

Avaliação do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento para hepatite B crônica nas regiões nordeste e norte do Brasil

Analysis of clinical protocol and guidelines therapeutic for treatment for chronic hepatitis B in northeast Brazil and regions north

Sidelcina Rugieri Pacheco¹, Maria Isabel Magalhães Andrade dos Santos¹, Maria Isabel Schinoni², Raymundo Paraná², Mitermayer Galvão dos Reis¹, Luciano Kalabric Silva¹

Recebido do Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz- Fundação Oswaldo Cruz.

RESUMO

No Brasil o tratamento para Hepatite B crônica, tem sido disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde há mais de 10 anos. O objetivo foi analisar o tratamento dos pacientes com hepatite B crônica, em dois Centros de Referência em Hepatites Virais na Região Nordeste e Norte do Brasil, comparando com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hepatite B do Ministério da Saúde. Foram incluídos no estudo 527 pacientes em atendimento ambulatorial. No algoritmo 4.1 foi observado que existe uma dificuldade em seguir a recomendação do Ministério da Saúde, nos dois serviços de referência, 78,9% e 72% Região Nordeste e Norte respectivamente. O algoritmo 4.2, foi o algoritmo que apresentou no geral mais de 90% de seguimento na recomendação do Protocolo Clínico, devido que os pacientes são na sua grande maioria AgHBe negativo. O algoritmo 4.3 aproximadamente 85% dos pacientes da Região Nordeste estava dentro da recomendação do Protocolo Clínico para Hepatite B crônica, entretanto, nenhum paciente da Região Norte. O Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B foi um grande passo e avanço. Uma ferramenta importantíssima dentro da realidade do tratamento para Hepatite B e foi possível incorporar novas drogas e indicadores de tratamento embasados na Medicina Baseada em Evidências e nos Consensos Internacionais pelo Ministério da Saúde.

Descritores: Hepatite B; Guias como assunto; Antivirais; Brasil

ABSTRACT

In Brazil the treatment for Hepatitis B chronic, has been provided by the National Health System for over 10 years. The aim was to analyze the treatment of patients with chronic hepatitis B in two reference centers in Viral Hepatitis in the Northeast and North of Brazil, compared to the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines Hepatitis B of the Ministry of Health. The study included 527 patients in outpatient care. In algorithm 4.1 it was observed that there is a difficulty in following the recommendation of the Ministry of Health in two reference centers, 78.9% and 72% northeast and north respectively. The 4.2 algorithm, the algorithm was presented in general more than 90% follow-up on the recommendation of the Clinical Protocol because patients are mostly negative HBeAg. The algorithm 4.3 approximately 85% of patients in the Northeast was in the recommendation of the Clinical Protocol for chronic hepatitis B, however, no patients in the Northern Region. The Clinical Protocol Therapeutic Guidelines for Hepatitis B was a big step and advance. An important tool within the reality of treatment for hepatitis B and it was possible to incorporate new drugs and treatment indicators grounded in Evidence-Based Medicine and the International Consensus by the Ministry of Health.

Keywords: Hepatitis B; Guidelines as topic; Antiviral agents, Brazil

INTRODUÇÃO

A hepatite B crônica (HBC) é um problema de saúde pública mundial, foi considerada recentemente pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma pandemia, existindo aproximadamente 400 milhões de infectados no mundo, tendo um grande impacto pessoal, social e econômico¹. O tratamento da HBC tem como objetivo a supressão sustentada da replicação do vírus, a remissão do estado necroinflamatório hepático e a redução dos estágios avançados de fibrose, prevenindo assim, a insuficiência hepática, cirrose e a evolução para o carcinoma hepatocelular^(2,3).

No Brasil o tratamento para HBC, tem sido disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) há mais de 10 anos, com a indicação do interferon-alfa (IFN) como primeira linha de escolha. Diversos medicamentos foram aprovados para tratamento

1. Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

Data de submissão: 21/10/2015 – Data de aceite: 06/11/2015

Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Sidelcina Rugieri Pacheco
Rua Waldemar Falcão, 121 – Candeal
CEP: 40296-710 – Salvador, BA, Brasil
Tel.: (71) 3176-2254 – E-mail: srugieri@gmail.com

CEP-HUPES: Protocolo: 31177 /12: CAAE 01315812.0.0000.0049
CEP-FIOCRUZ: Protocolo: 238/2011 CAAE: 04074012.2.0000.5009
CEP-FUNDHACRE: Protocolo: 144.499/12 CAAE: 04074012.2.0000.5009

a partir de então, atualmente estão aprovados para o tratamento, os análogos de nucleos(t)ídeos (AN) Lamivudina (LAM), o Adefovir dipivoxil (ADV), Entecavir (ETV), e Tenofovir (TDF), respectivamente⁽⁴⁻⁶⁾. O AN são administrados via oral, inibem a transcrição reversa, que ocorre durante o ciclo de replicação viral no hepatócito. O tratamento para HBC é baseado na eficácia, segurança, incidência de resistência, via de administração, custo, presença ou ausência de cirrose. Entretanto, o tratamento com AN é a longo prazo, podem favorecer as mutações de resistência no genoma de HBV, tendo um forte impacto na resposta ao tratamento e no curso da doença^(4,7). Foram organizados consensos terapêuticos (guidelines), na Europa e nos Estados Unidos que servem como referência para outros países, pautados principalmente nos níveis séricos de aminotransferases (ALT/AST), carga viral (HBV-DNA) (*em inglês: Hepatitis B virus*), AgHBe positivo ou negativo, e cirrose⁽⁸⁻¹⁰⁾.

O Ministério da Saúde⁽⁵⁾, através do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Co-infecções (2011), amplia, regulamenta e universaliza a nível nacional os critérios e acesso ao tratamento para hepatite B, categoriza os algoritmos de tratamento, opções de terapia de resgate e as indicações para pacientes co-infetados, embasado nas recomendações da Organização Mundial de Saúde, nas Diretrizes Internacionais para o HBC e na Medicina Baseada em Evidências. A partir de então, a comunidade médica, tem um guia para orientação na conduta clínica.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Co-infecções apresenta basicamente três algoritmos de tratamento. O algoritmo 4.1 engloba os pacientes virgens de tratamento, AgHBe + (positivo) e não cirróticos, o 4.2 os pacientes virgens de tratamento, AgHBe - (negativo) e não cirróticos e o algoritmo 4.3 abrange os pacientes virgens de tratamento, cirróticos e AgHBe independente se for positivo ou negativo. No protocolo há abordagens para terapia de resgate, para pacientes que foram tratados, as mutações para resistência, e situações especiais, como tratamento em crianças, co-infetados por HIV (*em inglês: Human immunodeficiency virus*), VHC (*em inglês: viral hepatitis C*) e VHD (*em inglês: viral hepatitis Delta*).

O objetivo deste estudo, foi analisar a condução do tratamento para os pacientes com hepatite B crônica, na Região Nordeste representado pelo Ambulatório de Referência de Hepatologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (HUPES-UFBA) em Salvador, Bahia e na região Norte pela Fundação Hospital do Estado do Acre (FUNDHACRE) do Hospital das Clínicas do Acre, em Rio Branco, comparando

a conduta terapêutica, com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hepatite Viral Crônica B do Ministério da Saúde.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo exploratório descritivo do tipo corte transversal, que abrange o período de 2011 a 2015. Foram incluídos 527 pacientes com HBC em acompanhamento nos Ambulatórios de Referências de Hepatologia do Complexo HUPES (Região Nordeste) e do FUNDHACRE (Região Norte). Este estudo foi submetido de acordo com a resolução vigente em 2011 (196/96) do Conselho Nacional de Saúde, tendo obtido parecer favorável do comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz -Fundação Oswaldo Cruz (CEP-CPqGM), CEP-HUPES e do CEP-FUNDHACRE.

Todos os participantes com HBC em atendimento ambulatorial foram convidados a participar do estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foi realizada entrevista e revisões de prontuários dos participantes a fim de obtermos os resultados de exames sorológicos (AgHBs, AgHBe, anti-HBs, anti-HBe, anti-VHC, anti-HDV, VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*), anti-HIV, anti-HTLV I/II), bioquímicos (ALT, AST), virológicos (Carga Viral-HBV DNA), e esquema terapêutico adotado.

Os questionários aplicados durante a entrevista apresentavam codificação, não permitindo a identificação do indivíduo. Os dados foram analisados através do pacote estatístico Software SPSS versão 21.0 para Windows. Os eventos de interesse foram descritos através de frequências e de medidas de tendência central (média, mediana) e dispersão (desvio-padrão).

Os pacientes foram categorizados nos algoritmos 4.1, 4.2 e 4.3, conforme suas características clínicas e resultados laboratoriais para o monitoramento ou tratamento contidos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções (2011).

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 320 pacientes com HBC em acompanhamento no Ambulatório de Referência do Complexo HUPES. A maioria dos pacientes foi do sexo masculino (59,3%), a faixa etária foi de 18 a 83 anos com uma média de idade e desvio padrão de 44,75±12,4. O tempo médio de acompanhamento ambulatorial são de 8 anos, com uma faixa que se estende de 1 a 20 anos de acompanhamento (Tabela 1). No FUNDHACRE foram incluídos 207 pacientes em acompanha-

Tabela 1. Características sócio-demográficas dos pacientes com HBC atendido no HUPES-UFBA e no FUNDHACRE, 2011-2015

Características demográficas	HUPES			FUNDHACRE		
	N*=320	%	Média±DP	N*=207	%	Média±DP
Sexo						
Masculino	179	59,3		87	42	
Idade						
Mínimo	18		44,75±12,4	18		40,36±13,9
Máximo	83			72		

*Resultado varia de acordo com a disponibilidade dos dados.

mento no Ambulatório de Referência de Hepatites, a maioria foi do sexo feminino com 57,0%, a faixa etária foi de 18 a 72 anos com uma média de idade de 40,36±13,9.

Os pacientes foram todos diagnosticados com HBC, apresentaram AgHBs positivo (100%) por mais de 6 meses. A maior frequência foi dos pacientes AgHBe negativos com 86,1% (390), AgHBe positivo com 13,9% (63). Entretanto, 74 pacientes não tinham no momento da coleta dos dados informações para AgHBe.

Os níveis séricos das aminotransferases (ALT e AST) e carga viral detectável (VHB-DNA) foram avaliados no pré-tratamento. Os níveis de aminotransferases ALT/AST dos pacientes do Complexo HUPES 78% estavam com os níveis séricos normais, dentro dos valores de referência, e 22% estavam com os níveis elevados, acima do valor de referência. O VHB-DNA foi detectável em 59,3%. Os níveis de aminotransferases ALT/AST dos pacientes do FUNDACRE 71,4% estavam com os níveis séricos normais, dentro dos valores de referência, e 28,6% estavam com os níveis elevados, acima do valor de referência. O VHB-DNA foi detectável em 99,5% (Tabela 2).

Os pacientes do Complexo HUPES que estão em tratamento para HBC correspondem a 41,1% e os não tratados (virgens de tratamento), que são os que nunca utilizaram droga para o tratamento da HBC, correspondem a 58,9%. As drogas mais utilizadas foram entecavir (ETV) 42,1%, tenofovir (TDF) 23,6%, lamivudina (LAM) 20%, interferon (IFN) 14,3%, e adefovir (ADF) 3,6%. Os pacientes do FUNDHACRE que estão em tratamento para HBC correspondem a 27,1% e os não tratados, correspondem a 72,9%. As drogas mais utilizadas foram IFN 38,5%, ETV 32,7%, TDF 30,8% e LAM 3,8% (Tabela 3).

Os pacientes do Complexo HUPES que foram avaliados para o seguimento do Protocolo de Diretrizes Terapêuticas para HBC foram 85% (272), sendo que dos 320 pacientes que foram considerados com HBC, devido a presença de AgHBs por mais de 6 meses, 15% (48) não tinham alguns dos critérios descritos no prontuários para que fossem alocados dentro dos algoritmos (4.1, 4.2 e 4.3 ou co-infetados) e 8,4% (24) estão em tratamento, antes das Diretrizes do Ministério da Saúde entrar em vigor (2011). No algoritmo 4.1 que tem como critérios virgem de tratamento, AgHBe +, não cirrótico, 78,9% seguiram o que está preconizado no Protocolo. No algoritmo 4.2 que tem como critérios virgem de tratamento, AgHBe -, não cirrótico, 91,5% seguiram o que está preconizado no Protocolo. No algoritmo 4.3 que tem como critérios virgem de tratamento, AgHBe + ou -, cirrótico, 75% seguiram o que está preconizado no Protocolo. Os co-infetados que são menos de 2% dos pacientes, não puderam ser avaliados, devido que estão ou foram tratados antes da diretriz entrar em vigor.

Os pacientes do FUNDHACRE que foram avaliados para o seguimento do Protocolo de Diretrizes Terapêuticas para HBC foram 88,8% (184), sendo que dos 207 pacientes que foram considerados com HBC, devido a presença de AgHBs por mais de 6 meses, 11,1% não tinham alguns dos critérios descritos nos prontuários para que fossem alocados dentro dos algoritmos (4.1, 4.2 e 4.3 ou co-infetados). No algoritmo 4.1 que 72% seguiram o que está preconizado no Protocolo. No algoritmo

4.2, 85,6% seguiram o que está preconizado no Protocolo. No algoritmo 4.3 nenhum paciente tinha os critérios para ser alocados. Para co-infecções, 25 pacientes apresentaram reativos para o anti-VHD (hepatite delta), e 24% seguiram a recomendação de tratamento (Tabela 4).

DISCUSSÃO

Os Protocolos Clínico ou Diretrizes Terapêuticas são ferramentas que se configuram como um tipo de tecnologia lógica que visam organizar, uniformizar a conduta dos profissionais da saúde diante das diversas situações que possam enfrentar na rotina dos serviços de saúde⁽¹¹⁾. Eles se propõem a nortear as tomadas de decisões e manejo terapêutico desses profissionais através do delineamento de diretrizes clínicas embasadas no movimento internacional da Medicina Baseada em Evidências⁽¹²⁾.

Seguindo essa tendência mundial, o Brasil desde 2002, inicialmente por meio de portarias, estabelecem consensos para tratamento para hepatite B^(11,13). Um marco foi alcançado com o lançamento em 2011 do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas para o manejo da Hepatite B, que tem como objetivo uniformizar a nível nacional, o uso racional do arsenal terapêutico, pautado em algoritmos de tratamento (4.1, 4.2 e 4.3 e co-infec-

Tabela 2. Resultados dos marcadores bioquímicos ALT/AST e HBV-DNA na admissão e no pré-tratamento dos pacientes HBC em acompanhamento ambulatorial, atendidos no HUPES-UFBA e no FUNDHACRE, 2011-2015

Marcadores bioquímicos	HUPES		FUNDHACRE	
	n=295	%	n=196	%
Pré-tratamento				
Aminotransferases (ALT/AST)				
Normal	238	78	140	71,4
Elevada	67	22	56	28,6
HBV-DNA				
Detectável	175	59,3	195	99,5

*Total varia conforme a disponibilidade do dado na revisão de prontuário.

Tabela 3. Características do tratamento antiviral dos pacientes com HBC atendido no HUPES-UFBA e no FUNDHACRE 2011-2015

Tratamento	HUPES		FUNDHACRE	
	n=307	%	n=199	%
Histórico de tratamento				
Não tratados	181	58,9	145	72,9
Em curso	126	41,1	54	27,1
Droga antiviral				
IFN	20	14,3	20	38,5
LAM	28	20	2	3,8
ENT	59	42,1	17	32,7
ADF	5	3,6		
TDF	33	23,6	16	30,8

*Total varia conforme a disponibilidade do dado na revisão de prontuário.

Tabela 4. Comparação do tratamento antiviral indicado para os pacientes com HBC com o Protocolo de Diretrizes Terapêuticas atendido no HUPES-UFBA e no FUNDHACRE, 2011-2015

Algoritmo de tratamento	HUPES			FUNDHACRE		
	Elegíveis n=272	Seguiram a recomendação do MS	%	Elegíveis n=184	Seguiram a recomendação do MS	%
4.1 Virgem de tratamento, AgHBe+, não cirrótico	38	30	78,9	25	18	72
4.2 Virgem de tratamento, AgHBe-, não cirrótico	194	178	91,5	134	119	85,6
4.3 Virgem de tratamento, AgHBe+ou-, cirrótico	16	12	75	-	-	-
Co-infectado HBV-VHD	-	-	-	25	6	24

*Total varia conforme a disponibilidade do dado na revisão de prontuário.

ções) principalmente na presença ou ausência do AgHBe, níveis de ALT e carga viral (DNA-VHB)⁽⁵⁾.

O ambulatório Magalhães Neto, do Complexo HUPES da Região Nordeste, e o Serviço de Assistência Especializada do FUNDHACRE da Região Norte são considerados como referência para os pacientes com hepatites virais, atuando há mais de 20 anos no acompanhamento, monitoramento e tratamento dos pacientes com hepatite B crônica. Os pacientes em atendimento ambulatorial do Complexo HUPES são na sua grande maioria do sexo masculino, em média 8 anos de acompanhamento ambulatorial e mais de 70% foram AgHBe-. Os pacientes do FUNDHACRE foram na sua grande maioria do sexo feminino, e mais de 80% foram AgHBe-. No geral, 86,1% foram AgHBe-. Os pacientes AgHBe- são os que tendem a evoluir clinicamente para as formas mais grave da doença hepática crônica. E muitos trabalhos vem demonstrando, principalmente no Brasil, essa realidade da maior prevalência dos pacientes HBC com marcador sorológico AgHBe-⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

A avaliação do paciente pré-tratamento é fundamental e objetiva selecionar os indivíduos que serão tratados ou que continuarão a ser monitorados. A conduta clínica deve ser pautada, no status clínico, exame físico, histologia hepática, provas de função hepática, mas principalmente nos níveis séricos das aminotransferases (ALT, AST), e sorologias para o VHB (AgHbs, AgHbe/anti-Hbe, anti Hbc (total e IgM), anti-Hbs), HIV, VHC e VHD (co-infecções) e níveis de HBV DNA^(4,8).

Em relação aos pacientes que tiveram histórico de tratamento, desse universo, os pacientes virgens de tratamento foram 58,9% do Complexo HUPES e 72,9% do FUNDHACRE. Em relação aos pacientes em tratamento, 41,1% do Complexo HUPES e 27,1% do FUNDHACRE. Nos dois serviços as maiores frequências são de pacientes virgens de tratamento, que estão sendo monitorados para ALT/AST e HBV-DNA, como prevê o Protocolo de Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

Para o primeiro esquema terapêutico, a maior frequência de indicação ao tratamento formam os AN, ETV e TNE, correspondendo a mais de 60% das prescrições. Dois pontos podem ser destacados em relação a maior frequência dessas drogas, primeiro que seguindo a recomendação do Ministério da Saúde, pelo o Protocolo de Diretrizes Terapêuticas, os pacientes AgHBe- devem ser tratados como primeira droga de escolha

por ETV e TNE, e segundo são drogas que tem maior barreira genética, diminuindo assim o risco de adquirir a longo prazo resistência antiviral.

O algoritmo 4.1 que abrange os pacientes virgens de tratamento AgHBe+ e não cirróticos, quando apresenta ALT normal, o paciente deve ser monitorado a cada 3 meses, entretanto, se o paciente apresentar ALT alterada, o tratamento deve ser iniciado com IFN, independente da carga viral DNA-VHB, isto é explicado porque os pacientes que apresentam AgHBe+, existe uma alta probabilidade da carga viral estar acima de 20.000UI/ml.

O IFN foi à primeira droga aprovada para o tratamento para os pacientes com HBC, o tratamento tem em média uma duração de 16 a 24 semanas. Entretanto foi observado que existe uma dificuldade em seguir a recomendação do Ministério da Saúde, nos dois serviços de referência, os que se enquadraram no algoritmo 4.1, apenas 78,9% no Complexo HUPES e 72% no FUNDHACRE, seguiram o que está preconizado no Protocolo Clínico.

Todavia, apesar de não estar devidamente documentado no prontuário do paciente, há contraindicações ao uso do IFN descrito no Protocolo Clínico, como descompensação hepática, gestação, neoplasias, infecções ativas, doenças auto-imunes, granulocitopenia ou plaquetopenia críticas, depressão psíquica acentuada, além de concomitâncias mórbidas de maior gravidade pelos eventos adversos associados ao IFN⁽¹⁸⁾.

O IFN como qualquer outra droga apresenta vantagens e desvantagens, apesar da administração ser intramuscular, três vezes por semana, entretanto têm como vantagem o período determinado de tratamento, maior taxa de redução de AgHBe e AgHBs, a Resposta Viroológica Sustentada (RVS) nos pacientes e a ausência de resistência ao IFN. Contudo, são diversos os efeitos adversos e sua utilização é limitada em pacientes com doença hepática avançada ou descompensada⁽¹⁹⁾. Utilizando os parâmetros adotados no Brasil, no aspecto econômico demonstrou ser a alternativa com a melhor relação custo-efetividade. Ou seja, os efeitos alcançados justificam o valor gasto com a droga⁽²⁰⁾.

Em relação ao algoritmo 4.2 que abrange os pacientes virgens, mas AgHBe-, quando a ALT alterada e carga viral acima de 2000UI/ml, o paciente deve ser tratado com TDF, caso existe contraindicação em pacientes renais crônicos, indica-se o ETV. Os AN como são administrados via oral, os eventos adversos são

praticamente inexistentes, o risco é mínimo ou ausente de resistência, boa tolerabilidade e RVS obtida na grande maioria dos pacientes aderentes ao tratamento⁽²¹⁾. Os pacientes atendidos nos dois serviços, são na sua maioria AgHBe negativo, e são os estão dentro dessa recomendação do Ministério da Saúde, e foi o algoritmo que apresentou no geral mais de 90% de seguimento na recomendação do Protocolo Clínico.

O algoritmo 4.3 abrange os pacientes cirróticos, independente da positividade do AgHBe, da carga viral DNA-VHB e dos níveis de aminotransferases, o critério central nesse algoritmo é a classificação do Child-Pugh. Resumidamente, os pacientes que foram classificados como Child-Pugh A, AgHBe-, se os níveis de aminotransferases estiverem normais e a carga viral DNA-VHB estiverem <200UI/ml os pacientes devem ser monitorados, agora, se os níveis de aminotransferases estiverem alteradas e o DNA-VHB >200UI/ml o tratamento é indicado, como primeira droga de escolha, o entecavir. Os pacientes classificados como Child-Pugh B e C, encaminhados para o ambulatório de transplante hepático. Nesse algoritmo, aproximadamente 85% dos pacientes do Complexo HUPES estavam dentro da recomendação do Protocolo Clínico para Hepatite B crônica, entretanto, nenhum paciente do FUNDHACRE tinha os critérios para ser alocados dentro desse algoritmo.

Uma particularidade dos pacientes do FUNDHACRE, como são pacientes que estão na área endêmica da região da Amazônia ocidental, existe uma alta prevalência de co-infecção com o vírus da Hepatite D (delta), considerada como uma superinfecção podendo evoluir para hepatite fulminante⁽²²⁻²⁴⁾. Dos pacientes do presente estudo, 12,1%⁽²⁵⁾ apresentaram co-infecção com VHB-VHD, e destes apenas 24% seguiram a recomendação do Protocolo Clínico para co-infecções, entretanto, como trata-se de um estudo de corte-transversal, isto é a realidade no momento da coleta de dados. Para os pacientes co-infectados com o vírus delta, quando diagnosticado o paciente deve ser tratado com IFN-peg ou se a o VHB-DNA for acima de 2000UI/mL o tratamento deve ser IFN-LAM ambos por 48 semanas. Como trata-se de uma doença grave e poucos são os estudos clínicos controlados efetivos e os AN, como LAM e ADF não apresentaram resultados satisfatórios, apenas o IFN, o Protocolo Clínico recomenda que todos os casos deverão ser seguidos e notificados ao Programa Nacional de Hepatites Virais para que se faça o monitoramento dos resultados.

Com base nos resultados discutidos, há alguns pontos que devem ser considerados e apontados para futuras discussões e adaptações do protocolo. Os pacientes virgens de tratamento, por exemplo, podem apresentar mutações de resistência, sendo assim, torna-se importante antes do início do tratamento, realizar o levantamento das mutações antes da decisão da melhor escolha terapêutica, o rastreamento das mutações permite a escolha da melhor droga que pode aumentar as chances de alcançar a RVS⁽²⁵⁻²⁷⁾.

Outro ponto que deve ser abordado é a quantificação do AgHBs que se destaca como indicador prognóstico e na avaliação de resposta ao tratamento. Foi observado que os pacientes em uso de AN apresentam um padrão de declínio do AgHBs variável, sendo pouco frequente a ocorrência de clareamento do

AgHBs durante o tratamento com AN^(28,29). Entretanto, a perda do AgHBs e a soroconversão para anti-HBs podem ocorrer espontaneamente em 1 a 3% dos casos por ano, geralmente após vários anos com HBV-DNA persistentemente indetectável⁽³⁰⁾. O rastreamento das mutações de resistência e a quantificação do AgHBs podem ser uma mais uma alternativa para auxiliar na tomada de decisão e no manejo clínico, que no Brasil não está disponibilizado na Rede Pública, apenas em poucos laboratórios particulares ou em protocolos de pesquisa.

O Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B, foi um grande passo e avanço. Uma ferramenta importantíssima dentro da realidade do tratamento para Hepatite B e foi possível incorporar novas drogas e indicadores de tratamento embasados na Medicina Baseada em Evidências e nos Consensos Internacionais pelo Ministério da Saúde. Entretanto, passados quase 5 anos da sua incorporação, torna-se necessário atualizar com as novas propostas apresentadas nas revisões dos Consensos Internacionais e na produção científica, avaliar as lacunas de classificação dos algoritmos para que todos os pacientes possam ser alocados corretamente e facilitando que os mesmos possam alcançar a RVS no tratamento para Hepatite B.

Agradecimentos

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro através do processo 478322/2012-7.

REFERÊNCIAS

1. Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2014;384(9959):2053-63.
2. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Ilorjr UH; REVEAL-HBV study group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006;295(1):65-73.
3. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1118-29. Erratum in: *N Engl J Med*. 2004;16(12):351.
4. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009;50(3):661-2.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST AIDS e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas para o tratamento da hepatite viral crônica B e Coinfecções [Internet]. Brasília(DF): MS; 2011. [citado 2016 Jan 21]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvsm/publicacoes/protocolos_diretrizes_hepatite_viral_c_coinfecoes.pdf
6. Brasil. Ministério da Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Secretária de Vigilância em Saúde. Hepatites Virais no Brasil. Situações, Ações. Agenda [Internet]. Brasília(DF): MS; 2011. [citado 2015 Nov 21]. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2011/50069/agendahepatites_2011_pdf_19532.pdf
7. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t) ide analogues. *Gastroenterology*. 2009;137(5):1593-608.
8. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012;57(1):167-85. Erratum in: *J Hepatol*. 2013;58(1):201.

9. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HL, Chien RN, Liu CJ, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatology*. 2012;6(3):531-61.
10. Lok AS. Personalized treatment of hepatitis B. *Clin Mol Hepatol*. 2015;21(1):1-6.
11. Silva LK. Avaliação tecnológica e avaliação de custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2003;8:501-20
12. Schneider S, Stein A, Camargo CG, Buchabqui JA, Sirena S, Moretto A, et al. Protocolos Clínicos embasados em evidências: a experiência do Grupo Hospitalar Conceição. *Rev AMRIGS*. 2003;47(2):104-14.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas hepatite viral crônica B. Brasília (DF): MS; 2002.
14. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, Hsiao CK, Chen PJ, Chen DS, Chen CJ; Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2002;347(3):168-74. Comment in: *N Engl J Med*. 2002;347(21):1721-2; author reply 1721-2. *N Engl J Med*. 2002;347(3):208-10.
15. Galizzi FJ, Teixeira R, Fonseca JC, Souto FJ. Clinical profile of hepatitis B virus chronic infection in patients of Brazilian liver reference units. *Hepatology*. 2010;4(2):511-5.
16. Chachá SG, Ferreira SC, Costa TV, Almeida Filho LC, Villanova MG, Souza FF, et al. Clinical, demographic and epidemiological characteristics of patients with hepatitis B followed at a university hospital in southeastern Brazil: predominance of HBeAg negative cases. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011;44(1):13-7.
17. Assis DR, Tenore SB, Pinho JR, Lewi DS, Ferreira PR. Caracterização de uma coorte ambulatorial de pacientes com infecção por vírus da hepatite B crônica. *Einstein (São Paulo)*. 2015;13(2):189-95.
18. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, Simon C, So TM, Gerken G, de Man RA, Niesters HG, Zondervan P, Hansen B, Schalm SW; HBV 99-01 Study Group; Rotterdam Foundation for Liver Research. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet*. 2005;365(9454):123-9.
19. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, Gane E, Fried MW, Chow WC, Paik SW, Chang WY, Berg T, Flisiak R, McCloud P, Pluck N; Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005;352(26):2682-95. Comment in: *ACP J Club*. 2006;144(1):5. *N Engl J Med*. 2005;353(15):1630-1; author reply 1630-1. *Rev Gastroenterol Disord*. 2005;5(4):223-7. *N Engl J Med*. 2005;352(26):2743-6
20. Almeida A, Silva AL, Brandão CM, Chergighia ML, Andrade EI, Araújo de Oliveira GL, et al. Custo-efetividade dos análogos de nucleosídeos/nucleotídeos para hepatite crônica B. *Rev Saúde Pública*. 2012;46(6):942-9.
21. Buti M. HBeAg-positive chronic hepatitis B: Why do I treat my patients with Nucleos(t)ide Analogs? *Liver Int*. 2014;34 (Suppl 1): 108-11.
22. Viana S, Paraná R, Moreira RC, Compri AP, Macedo V. High prevalence of hepatitis B virus and hepatitis D virus in the Western Brazilian Amazon. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;73(4):808-14.
23. Braga WS, Brasil LM, Souza RA, Castilho MC, Fonseca JC. Ocorrência da infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) e delta (VHD) em sete grupos indígenas do Estado do Amazonas *Rev Soc Bras Med Trop*. 2001;34(4):349-55.
24. Bensabath G, Leão RN. Epidemiologia na Amazônia brasileira. In: Focaccia R, organizador. *Tratado de hepatites virais*. São Paulo: Atheneu; 2003. p. 1-26.
25. Zhang Q, Liao Y, Cai B, Li Y, Li L, Zhang J, An Y, et al. Incidence of natural resistance mutations in naive chronic hepatitis B patients: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(2):252-61.
26. Nguyen MH, Garcia RT, Trinh HN, Nguyen HA, Nguyen KK, Nguyen LH, et al. Prevalence of hepatitis B virus DNA polymerase mutations in treatment-naive patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(11-12):1150-8.
27. Xu J, Wu B, Wang JH, Huang L, Wang DY, Zhao L, et al. Pre-existing mutations in reverse transcriptase of hepatitis b virus in treatment-naive chinese patients with chronic hepatitis B. *PLoS One*. 2015;10(3):e0117429. doi:10.1371/journal.pone.0117429.
28. Seto W, Liu K, Wong DK, Fung J, Huang F, Hung IF, et al. Pattern of hepatitis B surface antigen decline and HBV DNA suppression in Asian treatment-experienced chronic hepatitis B patients after three years of tenofovir treatment. *J Hepatol*. 2013;59(4):709-16.
29. Chevaliez S, Hézode C, Bahrami S, Grare M, Pawlotsky JM. Long-term hepatitis B surface antigen (HBsAg) kinetics during nucleoside /nucleotide analogue therapy: finite treatment duration unlikely. *J Hepatol*. 2013;58(4):676-83. Comment in: *J Hepatol*. 2013;58(4):641-2. Comment in: *J Hepatol*. 2013;58(4):641-2.
30. Martinot-Peignoux M1, Boyer N, Colombat M, Akreimi R, Pham BN, Ollivier S, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol*. 2002;36(4):543-8.