

## SECRETARIA DE ASSISTÊNCIA À SAÚDE

### PORTARIA Nº 469, DE 23 DE JULHO DE 2002

O Secretário de Assistência à Saúde, no uso de suas atribuições legais,

Considerando a Portaria GM/MS nº 1.318, de 23 de julho de 2002 que define o Grupo 36 - Medicamentos, da Tabela Descritiva do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde;

Considerando a necessidade de estabelecer Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Profilaxia da Reinfecção pelo Vírus da Hepatite B Pós-Transplante Hepático, 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 B em Transplante Hepático: Lamivudina e HBIG, por meio da Portaria SAS/MS nº 347, de 21 de setembro de 2001 - Anexo VI, que promoveu sua ampla discussão e possibilitou a participação efetiva da comunidade técnica 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, na forma do Anexo desta Portaria, o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - Profilaxia da Reinfecção pelo Vírus da Hepatite B Pós-Transplante Hepático - Lamivudina e Imunoglobulina da Hepatite B.

§ 1º - Este Protocolo, que contém o conceito geral da patologia, os critérios de inclusão/exclusão de pacientes no tratamento, critérios de diagnóstico, esquemas terapêuticos preconizados e mecanismos de acompanhamento e avaliação destes tratamentos, 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 a Profilaxia da Reinfecção pelo Vírus da Hepatite B Pós-Transplante Hepático, o que deverá ser formalizado através da assinatura do respectivo Termo de Consentimento Informado, de acordo com o medicamento utilizado, conforme os modelos aprovados e estabelecidos que são parte integrante do Protocolo aprovado.

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 PROFILAXIA DA REINFEÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO

Medicamentos: Lamivudina e Imunoglobulina da Hepatite B  
1. Introdução

Em pacientes infectados pelo vírus da hepatite B (VHB) submetidos a transplante hepático e que não fazem profilaxia adequada, observa-se recorrência da infecção no enxerto em mais de 80% dos casos<sup>(1)</sup>, o que determina sua perda em muitos pacientes<sup>(1,2)</sup>. A sobrevida depois do transplante hepático dos pacientes AgHBs positivos é significativamente menor quando comparados com os AgHBs negativos, dependendo, entre outras variáveis, do status sorológico e virológico antes do transplante<sup>(1,2)</sup>. Utilizando a técnica de hibridização para determinar o DNA do VHB (limite de detecção de 10<sup>5</sup> a 10<sup>6</sup> cópias/ml) demonstrou-se reinfecção do enxerto em mais de 80% dos pacientes DNA do VHB positivos e em cerca de 60% dos DNA do VHB negativos (independentemente dos resultados do HBeAg)<sup>(2)</sup>.

No início da década de 90, ficou demonstrado que a administração de imunoglobulina da hepatite B durante e depois do transplante, previne a recorrência da hepatite no enxerto em significativa proporção de pacientes infectados pelo VHB. Em estudo multicêntrico europeu a taxa de recorrência foi de 75% em pacientes que não usaram imunoglobulina da hepatite B ou a receberam por curto período e de 33% naqueles que a receberam por longo tempo<sup>(2)</sup>. A administração de imunoglobulina da hepatite B, a longo prazo, reduziu a taxa de recorrência a menos de 10% nos pacientes com hepatite fulminante e a menos de 30% em pacientes com cirrose DNA do VHB negativos<sup>(2)</sup>. Contudo, não diminuiu a taxa de recorrência nos pacientes cirróticos DNA do VHB positivos<sup>(2)</sup>. Mais tarde ficou provado que mesmo nesses doentes é possível evitar a reinfecção do enxerto, desde que sejam utilizadas doses maiores de imunoglobulina da hepatite B<sup>(3)</sup>. Portanto, há evidências que a taxa de recorrência de infecção depende do protocolo de administração de imunoglobulina da hepatite B utilizado.

Existem vários esquemas posológicos de administração de imunoglobulina da hepatite B<sup>(4,5)</sup>. Comumente é preconizado administrar, via intravenosa, 10.000 UI de imunoglobulina da hepatite B durante a fase anepática e 10.000 UI diariamente na primeira semana. As orientações sobre as doses subsequentes são muito variáveis<sup>(3,4,5,6)</sup>. Entretanto, apesar de ser a imunoglobulina da hepatite B a droga mais eficaz para evitar recorrência de hepatite B, há limitações a seu uso. A primeira é que sua produção é limitada, o que a torna muito cara, e o medicamento deve ser administrado via parenteral<sup>(9)</sup>. Por outro lado, a suspensão da droga após um ano de uso foi associada com reinfecção, o que sugere ser necessário utilizá-la continuamente<sup>(10)</sup>.

Recentemente, foram desenvolvidos agentes, denominados análogos de nucleosídeos, capazes de inibir a replicação do VHB. Entre esses, um dos mais estudados é a Lamivudina. É uma droga segura em diferentes grupos de pacientes com infecção crônica pelo VHB e capaz de suprimir a replicação viral (determinada, nesses estudos, por testes de hibridização líquida) em praticamente todos os casos<sup>(11,12,13,14)</sup>. Com o racional que diminuindo a replicação viral a níveis não detectáveis antes do transplante diminuiria a taxa de infecção recorrente, foram realizadas pesquisas avaliando o uso isolado de Lamivudina na prevenção de reinfecção do enxerto. Grellier e colaboradores<sup>(12)</sup> demonstraram que 100 mg/dia de Lamivudina, usada antes e depois do transplante, preveniu a recorrência da infecção, por um ano, em 90% dos 12 pacientes incluídos no protocolo. Posteriormente, os mesmos pesquisadores publicaram os resultados de pesquisa na qual acompanharam por tempo maior 17 pacientes submetidos a transplante hepático e que usaram apenas Lamivudina para prevenção de infecção<sup>(15)</sup>. Onze pacientes (65%) sobreviveram até quatro anos (média de 36 meses) depois do transplante. Seis pacientes faleceram, sendo que em apenas dois a morte relacionada à infecção do enxerto pelo VHB. Outros estudos demonstraram que tratamento apenas com Lamivudina é capaz de proteger parcialmente contra a recorrência da infecção<sup>(16,17)</sup>.

Como tanto a terapia apenas com imunoglobulina da hepatite B quanto com a terapia apenas com Lamivudina apresentam taxa de insucesso de aproximadamente 20% após um ou dois anos de tratamento, foram desenvolvidas outras estratégias para profilaxia da reinfecção do enxerto pelo VHB.

Atualmente, acredita-se que a mais adequada seja a associação imunoglobulina da hepatite B e Lamivudina<sup>(18,19,20)</sup>. Markowitz e colaboradores<sup>(21)</sup> demonstraram que a administração profilática de Lamivudina (150 mg/dia), iniciada antes do transplante e mantida após o mesmo e imunoglobulina da hepatite B (cerca de 200.000 UI no primeiro ano após o transplante) preveniu a recorrência da infecção pelo VHB em todos os pacientes (seguimento médio de 346 dias)<sup>(21)</sup>. Estudo retrospectivo coordenado pelo Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos observou que em pacientes que usaram a associação Lamivudina e imunoglobulina da hepatite B (doses não especificadas) a taxa de recorrência da infecção pelo VHB foi de apenas 6% (seguimento médio de 16 meses)<sup>(22)</sup>. Mais recentemente, resultados preliminares de protocolos que utilizam a combinação de Lamivudina com doses menores e/ou a via intramuscular de imunoglobulina da hepatite B evidenciam que esses regimes podem ser igualmente eficazes (ou seja, possibilitam baixas taxas de recorrência da infecção) e muito mais baratos<sup>(23-25)</sup>. Os pesquisadores australianos utilizaram as menores doses de imunoglobulina da hepatite B<sup>(25,26)</sup>.

Em 1999, McCaughan e colaboradores<sup>(25)</sup> publicaram os resultados iniciais de estudo multicêntrico utilizando a associação Lamivudina e baixas doses imunoglobulina da hepatite B, administrada pela via intramuscular, para pacientes com infecção pelo VHB com mutação na região pré-core. Não registram reinfecção do enxerto em nenhum dos pacientes que usaram Lamivudina antes do transplante (e a mantiveram depois) em associação com imunoglobulina da hepatite B, administrada via intramuscular (400 UI no período pós-operatório imediato, diariamente por sete dias e uma vez por semana até a alta hospitalar. A seguir e indefinidamente, uma vez ao mês). Mais recentemente, o mesmo grupo publicou sua experiência usando esquema similar de profilaxia de infecção do VHB em um grupo de 37 enfermos<sup>(26)</sup>. Antes de iniciarem com Lamivudina (100 mg / dia) todos os pacientes eram AgHBs positivos (19 HBeAg positivos) e 36 eram DNA do VHB positivos (DNA do VHB determinado por PCR, com limite de detecção de aproximadamente 200 cópias / ml). Lamivudina foi administrada em média 96 ± 10 dias antes do transplante. Na primeira semana depois do transplante todos receberam imunoglobulina da hepatite B, diariamente, via intramuscular, em dois esquemas: 400 UI (20 pacientes) ou 800 UI (17 pacientes). Posteriormente, receberam a mesma dose de imunoglobulina da hepatite B intramuscular uma vez por mês. Cinco pacientes morreram no primeiro mês após o transplante de causas não relacionadas com o VHB. Os demais 32 pacientes foram acompanhados em média por 18,4 ± 12,1 meses. Na última avaliação, todos eram DNA do VHB negativos (determinado por PCR) e 31 também AgHBs negativos. Um paciente tornou-se AgHBs positivo (DNA do VHB negativo) seis meses depois do transplante.

Assim, nesse protocolo, sugere-se adotar a experiência do grupo da Oceania que combina a administração de Lamivudina com baixas doses de imunoglobulina da hepatite B, administrada via intramuscular.

2 - Classificação CID 10:

Hepatite Crônica B: B18.0 ; B18.1

Hepatite Aguda B com coma: B16.0 ; B16.2

3 - Critérios de Inclusão no Protocolo de Tratamento:

Serão incluídos no Protocolo candidato a transplante hepático com uma das duas situações abaixo:

a- Doença hepática terminal por hepatite crônica pelo vírus B, ou seja, com HBeAg (+);

b- Hepatite fulminante por vírus B, ou seja, hepatite fulminante com anti-HBe IgM (+).

4 - Avaliação e Tratamento Pré-Transplante

Nos pacientes crônicos com HBeAg (+) a quantificação do DNA do VHB será optativa. Para pacientes crônicos HBeAg (-) a quantificação do DNA do VHB será obrigatória.

4.1 - Teste para Quantificação do DNA do VHB:

O primeiro teste desenvolvido para quantificação molecular de HBV foi o de hibridização líquida que fornecia resultados em pg/ml com limite de detecção de aproximadamente 1,5 pg/ml. Mais recentemente, com o surgimento de técnicas de biologia molecular melhores para quantificação de HBV, estas passaram a ser utilizadas nos estudos clínicos<sup>(17)</sup>. Outra técnica, chamada de 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)<sup>(27,28,29)</sup>, tendo combinado as boas características de outros testes<sup>(28)</sup>. Além disso, não depende de "kits" comerciais para a sua realização. Não existe consenso sobre qual ponto de corte deveria ser utilizado para definir replicação significativa e assim maior chance de reinfecção pelo vírus da hepatite B pós-transplante. Marzano et al.<sup>(30)</sup> obtiveram apenas 4% de reinfecção em uma série de casos de 26 pacientes que utilizaram Lamivudina e imunoglobulina da hepatite B como profilaxia e que no momento do transplante tinham carga viral abaixo de 10.000 cópias/ml (em uso de Lamivudina), parecendo, portanto, que 10.000 cópias de HBV-DNA por ml de soro pré-transplante seria seguro. Outros estudos tentaram correlacionar a carga viral com a atividade da infecção<sup>(31,32,33)</sup>, tendo mostrado que cargas virais abaixo de 50.000 a 100.000 cópias estão associados com portadores assintomáticos e, quantificações acima desses valores estão associados com hepatite crônica ativa. Dessa forma, parece que valores de até 100.000 cópias/ml também são seguros e um número muito grande de pacientes poderia ser excluído da lista de transplantados se o valor utilizado for o de 10.000 cópias/ml. Nesse protocolo, pacientes serão considerados aptos ao transplante quando tiverem quantificação do HBV-DNA menor que 100.000 cópias/ml pela reação em tempo real quantitativa da cadeia de polimerase.

4.2 - Pacientes crônicos com replicação viral [(AgHBe (+) e/ou DNA do VHB (+) (maior que o limite inferior de detecção do método)]:

Recomenda-se iniciar tratamento com Lamivudina (100mg/dia) quando houver previsão de transplante para os próximos 3 meses (ou seja, quando o tempo médio de espera na lista de pacientes com o seu grupo sanguíneo menos o tempo em que o paciente está listado seja igual a três meses). Os pacientes deverão repetir a quantificação do HBV-DNA a cada três meses ou quando estiverem na iminência do transplante (quando forem o primeiro da lista do seu grupo sanguíneo, por exemplo). Só deverão estar ativos na lista quando tiverem uma quantificação do HBV-DNA inferior a 100.000 cópias/ml com data dos últimos 4 meses. Os pacientes devem estar afastados temporariamente por falta de condições clínicas da lista se a quantificação do HBV-DNA mais recente for superior a 100.000 cópias/ml e excluídos da lista de espera se tiverem duas quantificações consecutivas do HBV-DNA, em uso de Lamivudina, acima de 100.000 cópias/ml com intervalo de pelo menos três meses.

Observação: existem evidências de que pacientes com doença hepática crônica grave (Child-Pugh C) poderão melhorar seu status com o uso de Lamivudina, ou seja, diminuir a pontuação do escore Child-Pugh e, eventualmente, serem excluídos da lista de espera para transplante<sup>(17,34)</sup>. Importante melhora pode ser registrada tão cedo quanto três meses mas a maioria dos pacientes deve usar Lamivudina por mais de seis meses para que seja observada uma melhora significativa<sup>(34)</sup>. Por outro lado, terapia apenas com Lamivudina determina o surgimento de variantes, resistentes à droga, com a taxa de surgimento das variantes aumentando com a duração do tratamento<sup>(35)</sup>. Em geral os mutantes do VHB surgem após 6 a 8 meses do início do tratamento<sup>(36)</sup>. Portanto, ambos desfechos são relacionados com o tempo de uso da droga. Desconhece-se atualmente o momento ideal para iniciar a administração da droga, havendo, contudo, a recomendação de não usar a droga por um tempo superior a seis meses antes do transplante<sup>(36)</sup>.

4.3 - Pacientes crônicos sem replicação viral [DNA do VHB negativo (menor que o limite inferior de detecção do método)]:

Não é recomendado o uso de Lamivudina antes do transplante hepático. Opcionalmente, poderá ser usada somente a partir do momento no qual for eminente a realização do transplante (quando o paciente for o primeiro da lista, por exemplo).

4.4 - Pacientes com Hepatite Fulminante pelo vírus B [anti-HBe IgM (+)]:

Sempre que possível deverão usar Lamivudina no período pré-transplante hepático.

5 - Critérios de Exclusão do Protocolo de Tratamento:

Não serão incluídos neste Protocolo:

a - Todo candidato portador de cirrose por vírus B que tiver duas quantificações consecutivas do DNA-HBV, em uso de Lamivudina, com mais 100.000 cópias/ml com intervalo mínimo de três meses;

b - Pacientes portadores do vírus HIV, pela indução de resistência do HIV à Lamivudina, quando expostos a essa medicação nas doses preconizadas nesse protocolo;

c - Pacientes abaixo de 12 anos, pois não existem estudos de segurança e eficácia de imunoglobulina da hepatite B e Lamivudina



em pacientes pediátricos<sup>(37)</sup>. Sugere-se que, em pacientes abaixo de 12 anos seu uso seja decidido caso a caso pelo Centro de Transplante e pelos gestores estaduais;

d - Pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes da fórmula da Lamivudina;

e - Pacientes com hipersensibilidade conhecida à imunoglobulina da hepatite B ou qualquer componente de sua fórmula, em pacientes com alergia a gama-globulina ou com anticorpos anti-imunoglobulina, pacientes alérgicos a timerosal e pacientes com deficiência de IgA<sup>(38-39)</sup>.

6 - Tratamento e Esquema de Administração:

6.1 - Lamivudina:

Comprimidos de 100 mg, administrados por via oral, não devendo ser utilizada por mais de 6 meses antes do transplante (idealmente 4 semanas). No pós-operatório imediato, assim que recomeçar via oral, administrar Lamivudina na dose de 100 mg/dia (uso contínuo, para o resto da vida). A dose de Lamivudina deve ser ajustada conforme a função renal do paciente<sup>(37)</sup>.

6.2 - Imunoglobulina da Hepatite B:

Recomenda-se a administração intramuscular de 800 UI de imunoglobulina da hepatite B no primeiro dia pós-operatório, seguida de 800 UI intramuscular, por dia, durante 7 dias. Em continuidade, a administração será semanal de 800 UI de imunoglobulina da hepatite B até a alta do paciente. Posteriormente, será usada uma dose mensal de imunoglobulina da hepatite B. Deverá ser dosado o título de anti-HBs mensalmente, antes de cada dose. Estando o título do anticorpo acima de 100 mUI/ml<sup>(39)</sup>, deve-se aplicar 400 UI de imunoglobulina da hepatite B, se o título do anticorpo estiver abaixo de 100 mUI/ml, deve-se aplicar 800 UI.

7 - Apresentações dos Medicamentos:

a - Lamivudina: comprimidos de 100 mg;

b - Imunoglobulina da Hepatite B:- frascos ampolas com 100, 200, 500 e 1000 UI

8 - Logística:

Na fase pré-transplante (enquanto o paciente espera doador), no nível ambulatorial, os medicamentos preconizados deverão ser fornecidos pela Secretaria Estadual de Saúde, por meio do Programa de Medicamentos Excepcionais, devendo, os pacientes candidatos serem, previamente, identificados pela respectiva Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos - CNCDO.

No período da internação hospitalar - pré e pós -transplante, até a alta hospitalar, o fornecimento dos medicamentos preconizados é de responsabilidade do Centro Transplantador (hospital), devendo ser cobrados, em conformidade com seu código específico constante da Tabela de Procedimentos do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde - SIH/SUS, na AIH emitida.

Após a alta hospitalar, os medicamentos preconizados deverão ser fornecidos pela Secretaria Estadual de Saúde, por meio do Programa de Medicamentos Excepcionais.

9 - Evolução e Acompanhamento:

Os pacientes deverão realizar, no primeiro ano, dosagens mensais de anti-HBs, ALT e AST. Após esse período, as dosagens podem ser espaçadas para cada 6 meses, se houver estabilização da dose de imunoglobulina da hepatite B (3 doses consecutivas iguais), sendo então utilizada essa dose de imunoglobulina da hepatite B nos próximos meses. Sugere-se verificar o AgHBs a cada seis meses.

10 - Desfechos Esperados com o Tratamento:

Com o tratamento, espera-se os seguintes desfechos:

a - Redução da taxa de recorrência do vírus B em enxertos de pacientes adultos transplantados por doenças hepáticas, agudas ou crônicas, associadas ao VHB, caracterizado pela ausência do AgHBs;

b - Aumento da taxa de sobrevida pós-transplante hepático em pacientes transplantados por doenças hepáticas causadas pelo VHB.

11 - Interrupção do Tratamento:

Caso o paciente venha a ter AgHBs positivo deverá ser manejado caso a caso pelo seu Centro de Transplante, reportando-se ao gestor estadual, sendo excluído desse protocolo.

12 - Consentimento Informado

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

Referências Bibliográficas

1. Todo S, Demetris AJ, Van Thiel D, Tperman L, Fung JJ, Starlz TE. Orthotopic liver transplantation for patients with hepatitis B virus-related liver disease. *Hepatology* 1991; 13: 619-26.

2. Samuel D, Müller R, Alexander G et al and Investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis. Liver transplantation in European patients with hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993; 329: 1842-47.

3. Terrault N, Zhou S, Combs C et al. Prophylaxis in liver transplant recipients using a fixed dosing schedule of hepatitis B immunoglobulin. *Hepatology* 1996; 24: 1327-33.

4. Pruett TL, McGory R. Hepatitis B immune globulin: the US experience. *Clin Transplantation* 2000; 14 (Suppl.2): 7-13.

5. Krüger M. European hepatitis B immune globulin trials: prevention of recurrent hepatitis B after transplantation. *Clin Transplantation* 2000; 14 (Suppl.2): 14-19.

6. Samuel D, Bismuth A, Mathieu D et al. Passive immunoprophylaxis after liver transplantation in HBsAg-positive patients. *Lancet* 1991; 337: 813-15.

7. Muller R, Gubernatis G, Farle M et al. Liver transplantation in HBs antigen (HBsAg) carriers: prevention of hepatitis B

virus (HBV) recurrence by passive immunization. *J Hepatol* 1991; 13: 90-96.

8. McGory RW, Ishitani MB, Oliveira WM et al. Improved outcome of orthotopic liver transplantation for chronic hepatitis B cirrhosis with aggressive passive immunization. *Transplantation* 1996; 61: 1358-64.

9. McGory R. Pharmacoeconomic analysis of HBV liver transplant therapies. *Clin Transplantation* 2000; 14 (Suppl.2): 29-38.

10. Muller R, Samuel D, Fassati LR, et al. EUROHEP consensus on the management of liver transplantation for hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 1994; 21:1140-43

11. Dienstag JL, Perrillo RP, Schiff ER, et al. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1995; 333:1657-61

12. Grellier R, Mutimer D, Ahmed M, et al. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *Lancet* 1996; 348: 1212-15

13. Lai CL, Chein RN, Leung NW, et al. One year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *Asia Hepatitis Lamivudine Study. N Engl J Med* 1998; 339: 61-7

14. Perrillo R, Rakela J, Dienstag J, et al. Multicenter study of lamivudine therapy for hepatitis B after liver transplantation. *Hepatology* 1999; 29: 1581-86.

15. Mutimer D, Dusheiko G, Barret C, et al. Lamivudine without HBIG for prevention of graft reinfection by hepatitis B: long-term follow-up. *Transplantation* 2000; 70: 809-15.

16 - Malkan G, Cattral MS, Humar A, et al. Lamivudine for hepatitis B in liver transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 1403-07.

17. Perrillo RP, Wright T, Rakela J, et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 33: 424-32.

18. Terrault N. Management of hepatitis B virus infection in liver transplant recipients: prospects and challenges. *Clin Transplantation* 2000; 14 (Suppl.2): 39-43.

19. Perrillo R, Kruger M, Sievers T. Posttransplantation: emerging and future therapies. *Sem Liver Dis* 2000; 20 (Suppl.1): 13-17.

20 - Shouval D, Samuel. Hepatitis B immune globulin to prevent hepatitis B graft reinfection following liver transplantation. *Hepatology* 2000; 32: 1189-95.

21. Markowitz JS, Martin P, Conrad AJ, et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin. *Hepatology* 1998;28:585-89

22. Fontana RJ, Keefe EB, Wright T, et al. Prevention of recurrent hepatitis B infection following liver transplantation: experience in 112 North-Americans patients [abstract]. *Hepatology* 1999; 30: 301A.

23 Yoshida EM, Siegfried RE, Partovi N, et al. Liver transplantation for chronic hepatitis B infection with the use of combination lamivudine and low-dose hepatitis B immune globulin. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 520-25

24 Yao FY, Osorio RW, Roberts JP, et al. Intramuscular hepatitis B immune globulin combined with lamivudine for prophylaxis against hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Liver Transplant Surg* 1999; 5: 491-96

25 McCaughan GW, Spencer J, Koorey D, et al. Lamivudine therapy in patients undergoing liver transplantation for hepatitis B virus pre-core mutant-associated infection: high resistance rate in treatment of recurrence but universal prevention of used as prophylaxis with very-low dose hepatitis B immune globulin. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 512-19.

26. Angus PW, McCaughan GW, Gane EJ, Crawford DHG, Harley H and the Australasian Liver Transplant Study Group. Combination low-dose hepatitis B immune globulin and lamivudine therapy provides effective prophylaxis against posttransplantation hepatitis B. *Liver Transpl* 2000; 6: 429-33.

27. 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.

28. Weinberger KM, Wiedenmann 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.

29. 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.

30. 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.

31. 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.

32. 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.

33. Jardi R, Rodriguez F, Costa MBX. Quantitative detection of hepatitis B virus DNA in serum by a new real-time fluorescence PCR assay. *J Viral Hepat* 2001; 8:465-471.

34. Yao FY, Bass NM. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection. *J Hepatol* 2000; 33: 301-07.

35. Leung NWY, Lai CL, Chang TT, et al. Three year lamivudine therapy in chronic HBV [abstract]. *J Hepatol* 1999; 30 (suppl 1): 59.

36. Rizzetto M, Marzano A. Posttransplantation prevention and treatment of recurrent hepatitis B. *Liver Transpl* 2000; 6 (suppl 2): S47-S51.

37. Physicians Desk Reference. Medical Economics Co., 55<sup>th</sup> edition., 2001, pp. 872-3, 1377-80.

38. Lacy C. Hepatitis B immune globulin: Drug information. In: Uptodate online 9.3 (www.uptodate.com), 2002.

39. Shouval D, Samuel D. Hepatitis B immune globulin to prevent hepatitis B virus graft reinfection following liver transplantation : a concise review. *Hepatology* 2000; 32 (6): 1189-95.

#### TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Lamivudina e Imunoglobulina da Hepatite B

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, relacionados ao uso dos medicamentos Lamivudina e Imunoglobulina da Hepatite B, preconizados, em associação, para a profilaxia da reinfeção pelo vírus da hepatite B pós-transplante hepático.

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

Assim declaro que:

Fui claramente informado que a associação de Lamivudina e Imunoglobulina da Hepatite B pode trazer os seguintes benefícios no tratamento da hepatite por vírus B em candidato a transplante hepático:

- Redução da taxa de recorrência do vírus B em pacientes transplantados;

- Aumento da taxa de sobrevida pós-transplante em portadores de cirrose por vírus B.

Fui também claramente informado a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais, riscos e advertências a respeito da associação de Lamivudina e Imunoglobulina da Hepatite B no tratamento da hepatite por vírus B em candidato a transplante hepático:

- Medicações classificadas 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 à Imunoglobulina da Hepatite B ou à Lamivudina ou a qualquer dos componentes de suas fórmulas, em pacientes com alergia a gama-globulina ou com anticorpos anti-imunoglobulina, pacientes alérgicos a timerosal e pacientes com deficiência de IgA;

- Deve ser feito ajuste da dose de acordo com a função renal (Lamivudina);

- Lamivudina:

- \* Efeitos adversos comuns incluem dor de cabeça, insônia, cansaço, dores pelo corpo, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, formigamentos, infecções de ouvido, nariz e garganta;

- \* Também podem ocorrer tonturas, depressão, febre, calafrios, rash cutâneo (vermelhidão da pele), anorexia (diminuição de apetite), dispepsia (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 láctica (com aumento do fígado e esteatose), trombocitopenia (baixa da quantidade de plaquetas do sangue) e hiperbilirrubinemia (amarelão), perda de cabelo;

- \* Não é recomendado o seu uso durante a amamentação;

- \* Após suspensão da droga 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 à essa medicação;

- \* A sua segurança ainda não foi testada em pacientes com insuficiência hepática e pacientes transplantados, assim como em tratamentos com mais de 1 ano de duração;

- Imunoglobulina da Hepatite B:

- \* Efeitos adversos comuns incluem dores musculares, dor de cabeça, dor e sensibilidade no local da injeção;

- \* Também pode ocorrer rubor, calafrios, cansaço, náuseas, vômitos, diarreia, dores articulares, febre, letargia, eritema;

- \* A Imunoglobulina da Hepatite B é produzida a partir de plasma humano e, como qualquer produto de origem humana, tem o risco potencial de transmitir agentes infecciosos, podendo provocar doenças infecciosas;

- \* Reações de hipersensibilidade podem ocorrer, incluindo urticária, angioedema e, mais raramente, reações anafiláticas;

- \* Por ser de uso intramuscular, seu uso em pacientes com deficiências de coagulação ou trombocitopenia pode causar hematomas e deve ser indicado apenas se os benefícios esperados são maiores que os riscos;

- \* Sua segurança em pacientes pediátricos não está estabelecida;

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

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

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: \_\_\_\_\_

Responsável Legal (quando for o caso): \_\_\_\_\_

Sexo do paciente: ( ) Masculino ( ) Feminino - Idade do Paciente: \_\_\_\_\_

RG (do paciente ou responsável legal): \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_ Telefone: ( ) \_\_\_\_\_

RG do responsável legal: \_\_\_\_\_

Assinatura do Paciente

Assinatura do Responsável  
(quando for o caso)

Médico Responsável: \_\_\_\_\_ CRM: \_\_\_\_\_

Endereço do Consultório: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_ Telefone: ( ) \_\_\_\_\_

Assinatura e Carimbo do Médico

Data

Obs.:

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 - No hospital, no período da internação hospitalar e na Secretaria Estadual de Saúde, no período ambulatorial.

#### PORTARIA Nº 470, DE 23 DE JULHO DE 2002

O Secretário de Assistência à Saúde, em uso de suas atribuições legais,

Considerando a Portaria GM/MS nº 1.318, de 23 de julho de 2002, que define o Grupo 36 - Medicamentos, da Tabela Descritiva do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde;

Considerando a necessidade de estabelecer Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Osteoporose, que contenha critérios de diagnóstico e tratamento, observando ética e tecnicamente a prescrição médica, racionalize a dispensação dos medicamentos preconizados para o tratamento, 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 - Osteoporose por meio da Portaria SAS nº 286, de 14 de agosto de 2000 - Anexo II, que promoveu sua ampla discussão e possibilitou a participação efetiva da comunidade técnica 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, na forma do Anexo desta Portaria, o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - OSTEOPOROSE -, Bisfosfonados, Calcitonina, Carbonato de Cálcio, Vitamina D, Estrógenos e Raloxifeno.

§ 1º - Este Protocolo, que contém o conceito geral da doença, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão/exclusão de pacientes no protocolo de tratamento, esquemas terapêuticos preconizados para o tratamento da Osteoporose 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 Osteoporose, o que deverá ser formalizado através da assinatura do respectivo Termo de Consentimento Informado, conforme modelo constante 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

##### OSTEOPOROSE

Medicamentos: Bisfosfonados, Calcitonina, Carbonato de Cálcio, Vitamina D, Estrógenos e Raloxifeno.

##### 1- Introdução:

A osteoporose é a doença óssea metabólica mais comum e a principal causa de fraturas por fragilidade esquelética.

Várias reuniões de consenso sobre osteoporose continuam aceitando a definição de osteoporose sugerida pela OMS em 1994

como uma desordem esquelética caracterizada por redução da massa óssea com alterações da microarquitetura do tecido ósseo levando a uma redução da resistência óssea e ao aumento da suscetibilidade a fraturas (1,2). A definição operacional de osteoporose, sugerida pela OMS (Quadro I), indica que valores da densidade mineral óssea inferiores a 2,5 desvios-padrão da média de valor de pico em adultos jovens (escore T < -2,5) são compatíveis com o diagnóstico, devido ao alto risco de fraturas (2,3).

#### Quadro I - Critérios Densitométricos da Organização Mundial da Saúde\*:

Categoria	Escore T
Normal	até -1
Osteopenia	entre -1 e -2,5
Osteoporose	≤ -2,5
Osteoporose estabelecida	≤ -2,5; associada a uma fratura de fragilidade

\*critérios estão estabelecidos para as regiões: coluna lombar, colo do fêmur e 1/3 médio do rádio.

Vários fatores de risco estão associados tanto com o desenvolvimento de osteoporose quanto para suas fraturas: história prévia de fratura, baixo peso, sexo feminino, raça branca, fatores genéticos (manifesto como existência de parente de primeiro grau com fratura sem trauma ou com trauma mínimo), ambientais (tabagismo, consumo abusivo de bebidas alcoólicas e cafeína, inatividade física), baixa ingestão de cálcio alimentar, estado menstrual (menopausa precoce, menarca tardia, amenorréias), drogas (corticosteróides, anti-epilépticos, hormônios tireoideanos, ciclosporina), doenças endocrinológicas (hiperparatireoidismo primário, tireotoxicose, síndrome de Cushing, hipogonadismos e diabetes melito), doenças hematológicas (mieloma múltiplo), reumatológicas (artrite reumatóide), gastroenterológicas (síndromes de má absorção, doença inflamatória intestinal, doença celíaca) e doenças neurológicas (demência) (2). Entretanto os fatores de risco associados a fraturas são considerados mais importantes (4). Um estudo recente (5) com mais de 200.000 mulheres corroborou que os principais fatores de risco para fraturas osteoporóticas são: a redução da massa óssea, a idade avançada, auto-avaliação da saúde como regular/ruim, história de fratura prévia, história materna de fratura, ser da raça branca, usar glicocorticóide, fumar ou ter fumado. Entretanto, fatores previamente estabelecidos como de risco (demência, baixo peso corporal, menopausa precoce ou cirúrgica, baixa ingestão de cálcio durante a vida, sedentarismo, visão reduzida e história de quedas frequentes) não representaram risco de fraturas.

#### Quadro II - Fatores de Risco para Fraturas por Osteoporose.

##### Não modificáveis

- História de fratura na idade adulta\*
- História de fratura em familiar de primeiro-grau\*
- Raça branca (não hispânica)\*
- Idade avançada (> 65 anos)\*
- Mulheres\*
- Demência
- Saúde comprometida/ fragilidade\*\*

##### Potencialmente modificáveis

- Tratamento com corticosteróides\*
  - Insuficiência estrogênica : amenorréia superior a 1 ano ou menopausa precoce (antes dos 45 anos de idade)\*
  - Fumantes \*
  - Baixo peso (< 56,7kg) ou IMC < 19
  - Baixa ingestão de cálcio (ao longo da vida)
  - Alcoolismo
  - Redução visual (apesar de usar óculos)
  - Quedas frequentes
  - Baixa capacidade física
  - Saúde comprometida/ fragilidade\*\*
- \* fatores de risco maiores; \*\* saúde comprometida/ fragilidade pode ou não ser modificável.

Com base na definição operacional da OMS, estima-se que 13-18% das mulheres acima de 50 anos e 3-6% dos homens acima de 50 anos apresentem osteoporose se considerados apenas os valores do fêmur proximal (6). Quando os valores densitométricos do antebraço, da coluna lombar e do fêmur são avaliados em conjunto, até 30% das mulheres acima de 50 anos tem diminuição da massa óssea, e esta porcentagem aumenta com a idade. Baixa densidade mineral óssea na coluna lombar é observada, por exemplo, em 15% das mulheres na sexta década e, em cerca de 50% das mulheres na nona década (6). Deve ser considerado, entretanto, que a incidência de fraturas é significativamente menor do que o número de mulheres em risco de fraturas por osteoporose densitometricamente determinada.

A manifestação clínica mais comum é fratura vertebral, a qual pode ser assintomática em até 2/3 dos casos e, portanto, só sendo diagnosticada "acidentalmente" em radiografias de tórax ou abdome. O risco de recorrência desta fratura, no primeiro ano, é de 19%, nas mulheres (1). Tais fraturas podem levar a episódios de dor intensa que podem durar vários dias evoluindo para uma dor crônica; esta pode persistir por períodos prolongados, porém, mais comumente, resolve em semanas. Fraturas vertebrais consecutivas podem levar a cifose torácica, redução da estatura e dores relacionadas a deformidades. A fratura mais grave é a do fêmur proximal, pois está associada a uma maior mortalidade e a importantes limitações no deambular e em outras funções cotidianas nos sobreviventes (1).

Na avaliação de um paciente com suspeita de osteoporose, outras causas de redução de massa óssea ou osteopenia devem ser excluídas como osteomalácia, Osteogenesis Imperfecta e os hiperparatireoidismos. Estima-se que 30 a 60% dos casos de osteoporoses em homens e até 50% dos casos em mulheres perimenopáusicas estejam associadas a causas secundárias (2) (Quadro III). Deve-se excluir as causas secundárias, pois são potencialmente reversíveis.

#### Quadro III - Causas Secundárias de Osteoporose:

- Hipogonadismos (primário e secundário)
- Hiperparatireoidismos (endógeno ou exógeno)
- Hiperparatireoidismo Primário ou terciário
- Hipertireoidismo
- Acromegalia
- Neoplasias do sistema hematopoiético ( Mieloma Múltiplo)
- Cirrose biliar primária
- Doenças inflamatórias intestinais
- Sprue, doença celíaca
- Pós-gastrectomia
- Homocistinúria
- Hemocromatose
- Doenças reumáticas
- Drogas: Glicocorticóides, Hormônios Tireoideanos, Heparina, Warfarin, Antiepilepticos (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina), Lítio, Metotrexate, Ciclosporina.
- Tabagismo
- Alcoolismo
- Imobilização

A osteoporose glicocorticóide-induzida deve ser especialmente considerada, pois esta classe de medicamentos pode levar a uma perda óssea importante e a fraturas ósseas, nas doses usuais (2,5 a 7,5mg de prednisona ao dia), em relativamente curto período de uso (por ex. 3-6 meses), mesmo em homens e mulheres jovens (8-10). Os glicocorticóides causam uma grande redução na formação óssea, além de aumentarem a reabsorção ou desgastes ósseos (11).

O objetivo primordial de qualquer tratamento é aumentar a sobrevida e a qualidade de vida. Isto é o que se espera com o tratamento da osteoporose ao se prevenir as fraturas. Desta forma, as medicações propostas neste Protocolo de tratamento já demonstraram ser capazes de alcançar esta meta (3).

##### 2 - Classificação CID 10:

M80.- e M81.

##### 3 - Diagnóstico

##### 3.1 - Diagnóstico Clínico:

A síndrome é geralmente silenciosa, na maioria dos casos, até apresentar uma fratura. Deve ser suspeitada quando os fatores de risco de fraturas estão presentes (vide Quadro II) e frente à ocorrência de fraturas não relacionadas a trauma ou relacionadas a trauma mínimo. Uma boa história clínica e o exame físico são especialmente úteis para excluir as causas secundárias (vide Quadro III).

##### 3.2 - Diagnóstico Laboratorial:

Exames úteis para diagnóstico de osteoporose:

a - Radiografia;

b - Densitometria óssea.

Rastreamento de todos os pacientes assintomáticos não é recomendado. Busca ativa deste diagnóstico pode ser realizada em pacientes considerados de alto risco (2), especialmente os com risco de fratura (Quadro IV).

Nos pacientes em uso ou que irão receber glicocorticóides equivalentes às doses de 5-7,5 mg ao dia de prednisona, ou maiores, devem ter uma densitometria óssea da coluna e/ou do fêmur proximal, de base (12).

#### Quadro IV - Indicações de Realização de Densitometria Óssea

- Mulheres acima de 65 anos
- Mulheres com deficiência estrogênica com menos de 45 anos
- Mulheres peri e pós-menopausa com fatores de risco (um maior ou dois menores, conforme quadro II)
- Mulheres com amenorréia secundária prolongada (por mais de 1 ano)
- Todos indivíduos que tenham apresentado fratura por trauma mínimo ou traumática
- Indivíduos com evidência radiológica de osteopenia ou fraturas vertebrais
- Homens acima de 70 anos
- Indivíduos que apresentem perda de estatura (maior do que 2,5cm) ou hipercifose torácica
- Indivíduos em uso de corticosteróides por três meses ou mais (doses superiores ao equivalente de 5 mg de prednisona)
- Mulheres com índice de massa corporal abaixo de 19kg/m<sup>2</sup>
- Portadores de doenças ou uso de medicações associadas à perda de massa óssea
- Monitoramento de tratamento do osteoporose

##### c - Outros Exames

Além dos listados nos itens "a" e "b", vários exames são úteis no diagnóstico diferencial de osteoporose e no diagnóstico de suas causas secundárias.

Assim, é fundamental a exclusão de hipertireoidismo no idoso com a dosagem de TSH. Deve-se obter um hemograma com VHS (ou VSG) e dosagem de creatinina sérica. Fosfatase alcalina total serve para avaliar a presença de defeitos na mineralização ou osteomalácia, especialmente nos idosos.