

MINISTÉRIO DA SAÚDE

HEPATITE AUTOIMUNE

PORTARIA CONJUNTA SAES/SCTIE/MS
Nº 14, DE 9 DE MAIO DE 2018

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da HAI é feito pela soma de informações clínicas, bioquímicas, histopatológicas e de resposta ao tratamento.

Corroboram com o diagnóstico:

- Aumento expressivo nas concentrações séricas de gamaglobulinas.
- Grau de elevação das AST/TGO e ALT/TGP superior ao grau de elevação da fosfatase alcalina.
- Presença de FAN, AML ou anti-LKM1 positivos.
- Ausência de anticorpo antimitocondrial.
- Exame histopatológico com hepatite de interface sem lesões biliares, granulomas ou alterações proeminentes sugestivas de outra doença.

Recomenda-se para o diagnóstico de pacientes com suspeita de HAI a utilização do Escore Revisado e Adaptado para Diagnóstico de Hepatite Autoimune (ERDHAI) e dos Critérios Simplificados para Diagnóstico de HAI, observando o seguintes parâmetros:

- **Sem outras doenças autoimunes** concomitantes: critérios de ERDHAI.
- **Com doenças autoimunes conhecidas** - critérios simplificados.

Consultar as Tabelas 1 e 2 do Item 3. Diagnóstico do PCDT Hepatite Autoimune – PT nº 14, de 9 de maio de 2018.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que apresentem as duas condições abaixo:

- Diagnóstico definido ou provável de HAI segundo a escala ERDHAI ou, se houver outras doenças autoimunes concomitantes, os critérios simplificados; E
- Pelo menos um dos itens abaixo:
 - a) AST/TGO 10 vezes acima do valor normal;
 - b) AST/TGP 5 vezes acima do valor normal associado a gamaglobulina 2 vezes acima do valor normal;
 - c) pontuação no índice de atividade histológica maior ou igual a 4;
 - d) hepatite de interface, necrose em ponte ou multilobular à histologia;
 - e) cirrose com atividade inflamatória;
 - f) sintomas constitucionais incapacitantes.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem:

- Biópsia hepática com ausência de infiltrado inflamatório (ausência de atividade), mesmo com cirrose, pois não há evidência de benefício de terapia imunossupressora nestes casos.
- Diagnóstico de colangite biliar primária ou de colangite esclerosante primária.
- Evidência de causas infecciosas, tóxicas ou metabólicas.
- Contra-indicação ou intolerância ao uso de prednisona ou azatioprina.

TRATAMENTO

FÁRMACOS

- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg;
- Azatioprina: comprimidos de 50 mg

A prednisona usada isoladamente ou em dose baixa associada a azatioprina é a base da indução do tratamento de HAI. A associação de prednisona e azatioprina é preferida pela menor frequência de efeitos adversos secundários ao corticosteroide.

INTRODUÇÃO

O início da **hepatite autoimune** (HAI) é insidioso em 50% dos casos, com os pacientes apresentando fadiga, náusea, anorexia, perda de peso, dor ou desconforto abdominal, icterícia, rash cutâneo, artralgias e mialgias.

Ao exame físico, podem estar presentes: hepatoesplenomegalia, ascite, eritema palmar, aranhas vasculares, edema periférico e encefalopatia.

Cerca de 30% dos pacientes apresentam um quadro agudo, com icterícia intensa, sendo essenciais a identificação precoce e o tratamento adequado para evitar progressão para insuficiência hepática.

O restante dos casos é assintomático, sendo identificados pelo achado incidental de aumento dos níveis séricos de aminotransferases/transaminases (AST/TGO e ALT/TGP).

A mortalidade chega a 40% nos primeiros seis meses nos portadores de doença grave que não receberam terapia imunossupressora.

A prevalência da HAI, baseada em estatísticas internacionais realizadas na Europa setentrional, situa-se em cerca de 17 casos por 100.000 habitantes.

CID 10

K75.4 Hepatite autoimune

BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Aumento da expectativa de vida.
- Melhora da qualidade de vida.
- Melhora dos sintomas clínicos.
- Diminuição da atividade inflamatória ao exame da amostra de biópsia hepática.
- Normalização das aminotransferases/transaminases.

CASOS ESPECIAIS

- Crianças
- Portadores de cirrose
- Gestantes
- Mulheres pós-menopáusicas e pacientes idosos
- Pacientes com HAI de apresentação aguda
- Pacientes com sobreposição de manifestação (overlap)

Consultar Item 6. Casos Especiais do PCDT Hepatite Autoimune

TRATAMENTO (continuação)

O uso de prednisona isoladamente é uma alternativa (conforme tabela abaixo) como forma de tratamento de manutenção, para pacientes com resposta incompleta ao tratamento indutor de remissão ou com múltiplas recaídas.

Indicações ideais para monoterapia com prednisona ou associação de prednisona e azatioprina

PREDNISONA E AZATIOPRINA	PREDNISONA EM MONOTERAPIA
Mulheres pós-menopáusicas Osteoporose Diabetes Hipertensão arterial sistêmica Labilidade emocional/depressão Obesidade Acne	Citopenias Gestação Doença maligna atual Curto período de tratamento (< 6 meses) Deficiência de tiopurina-metiltransferase

Remissão: ausência de sintomas, normalização dos níveis de bilirrubinas e g-maglobulina, ALT/TGP e AST/TGO abaixo do limite superior da normalidade e melhora histológica com no máximo infiltrado portal e ausência de hepatite de interface.

Falha terapêutica: aumento de AST/TGO em dois terços do valor pré-tratamento, piora da atividade histológica ou surgimento de encefalopatia ou de ascite a despeito de adequada adesão ao tratamento. Não havendo resposta adequada, com insuficiência hepática irreversível, deverá ser indicado transplante hepático.

Resposta incompleta: melhoras clínica, bioquímica e histológica, contudo, sem resposta completa após 3 anos de tratamento contínuo. Os pacientes devem ser mantidos em tratamento de manutenção com prednisona (dose baixa) ou azatioprina.

Toxicidade por medicamento: Há necessidade de redução ou interrupção temporária ou definitiva do uso do medicamento. A prednisona é o fármaco que mais frequentemente causa toxicidade.

Recaída: Pacientes com recaída após a retirada da imunossupressão que se segue à remissão histológica devem ser novamente encaminhados para tratamento de indução da remissão (Tabela 4). A recaída é caracterizada pela recrudescência dos sintomas clínicos com aumento de ALT/TGP duas vezes acima do limite superior da normalidade.

ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

• Indução da remissão

Em adultos, utilizam-se as doses preconizadas na Tabela 4. Em crianças, as doses iniciais recomendadas são de 2 mg/kg de prednisona (dose máxima de 60 mg/dia), sendo possível a associação de azatioprina como medida para redução da dose de corticosteroide.

Doses do tratamento de indução da remissão em adultos

Semanas em tratamento	Tratamento combinado		Prednisona em monoterapia
	Prednisona	Azatioprina	Prednisona
1	30 mg/dia	50-150 mg/dia	60 mg/dia
1	20 mg/dia	50-150 mg/dia	40 mg/dia
2	15 mg/dia	50-150 mg/dia	30 mg/dia
Manutenção até o desfecho do tratamento	5-15 mg/dia	50-150 mg/dia	20 mg/dia

• Esquema para falha do tratamento de indução da remissão

Iniciar com prednisona em monoterapia (60 mg/dia) ou prednisona (30 mg/dia) associada à azatioprina (150 mg/dia).

As doses são reduzidas mensalmente enquanto houver melhora laboratorial (redução de 10 mg/mês para prednisona e de 50 mg/mês para azatioprina) até atingir-se a dose de 10 mg/dia de prednisona e de 50 mg/dia de azatioprina ou 20 mg/dia de prednisona em monoterapia padrão.

• Esquema para resposta incompleta ou a partir da segunda recaída

A manutenção com prednisona em doses baixas é preconizada para resposta incompleta ou a partir da segunda recaída.

Após remissão clínica e bioquímica com a terapia de indução, reduz-se a dose de prednisona (2,5 mg/dia ou 5 mg a cada 2 dias) enquanto houver estabilidade clínico laboratorial até encontrar-se a dose mínima eficaz para manter o paciente assintomático e AST/TGO 5 vezes abaixo do limite superior da normalidade.

A manutenção com azatioprina em monoterapia tem as mesmas indicações da manutenção com prednisona em doses baixas. Após remissão clínica e bioquímica com a terapia de indução, a dose de azatioprina é aumentada gradualmente (até 2 mg/kg/dia), permitindo redução da dose de corticosteroide.

TEMPO DE TRATAMENTO

O tratamento não tem duração pré-determinada, havendo reduções de dose ou interrupção de acordo com a resposta do paciente.

MONITORAMENTO

Para pacientes em uso de corticosteroide, recomenda-se a avaliação regular da pressão arterial e realizar dosagens de potássio e sódio séricos e glicemia de jejum para identificação e tratamento de potenciais efeitos adversos sobre o metabolismo glicídico e equilíbrio hidro-eletrolítico. Para pacientes em uso de corticosteroide por períodos superiores a seis semanas, recomenda-se avaliação oftalmológica.

Pacientes que geneticamente não apresentam atividade da enzima TPMT devem realizar hemograma completo semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no segundo e no terceiro meses e, após, mensalmente.

A hepatotoxicidade da azatioprina é incomum e parece estar relacionada ao metabólito 6-metil-mercaptopurina. Deve ser realizado controle de AST/TGO e ALT/TGP na mesma periodicidade dos hemogramas nos primeiros 6 meses e, após, trimestralmente. Caracterizada hepatotoxicidade, reavaliar continuidade do tratamento

Recomenda-se rastreamento semestral de carcinoma hepatocelular (CHC) com ultrassonografia de abdome para pacientes cirróticos com HAI, apesar do risco de CHC nesta população ser menor que nos cirróticos por hepatites virais crônicas ou CBP.

REGULAÇÃO E CONTROLE

Deve-se cientificar o paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER).

As informações inseridas neste material tem a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados no PCDT. A versão completa corresponde a Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 14, de 9 de maio de 2018 e pode ser acessada em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portaria-conjunta-14_pcdt-hai_final1_sctie-1.pdf