tratamento das hepatites virais, forma-se que este será o único sistema pelo qual será possível realizar a dispensação de TAF. Deste modo, as UF que ainda não finalizaram o processo de mudança CEAF-CESAF, deverão dar seguimento à migração para viabilizar o acesso em seu território.

4.7. Nos casos de eventuais dúvidas e esclarecimentos, esta CGAHV/DCCI/SVS/MS permanece à disposição por meio do e-mail: tratamento.hepatites@aids.gov.br.

REFERÊNCIAS:

1. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Relatório de recomendação: Tenofovir alafenamida para tratamento de adultos com infecção pelo vírus da hepatite B, sem cirrose ou com cirrose compensada. 2021;1-67.
2. Lok ASF, McMahon BJ, Brown RS, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2016 Jan 1;63(1):284-306.
3. Long term treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B infection is safe and well tolerated and associated with durable virologic response with no detectable resistance 8 year results from two phase 3 trials | *Cochrane Library* [Internet]. [cited 2021 Dec 10]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01073708/full#>
4. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance A HE STUDY OF LIVER D I S E AS E S T M E R I C A N A S S O C I A T I O N F O R. *Pract Guid J Hepatol*. 2018;67(4):1560-99.
5. Singal AK, Fontana RJ. Meta-analysis: Oral anti-viral agents in adults with decompensated Hepatitis B virus cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Mar;35(6):674-89.
6. Coffin CS, Fung SK, Alvarez F, Cooper CL, Doucette KE, Fournier C, et al. Management of Hepatitis B Virus Infection: 2018 Guidelines from the Canadian Association for the Study of Liver Disease and Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada. *Can Liver J* [Internet]. 2018 Dec [cited 2021 Dec 8];1(4):156-217. Available from: <https://canlivj.utpjournals.press/doi/pdf/10.3138/canlivj>
7. Lai CL, Dienstag J, Schiff E, Leung NWY, Atkins M, Hunt C, et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2003 Mar 15 [cited 2021 Dec 10];36(6):687-96. Available from: <http://hdl.handle.net/10722/42155>
8. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years-of therapy. *Hepatology*. 2009 May;49(5):1503-14.
9. Liu Y, Corsa AC, Buti M, Cathcart AL, Flaherty JF, Miller MD, et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate in HBeAg+ and HBeAg- patients with chronic hepatitis B after 8 years of treatment. *J Viral Hepat*. 2017;24(1):68-74.
10. BMS. Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.
11. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw Y, Cianciara J, et al. Entecavir for Treatment of Lamivudine-Refractory, HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. *YGAST*. 2006;130:2039-49.
12. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents-A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) How to Cite the Adult and Adolescent Guidelines: Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and. [cited 2021 Dec 10]; Available from: <http://hivinfo.nih.gov>
13. Profissional de Saúde Página B. Vemlidy® (tenofovir alafenamida) Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda.
14. Kaneko S, Kurosaki M, Tamaki N, Itakura J, Hayashi T, Kirino S, et al. Tenofovir alafenamide for hepatitis B virus infection including switching therapy from tenofovir disoproxil fumarate. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(11):2004-10.
15. Fong TL, Lee BT, Tien A, Chang M, Lim C, Ahn A, et al. Improvement of bone mineral density and markers of proximal renal tubular function in chronic hepatitis B patients switched from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide. *J Viral Hepat*. 2019;26(5):561-7.
16. Henry L Y Chan SF, Tak Yin Owen Tsang RM, G Mani Subramanian JGM. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016 [cited 2021 Dec 10];1:185-95. Available from: www.thelancet.com/gastrohep
17. Maria Buti EG, Harry L A Janssen SKA, John G McHutchison CQP. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016 [cited 2021 Dec 10];1:196-206. Available from: www.thelancet.com/gastrohep
18. Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, Lim YS, Fung S, Marcellin P, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. *J Hepatol* [Internet]. 2018;68(4):672-81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.039>
19. W.D.F. Venter MM, N. Chandiwana SN. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV [Internet]. 2019 [cited 2021 Dec 10]. p. 803-15. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1902824?articleTools=true>
20. Cid-Silva P, Fernández-Bargiela N, Margusino-Framiñán L, Balboa-Barreiro V, Mena-De-Cea Á, López-Calvo S, et al. Treatment with tenofovir alafenamide fumarate worsens the lipid profile of HIV-infected patients versus treatment with tenofovir disoproxil fumarate, each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019 Apr 1;124(4):479-90.
21. LONGER-TERM SAFETY OF F/TAF AND F/TDF FOR HIV PrEP: DISCOVER TRIAL WEEK-96 RESULTS [Internet]. [cited 2021 Dec 10]. Available from: <https://www.croiconference.org/abstract/longer-term-safety-of-f-taf-and-f-tdf-for-hiv-prep-discover-trial-week-96-results/>
22. Liverpool HEP Interactions [Internet]. [cited 2021 Dec 10]. Available from: <https://www.hep-druginteractions.org/checker>
23. Coffin CS, Fung SK, Alvarez F, Cooper CL, Doucette KE, Fournier C, et al. Management of Hepatitis B Virus Infection: 2018 Guidelines from the Canadian Association for the Study of Liver Disease and Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada. *Can Liver J* [Internet]. 2018 Dec [cited 2021 Dec 8];1(4):156-217. Available from: <https://canlivj.utpjournals.press/doi/pdf/10.3138/canlivj>



Documento assinado eletronicamente por **Ana Cristina Garcia Ferreira, Coordenador(a)-Geral de Vigilância do HIV/AIDS e das Hepatites Virais**, em 04/03/2022, às 14:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gerson Fernando Mendes Pereira, Diretor(a) do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis**, em 04/03/2022, às 18:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0025582601** e o código CRC **B38D9AAD**.

Formulário de Solicitação de Medicamentos – Hepatite B

1 - CNS – Cartão Nacional de Saúde	2 - CPF*	3 - SINAN	4 - Prontuário
------------------------------------	----------	-----------	----------------

5 - Nome Completo do Usuário - Civil*

6 - Nome Social

7 - Início de tratamento?*	8 – Este formulário é válido por:*	9 - Origem do acompanhamento médico*	10 - Peso:*	11 - CID-10*
<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não	<input type="radio"/> 30 dias <input type="radio"/> 60 dias <input type="radio"/> 90 dias <input type="radio"/> 120 dias <input type="radio"/> 150 dias <input type="radio"/> 180 dias	<input type="radio"/> Público <input type="radio"/> Privado		<input type="radio"/> B18.0 <input type="radio"/> B18.1 <input type="radio"/> B16.0

12 - Paciente coinfectado?*	13 - Exame de HBeAg:*	14 - Exame de ALT?*	15 - Exame de HBV-DNA:*	16 - Gravidade de cirrose (Child-Pugh)*
<input type="radio"/> Sem Coinfecção <input type="checkbox"/> HIV <input type="checkbox"/> Hepatite C	<input type="radio"/> Reagente <input type="radio"/> Não Reagente	<input type="radio"/> Maior que 2 vezes LSN <input type="radio"/> Menor que 2 vezes LSN	Resultado: _____ UI/mL Data: ___/___/___	<input type="radio"/> Sem Cirrose <input type="radio"/> Child A <input type="radio"/> Child B ou C

17 - Exame de anti-HDV IgG obrigatório para CID B18.0:	18 – Resultado BHCg para mulheres entre 12 – 49 anos:	19 – Diagnóstico Materno (apenas para gestante):
<input type="radio"/> Reagente <input type="radio"/> Não Reagente	<input type="radio"/> Positivo <input type="radio"/> Negativo	<input type="radio"/> Anterior à gestação atual – data do diagnóstico ___/___/___ <input type="radio"/> Durante gestação atual – Idade gestacional do diagnóstico _____ semanas de gestação

20 - Indicação terapêutica:*

Tratamento da Hepatite B Prevenção da Transmissão vertical Prevenção da reativação viral em caso de futura terapia imunossupressora ou quimioterapia

21 – O paciente apresenta alguma das situações abaixo:*

<input type="checkbox"/> História familiar de hepatocarcinoma/carcinoma hepatocelular; <input type="checkbox"/> Manifestações extra-hepáticas com acometimento motor incapacitante, artrite, vasculites, glomerulonefrite e poliarterite nodosa; <input type="checkbox"/> Hepatite aguda grave (coagulopatias ou icterícia por mais de 14 dias); <input type="checkbox"/> Reativação de hepatite B crônica; <input type="checkbox"/> Biópsia hepática METAVIR maior ou igual a A2F2 ou elastografia hepática maior que 7,0 kPa;	<input type="checkbox"/> Insuficiência hepática; <input type="checkbox"/> Não apresentou soroconversão do anti-HBs após 48 semanas de tratamento com alfapeginterferona; <input type="checkbox"/> Elevação de ALT/AST após 48 semanas de tratamento com alfapeginterferona; <input type="checkbox"/> Paciente com HBV-DNA maior que 20.000 UI/mL após a 24ª semana de tratamento com alfapeginterferona <input type="checkbox"/> Não apresenta.
---	---

22 - O paciente apresenta alguma das seguintes condições?*

<input type="checkbox"/> Consumo atual de álcool e/ou drogas; <input type="checkbox"/> Cardiopatia Grave; <input type="checkbox"/> Disfunção tireoidiana não controlada; <input type="checkbox"/> Distúrbios psiquiátricos não tratados; <input type="checkbox"/> Uso prévio de lamivudina <input type="checkbox"/> Osteoporose e outras doenças do metabolismo ósseo <input type="checkbox"/> Antecedente de transplante, exceto hepático;	<input type="checkbox"/> Distúrbios hematológicos: anemia, leucopenia, plaquetonia; <input type="checkbox"/> Doença autoimune; <input type="checkbox"/> Alteração da função renal por uso prévio de tenofovir <input type="checkbox"/> Doença renal crônica <input type="checkbox"/> Neoplasia recente; <input type="checkbox"/> Exacerbação aguda de hepatite viral; <input type="checkbox"/> Nenhuma.
---	---

23 - Contraindicação ao uso de:*	24 - Apresentou resistência ou falha terapêutica ao uso de:*	25 – Uso prévio de:*
<input type="checkbox"/> Alfapeginterferona <input type="checkbox"/> Tenofovir <input type="checkbox"/> Entecavir <input type="checkbox"/> Sem contraindicação	<input type="checkbox"/> Alfapeginterferona <input type="checkbox"/> Tenofovir <input type="checkbox"/> Entecavir <input type="checkbox"/> Nenhuma	<input type="checkbox"/> Nenhum (Virgem de tratamento) <input type="checkbox"/> Alfapeginterferona <input type="checkbox"/> Tenofovir <input type="checkbox"/> Entecavir <input type="checkbox"/> Lamivudina

26 - Registro de dispensação*

Para preenchimento exclusivo do médico	Para preenchimento exclusivo da farmácia
<input type="checkbox"/> Alfapeginterferona 2a 180mcg Aplicar 180mcg/1,73m ² , por via subcutânea, uma vez por semana.	Quantidade dispensada 1ª disp _____ 2ª disp _____ 3ª disp _____ 4ª disp _____ 5ª disp _____ 6ª disp _____
<input type="checkbox"/> Entecavir 0,5mg Tomar _____ comprimido(s), por via oral, uma vez ao dia.	Quantidade dispensada 1ª disp _____ 2ª disp _____ 3ª disp _____ 4ª disp _____ 5ª disp _____ 6ª disp _____
<input type="checkbox"/> Tenofovir (TDF) 300mg Tomar 1 (um) comprimido, por via oral, uma vez ao dia.	Quantidade dispensada 1ª disp _____ 2ª disp _____ 3ª disp _____ 4ª disp _____ 5ª disp _____ 6ª disp _____
<input type="checkbox"/> Tenofovir Alafenamida (TAF) 25mg Tomar 1 (um) comprimido, por via oral, uma vez ao dia.	Quantidade dispensada 1ª disp _____ 2ª disp _____ 3ª disp _____ 4ª disp _____ 5ª disp _____ 6ª disp _____

27 - Observação:

28 - Prescritor*

CRM: _____ RMS: _____ / UF: _____
Data: ___/___/___

(Carimbo e assinatura)

29 - Recibo (para preenchimento exclusivo pela farmácia)

1ª dispensação Data: ___/___/___ Dispensação para _____ Dias	4ª dispensação Data: ___/___/___ Dispensação para _____ Dias
2ª dispensação Data: ___/___/___ Dispensação para _____ Dias	5ª dispensação Data: ___/___/___ Dispensação para _____ Dias
3ª dispensação Data: ___/___/___ Dispensação para _____ Dias	6ª dispensação Data: ___/___/___ Dispensação para _____ Dias

(Assinatura do farmacêutico) / (Assinatura do usuário)

ORIENTAÇÕES GERAIS

- Os campos com asterisco (*) são de preenchimento obrigatório.
- As alternativas com ícone indicam que uma única resposta é possível.
- As alternativas com ícone indicam que mais de uma resposta é possível (múltipla escolha)

FEV/2022

DETALHAMENTO DOS CAMPOS

- 01- CNS - Cartão Nacional de Saúde:** Número a ser preenchido de acordo com o cartão nacional de saúde (cartão SUS) do(a) usuário(a). Caso o(a) usuário(a) SUS seja cadastrado no SISCEL – Sistema de Controle de Exames Laboratoriais, o número do cartão do SUS virá preenchido.
- 02 - CPF:** Informar o número do CPF corretamente (preenchimento obrigatório). Esse item não será obrigatório para algumas exceções, que são: estrangeiros; pessoa em situação de rua no momento; pessoa privada de liberdade no momento; indígena. Caso o(a) usuário(a), por motivo de furto ou outro, esteja sem documentação, deve-se informar provisoriamente como “pessoa em situação de rua” e justificar nas observações para correções posteriores.
- 03 - SINAN -** Informar o número informado no Sistema de Informação de Agravos de Notificação.
- 04 - Número de Prontuário:** Número do Prontuário do(a) Usuário(a) SUS.
- 05- Nome Completo do(a) Usuário(a) – Civil:** Nome completo do(a) usuário(a) SUS, sem qualquer abreviação, conforme um documento de identidade oficial (preenchimento obrigatório).
- 06 - Nome social:** De acordo com o decreto 8.727/2016, é a designação pela qual a pessoa travesti ou transexual se identifica e é socialmente reconhecida. Preencher apenas para os(as) usuários(as) que possuem nome social que diverja do nome de registro.
- 07- Início de tratamento?** Informar se o paciente está iniciando o tratamento com este formulário ou não (já realizava tratamento para hepatite B). No caso de pacientes já em tratamento, as regras de inclusão no PCDT serão flexibilizadas.
- 08- Este formulário é válido por:** Especificar por quanto tempo a prescrição é válida.
- 09 - Origem do acompanhamento médico:** Especificar se o receituário é de origem de estabelecimentos privados/planos de saúde ou do SUS.
- 10 - Peso:** Preencher com o peso atualizado do paciente em quilogramas
- 11 – CID-10:** Preencher com B18.0 (hepatite viral crônica B com agente Delta), B18.1 (hepatite viral crônica B sem agente Delta) ou B16.0 (Hepatite viral aguda B).
- 12 - Paciente Coinfecção:** Se o(a) paciente não possui coinfeção ou é coinfecção pelo HIV ou HCV.
- 13 - Exame de HBeAg:** Informar se o HBeAg é reagente ou não reagente.
- 14 - Exame de ALT:** Informar se o exame de Alanina Aminotransferase (ALT) é maior ou menor do que duas vezes o limite superior da normalidade (LSN) do método.
- 15 - Exame de HBV-DNA:** Informar o resultado da carga viral da Hepatite B – HBV-DNA. O preenchimento do campo não é obrigatório se: a) paciente não estiver iniciando tratamento (Campo 7); ou b) paciente com indicação para prevenção da reativação viral em caso de futura terapia imunossupressora ou quimioterapia (Campo 20).
- 16 - Gravidade da cirrose:** Informar qual a classificação da gravidade da cirrose de acordo com o score de Child-Pugh.
- 17 - Exame de anti-HDV IgG:** Informar se o anti-HDV é reagente ou não reagente. Obrigatório para pacientes com a CID-10 B18.0.
- 18 - Resultado BHcG para mulheres entre 12 – 49 anos:** Informa resultado do exame BHcG no caso de mulher ou homem trans em idade fértil.
- 19 - Diagnóstico materno:** O campo deve ser preenchido somente no caso de a paciente estar gestante, especificando se é um diagnóstico prévio à gestação ou se diagnosticada durante a gestação
- 20 - Indicação terapêutica:** Informar qual a indicação terapêutica para a utilização dos medicamentos contra o vírus da hepatite B.
- 21 - O paciente apresenta algumas das situações abaixo:** Informar se o(a) paciente apresenta algumas das situações clínicas listadas, ou se não apresenta.
- 22 - O paciente apresenta alguma das seguintes condições?:** Informar se o paciente apresenta alguma(s) das condições listadas, ou se não apresenta.
- 23 - Contraindicação ao uso de:** Informar se o(a) paciente apresenta alguma contraindicação ao uso dos medicamentos listados, ou se não apresenta nenhuma contraindicação.
- 24 - Apresentou resistência ou falha terapêutica ao uso de:** Informar se o(a) paciente apresentou resistência ou falha terapêutica pelo uso dos medicamentos listados, ou se não apresentou.
- 25 - Uso prévio de:** Informar se o(a) paciente já fez uso de algum medicamento listado, ou se é virgem de tratamento.
- 26 - Medicamentos:** Elenco dos medicamentos para hepatite B no SUS: O médico deverá assinalar um “x” no esquema prescrito de acordo com o PCDT de Hepatite B e Coinfecções.
- 27 – Observação:** Inserir quaisquer observações que se façam necessárias para o processo de cadastro e dispensação de medicamentos para Hepatite B.
- 28 – Prescritor:** Assinatura e carimbo do médico responsável pela prescrição. Preencher com o CRM do profissional. Caso ele não esteja cadastrado, deve-se proceder a inserção no sistema.
- 29 - Recibo:** Assinatura do farmacêutico responsável pela dispensação e assinatura do usuário acusando o quantitativo de medicamentos prescritos naquela dispensação. Informar o número de dias a que cada dispensação se refere para que o sistema realize o cálculo do saldo de dias para a próxima retirada de medicamento.