

**MINISTÉRIO DA SAÚDE  
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE**

**PORTARIA Nº 457, DE 21 DE MAIO DE 2012**

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hepatite Autoimune

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso das atribuições, e Considerando a necessidade de se atualizar parâmetros sobre a hepatite autoimune no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença; Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação e posologia; Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS Nº 01, de 15 de janeiro de 2010; Considerando o Registro de Deliberação nº 48/2010 da Comissão de Incorporação de Tecnologias - CITEC/MS; e Considerando a avaliação do Departamento de Assistência Farmacêutica - DAF/SCTIE e do Departamento de Atenção Especializada - DAE/SAS, resolve:

Art. 1º - Fica aprovado, na forma do Anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hepatite Autoimune.

§ 1º - O Protocolo objeto desta Portaria, que contém o conceito geral da hepatite autoimune, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

§ 2º - É obrigatória a observância desse Protocolo para fins de dispensação de medicamento nele previsto.

§ 3º - É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da hepatite autoimune, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, conforme o modelo integrante do Protocolo.

§ 4º - Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 2º - Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

### ANEXO

#### PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

#### HEPATITE AUTOIMUNE

##### 1. METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Para a análise da eficácia dos tratamentos específicos de hepatite autoimune atualmente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e, portanto, disponíveis para utilização e comercialização no Brasil, foram realizadas buscas nas bases Medline/Pubmed e Cochrane. Foram avaliados todos os estudos disponíveis e selecionados metanálises e ensaios clínicos randomizados, controlados e duplo-cegos publicados até 08/03/2012, além da consulta em livros-texto e no UpToDate, versão 20.2.

Na base Medline/Pubmed, a busca foi realizada utilizando a seguinte estratégia: ("hepatitis, autoimmune" [MeSH Terms] OR "autoimmune hepatitis"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])), que resultou em 89 artigos.

Foi realizada consulta no Pubmed, com a expressão "hepatitis, autoimmune" AND Cochrane, que resultou em uma revisão sistemática.

##### 2. INTRODUÇÃO

Em 1950, Waldenström descreveu uma série de casos de mulheres jovens com uma forma de hepatite grave associada a rash acneiforme, aranhas vasculares, amenorreia e marcada elevação das concentrações séricas de gamaglobulina. Estabelecida sua origem imunológica, a doença passou a ser conhecida como "hepatite lupoide" ou "hepatite autoimune crônica ativa". Em dois encontros internacionais - em 1992, em Brighton no Reino Unido e, em 1994, em Los Angeles nos Estados Unidos -, especialistas reconheceram que os termos crônica e ativa eram desnecessários, pois a doença é a priori crônica, mas nem sempre é ativa, em razão de seu caráter flutuante. Desse modo, foi recomendado o uso da expressão hepatite autoimune (HAI) para sua designação (1).

A prevalência da HAI, baseada em estatísticas internacionais realizadas na Europa setentrional, situa-se em cerca de 17 casos por 100.000 habitantes, com uma incidência anual de 1,9 casos por 100.000 habitantes (1). No Brasil, a incidência não é plenamente conhecida. Em um Inquérito Nacional sobre Hepatite Autoimune, apresentado no XVI Congresso Brasileiro de Hepatologia em 2001, sua prevalência foi de 3,3% (2) dentre as causas de hepatopatia crônica. As principais características da HAI são um quadro histológico de hepatite de interface (periportal ou perisseptal), hipergamaglobulinemia, presença de autoanticorpos tissulares e responsividade à terapia imunossupressora na maioria dos casos (1). Na HAI tipo 1, os principais anticorpos são fator antinuclear (FAN), antimúsculo liso (AML), pANCA e anti-SLA/LP. Anti-LKM1 e o anticitosol hepático 1 (ALC-1), isoladamente ou em associação, caracterizam a HAI tipo 2 (3).

Em aproximadamente 50% dos casos, o início da doença é insidioso, com os pacientes apresentando fadiga, náuseas, anorexia, perda de peso, dor ou desconforto abdominais, icterícia, rash cutâneo, artralgias e mialgias. Ao exame físico, podem estar presentes hepatoesplenomegalia, ascite, eritema palmar, aranhas vasculares, edema periférico e encefalopatia (1,4). Cerca de 30% dos pacientes apresentam um quadro agudo, com icterícia marcada, sendo essenciais a identificação precoce e o tratamento adequado para evitar progressão para insuficiência hepática. O restante dos casos são assintomáticos, sendo identificados pelo achado incidental de aumento dos níveis séricos de transaminases (1).

A história natural e o prognóstico da HAI dependem do grau de atividade da doença e da presença ou não de cirrose (4). Elevação sustentada de aminotransferases séricas (ALT ou AST) acima de 10 vezes o limite superior da normalidade ou de 5 vezes das mesmas enzimas juntamente com a elevação de 2 vezes o valor normal de gamaglobulina associam-se a aumento na mortalidade, que pode atingir 90% em 10 anos (5,6). A mortalidade chega a 40% nos primeiros seis meses nos portadores de doença grave que não receberam terapia imunossupressora (6). A mortalidade em pacientes com cirrose não tratados é de 58% em 5 anos, sendo que a presença desta doença parece não influenciar na resposta terapêutica (7).

3. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)  
- K75.4 Hepatite autoimune

#### 4 Diagnóstico

O diagnóstico da HAI é feito pela soma de informações clínicas, bioquímicas, histológicas e de resposta ao tratamento. Devem ser afastadas causas virais, tóxicas e metabólicas antes que se possa firmar o diagnóstico. Corroboram o diagnóstico aumento expressivo nas concentrações séricas de gamaglobulinas, grau de elevação das aminotransferases/transaminases (AST/TGO e ALT/TGP) superior ao grau de elevação da fosfatase alcalina, presença de FAN, AML ou anti-LKM1 positivos, ausência de antimitocôndria e histologia com hepatite de interface sem lesões biliares, granulomas ou alterações proeminentes sugestivas de outra doença.

Em 1992, foi realizado um painel com 27 especialistas em HAI em que os critérios diagnósticos foram discutidos, tendo sido criado um escore diagnóstico, com a finalidade de padronização da doença (8). Esse escore foi estudado em uma série de contextos. Com base nesses estudos, em 1998 nova reunião foi realizada, sendo os critérios revisados e o escore levemente modificado, principalmente com a finalidade de excluir com maior precisão as doenças colestatias.

Os critérios modificados e que continuam válidos podem ser vistos na Tabela 1.

Tabela 1 - Escore revisado e adaptado para o diagnóstico de hepatite autoimune (ERDHAI) (9)

PARÂMETRO	ESCORE	NOTAS EXPLICATIVAS
Sexo feminino	+2	
Relação fosfatase alcalina/AST (TGO) (ou ALT/TGP)		a
< 1,5	+2	
1,5-3,0	0	
> 3,0	-2	
Gamaglobulina ou IgG (nº de vezes acima do normal)		
> 2,0	+3	
1,5-2,0	+2	
1,0-1,5	+1	
< 1,0	0	
FAN, AML ou anti-LKM1		b
> 1:80	+3	
1:80	+2	
1:40	+1	
< 1:40	0	
Antimitocôndria positivo	-4	
Marcadores de hepatites virais		c
Reagente	-3	
Não reagente	+3	
Consumo de fármacos hepatotóxicos atual ou recente		
Presente	-4	
Ausente	+1	
Consumo médio de álcool		
< 25 g/dia	+2	
> 60 g/dia	-2	
Histologia hepática		
Infiltrado periportal com necrose em saca-bocado	+3	
Infiltrado linfoplasmocitário predominante	+1	
Hepatócitos em roseta	+1	
Nenhum dos critérios acima	-5	
Alterações biliares	-3	
Outras alterações	-3	
Outra doença autoimune (própria ou em familiar de 1º grau)	+2	
Parâmetros opcionais		
Positividade de outro anticorpo associado a HAI	+2	d,e
HLA DR3, DR7 ou DR13	+1	d,f
Resposta ao tratamento imunossupressor		g
Completa	+2	h
Recaída com a diminuição	+3	i

a) É calculado com a divisão do número de vezes acima do limite superior da normalidade da fosfatase alcalina pelo número de vezes acima do limite superior da normalidade das aminotransferases/transaminases.

b) Consideram-se os títulos medidos por imunofluorescência indireta em tecidos de roedores ou para FAN em células Hep-2.

Títulos baixos em crianças podem ter significado, devendo ser atribuído pelo menos 1 ponto (especialmente de anti-LKM1).

c) Consideram-se os resultados laboratoriais não reagentes de anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBc total, anti-HCV e HCV-RNA qualitativo.

Se há suspeita de uma etiologia viral, pode ser necessária a exclusão de citomegalovírus e de vírus Epstein-Barr.

d) São válidos para pontuação apenas se FAN, AML e anti-LKM1 forem negativos.

e) Incluem anti-SLA/LP, p-ANCA, anti-ASGPR, anti-LC1 e antissulfatide.

f) HLA DR7 e DR13 foram incluídos no escore original de acordo com resultados de estudo realizado em São Paulo (10).

g) Se o paciente ainda não foi tratado, desconsiderar e utilizar ponto de corte pré-tratamento (ver a seguir), incluindo a pontuação apropriada após o início da terapia.

h) Considera-se resposta completa a ocorrência de pelo menos uma das seguintes situações: 1) melhora importante dos sintomas associada à normalização de AST/TGO, ALT/TGP, bilirrubinas e gamaglobulinas no prazo de 1 ano do início do tratamento e mantido por 6 meses; 2) melhora dos sintomas em 50% de AST, ALT e bilirrubinas no primeiro mês de tratamento e AST e ALT permanecendo no máximo 2 vezes o limite superior da normalidade durante os primeiros 6 meses da terapia de manutenção; 3) biópsia durante este período mostrando no máximo atividade mínima.

i) Considera-se recaída a ocorrência de uma das seguintes situações após resposta completa: 1) aumento de AST ou ALT 2 vezes acima do limite superior da normalidade; 2) biópsia hepática mostrando doença ativa; 3) retorno de sintomas que necessitem aumento da imunossupressão acompanhado de elevação de AST ou ALT.

A partir do escore obtido, o diagnóstico de HAI é feito da seguinte forma:

a) Pacientes que ainda não tenham sido tratados com imunossupressores:

- ERDHAÍ de 10 a 15 (diagnóstico provável de HAI);
- ERDHAÍ acima de 15 (diagnóstico definido de HAI).

b) Pacientes já tratados com imunossupressores:

- ERDHAÍ de 12 a 17 (diagnóstico provável de HAI);
- ERDHAÍ acima de 17 (diagnóstico definido de HAI).

Em pacientes sem resposta prévia a imunossupressores não se exclui a possibilidade do diagnóstico; recomenda-se, contudo, investigação complementar para exclusão de outras doenças, especialmente se houver alterações colestatícas no perfil bioquímico.

#### 5. Critérios de Inclusão

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que apresentem as duas condições abaixo (11):

- 1) diagnóstico definido ou provável de HAI segundo a escala ERDHAÍ; e
- 2) pelo menos um dos itens abaixo:
  - a) AST 10 vezes acima do valor normal (6);
  - b) AST 5 vezes acima do valor normal associado a gamaglobulina 2 vezes acima do valor normal (6);
  - c) hepatite de interface, necrose em ponte ou multilobular à histologia (12);
  - d) cirrose com atividade inflamatória (13);
  - e) sintomas constitucionais incapacitantes.

#### 6 Critérios de Exclusão

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentem:

- 1) biópsia hepática com ausência de infiltrado inflamatório (ausência de atividade), mesmo com cirrose, pois não há evidência de benefício de terapia imunossupressora nestes casos;
- 2) contraindicação à utilização de prednisona ou azatioprina; ou
- 3) evidência de causas infecciosas, tóxicas ou metabólicas.

#### 7 Casos Especiais

##### Crianças

O tratamento preconizado para crianças é semelhante ao dos adultos, tanto com prednisona em monoterapia quanto com prednisona e azatioprina, porém o tratamento tem sido menos estudado nessa faixa etária. Com a intenção de diminuir os efeitos deletérios sobre o crescimento, o desenvolvimento ósseo e a aparência física, é comum o uso de corticosteroide em dias alternados (14). Pacientes pediátricos podem apresentar gravidade maior do que os adultos, com menor probabilidade de remissão sustentada sem o uso de medicamentos e maiores taxas de recidiva.

##### Mulheres pós-menopáusicas e pacientes idosos

Este grupo não difere quanto ao benefício alcançado com a terapia ou quanto à gravidade da apresentação clínica, tendo as mesmas indicações de tratamento dos outros pacientes. Entretanto, apresentam risco aumentado para osteopenia, osteoporose e fraturas com o uso de corticosteroide, especialmente se prolongado. Os regimes de manutenção devem ser realizados com doses baixas de corticosteroide ou com azatioprina, caso ocorram múltiplas recaídas. Também deve ser oferecida profilaxia para osteoporose quando os pacientes estiverem recebendo mais de 5 mg de prednisona por mais de três meses, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde estabelecido para osteoporose.

##### Portadores de cirrose

Pacientes com cirrose respondem ao tratamento tão bem quanto os não cirróticos (7). Os com ascite e encefalopatia hepática têm pior prognóstico, mas a estabilização pode ser obtida com terapia específica para a descompensação hepática associada a imunossupressores.

A decisão de transplante deve ser adiada, se possível por duas semanas, a fim de se observar a resposta terapêutica. Pode haver maior incidência de efeitos adversos do corticosteroide, secundários a hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia, motivo pelo qual preconizam-se doses baixas de corticosteroide ou associação com azatioprina.

##### Gestantes

Pacientes com HAI e com cirrose não têm contraindicação para gestação, embora haja maior risco de parto prematuro, baixo peso ao nascimento e necessidade de cesariana. Pacientes com quadros avançados de cirrose podem ter complicações durante a gestação pelas alterações hemodinâmicas que ocorrem; está indicada contracepção se estiverem menstruando. A maioria das mulheres com cirrose avançada já apresenta amenorreia, não necessitando de anticoncepção.

Existe preocupação com o potencial teratogênico da azatioprina.

Mesmo que esse risco seja baixo, recomenda-se, durante a gestação, tratamento em monoterapia com corticosteroide, que elimina essa apreensão (14).

##### Pacientes com HAI de apresentação aguda

Os pacientes podem se apresentar com hepatite aguda e, raramente, com HAI fulminante. Devem ser tratados prontamente com corticosteroides, sendo a taxa de resposta semelhante à de outros pacientes com HAI.

##### Pacientes com sobreposição de manifestação (overlap)

Algumas características da HAI, como hipergamaglobulinemia, autoanticorpos e hepatite de interface podem estar presentes em outras doenças hepáticas. Em alguns casos, pode haver sobreposição de manifestações em que duas doenças possam coexistir. Há diversos relatos de sobreposição de HAI com doenças colestatícas, principalmente cirrose biliar primária (CBP) e colangite esclerosante (CE).

Não existe uma nomenclatura unificada internacionalmente para essas situações, sendo frequentemente denominadas de HAI/CBP, CBP com anticorpo antimitocondrial (AMA) negativo, HAI com AMA positivo, HAI colestática, HAI/CE, colangite autoimune e colangiopatia autoimune.

Essas síndromes são denominadas de HAI com overlap.

Pacientes com AMA (especialmente o subtipo M2) devem ser considerados, segundo o conhecimento atual, como portadores de cirrose biliar primária e deverão receber tratamento para esta condição (9).

Pacientes com HAI colestática são considerados atualmente como tendo a mesma evolução da HAI clássica, respondendo bem a imunossupressores.

Overlap de HAI/CE é mais comum em crianças, normalmente respondendo bem a corticosteroides.

## 8 Tratamento

Três ensaios clínicos clássicos avaliaram a utilidade da terapia imunossupressora para HAI. O primeiro, publicado em 1971, avaliou 49 pacientes com o diagnóstico de "hepatite crônica ativa". Os pacientes foram randomizados para receber prednisolona (15 mg) ou permanecer em acompanhamento sem tratamento. Houve diminuição significativa dos níveis da bilirrubina sérica e das globulinas totais com aumento dos níveis de albumina sérica dos que receberam prednisolona em relação aos controles. Após 6 anos de acompanhamento, morreram 3 (13,6%) dos 22 pacientes do grupo prednisolona e 15 (55,6%) dos 27 do grupo controle ( $p < 0,01$ ) (15).

Um segundo estudo realizado em 63 pacientes com "doença hepática crônica ativa acentuada" comparou o tratamento com prednisona (20 mg/dia), prednisona (10 mg/dia) associada a azatioprina (50 mg/dia), azatioprina (100 mg/dia) ou placebo. O estudo foi duplocego, mas não deixou claro se os grupos foram randomizados. Houve aumento na sobrevida, resolução dos exames de bioquímica hepática e melhora histológica nos pacientes que receberam prednisona ou associação de prednisona e azatioprina em relação ao grupo azatioprina em monoterapia e ao grupo placebo (6).

Um terceiro estudo randomizado com 47 pacientes comparou a eficácia de prednisona (15 mg/dia) em relação a azatioprina (75 mg/dia) na terapia de manutenção de pacientes com "hepatite crônica ativa" após tratamento de indução com prednisona (30 mg/dia) e azatioprina (112,5 mg/dia) por 4 semanas. O estudo foi interrompido após 2 anos de seguimento, pois a sobrevida no grupo prednisona naquele momento era de 95% e no grupo azatioprina, de 72%. Os autores não calcularam a significância estatística exata, pois os dados não tinham uma distribuição normal (13).

Analizando-se os resultados desses estudos, fica claro o benefício de prednisona em monoterapia ou associada a azatioprina, mas não de azatioprina isoladamente, em aumentar a expectativa de vida desses pacientes.

Havia dúvida quanto ao impacto da insuficiência hepática na biotransformação de prednisona a prednisolona, que é o seu metabólito ativo, o que poderia diminuir sua eficácia em pacientes hepatopatas.

Um estudo avaliou os parâmetros farmacocinéticos de prednisona em comparação com os mesmos parâmetros em voluntários saudáveis. Não foi encontrada nenhuma diferença no metabolismo de prednisona em pacientes com doença hepática crônica ativa (16), concluindo-se que ela pode ser utilizada com segurança em pacientes com HAI. Prednisona isoladamente ou em dose baixa associada a azatioprina é a base da indução do tratamento de HAI (14). Ambos os esquemas de tratamento são equivalentemente eficazes na indução da remissão, sendo que a terapia combinada permite uso de metade das doses de prednisona. A associação de prednisona e azatioprina é preferida pela menor frequência de efeitos adversos secundários ao corticosteroide (incidência de 10% versus 44%) (17). O uso de azatioprina isoladamente é uma alternativa (Tabela 2) como forma de tratamento de manutenção, para pacientes com resposta incompleta ao tratamento indutor de remissão ou com múltiplas recaídas (14).

Tabela 2 - Indicações ideais para monoterapia com prednisona ou associação de prednisona e azatioprina (14)

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

O tratamento é iniciado conforme as doses preconizadas na Tabela 3 e mantido até a remissão, falha terapêutica, resposta incompleta ou toxicidade por medicamentos.

### Remissão

Caracteriza-se por ausência de sintomas, normalização dos níveis de bilirrubinas e gamaglobulina, ALT e AST abaixo do limite superior da normalidade e melhora histológica com no máximo infiltrado portal e ausência de hepatite de interface. As melhoras clínica e bioquímica precedem a melhora histológica em 3 a 6 meses, sendo essencial a comprovação da remissão histológica antes da interrupção do tratamento.

### Falha terapêutica

Caracteriza-se por aumento de AST 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.

Os pacientes devem ser tratados com as doses preconizadas para falha do tratamento de indução da remissão (ver item 8.2). Apenas 20% alcançarão remissão histológica, sendo que os demais necessitarão de tratamento continuado. Não havendo resposta adequada, com insuficiência hepática irreversível, deverá ser indicado transplante hepático, com resultados excelentes e sobrevida de 10 anos de 75%.

Pode haver recorrência pós-transplante em 40% dos casos, sendo mais histológica do que clínica (3).

Resposta incompleta

Corresponde a 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 (ver item 8.2) (18,19).

Toxicidade por medicamento

Há necessidade de redução ou interrupção temporária ou definitiva do uso do medicamento. Prednisona é o fármaco que mais frequentemente causa toxicidade. Se o paciente ainda não estiver em uso de azatioprina e houver condições de fazê-lo, ela pode ser utilizada para redução da dose do corticosteroide. Quando os efeitos adversos são intensos, reduz-se à dose mínima possível para tentar evitá-los, sendo em alguns casos necessário interromper o tratamento.

Na presença de hepatite colestática, pancreatite, rash ou citopenia importantes secundários a azatioprina, a interrupção do fármaco é mandatória.

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 3). A recaída é caracterizada pela recrudescência dos sintomas clínicos com aumento de ALT duas vezes acima do limite superior da normalidade. A taxa de recaída é da ordem de 20% após comprovada remissão histológica e chega a 80% quando há atividade periportal no momento da retirada da imunossupressão, o que enfatiza a necessidade de comprovação histológica da remissão antes de se suspender a imunossupressão. Após uma segunda recaída, a probabilidade de se alcançar remissão duradoura sem imunossupressão é muito baixa, devendo-se manter o paciente em regime de doses baixas de prednisona ou em monoterapia com azatioprina (ver item 8.2).

Outras opções terapêuticas

Micofenolato

Até 20 % dos pacientes não respondem ou são intolerantes ao tratamento de primeira linha. Uma série de casos prospectiva com 59 pacientes (20), avaliou a resposta destes pacientes ao uso de micofenolato. Ao total, 59,3% dos pacientes tiveram resposta completa.

Nenhum dos pacientes foi não respondedor. Em virtude da ausência de estudos controlados este medicamento não foi incluído neste Protocolo.

Budesonida

Um ensaio clínico randomizado, de fase IIb, com 6 meses de acompanhamento, comparou budesonida 3 mg duas a três vezes ao dia, com prednisona 10-40 mg ao dia, ambas associadas a azatioprina 1-2 mg/kg/dia. O desfecho principal, que era normalização de transaminases sem efeitos adversos esteróide-específicos, foi obtido em 47% do grupo budesonida e 18,4% do grupo prednisona ( $P < 0,001$ )

(21). Contudo a budesonida apresentação para uso oral não está disponível comercialmente no Brasil, não sendo recomendada neste Protocolo.

### 8.1.FÁRMACOS

- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.

- Azatioprina: comprimidos de 50 mg.

### 8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Os esquemas de administração de imunossupressores são os seguintes:

Indução da remissão

Em adultos, utilizam-se as doses preconizadas na Tabela 3.

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 (14).

Tabela 3 - Doses do Tratamento de Indução da Remissão em Adultos

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

Esquema para falha do tratamento de indução da remissão

Deve-se 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, quando os pacientes devem ser tratados como os que se encontram em regimes de tratamento convencional.

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) enquanto houver estabilidade clinicolaboratorial até encontrar-se a dose mínima eficaz para manter o paciente assintomático e AST 5 vezes abaixo do limite superior da normalidade. A maior vantagem da estratégia de monoterapia com corticosteroide em doses baixas é a prevenção da teratogenicidade de azatioprina em mulheres em idade fértil.

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. A maior vantagem da estratégia de monoterapia com azatioprina é a prevenção dos efeitos adversos dos corticosteroides, em especial nas pacientes pós-menopáusicas.

### 8.3 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento deve ser mantido por tempo indeterminado, havendo reduções de dose ou interrupção de acordo com a resposta do paciente.

### 8.4. BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Aumento da expectativa de vida
- Melhora da qualidade de vida
- Melhora dos sintomas clínicos
- Diminuição da atividade inflamatória à biópsia hepática
- Normalização dos níveis das aminotransferases
- Prevenção de recaídas

## 9 Monitorização

Para pacientes em uso de corticosteroides, recomenda-se 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 corticosteroides por períodos superiores a seis semanas, recomenda-se avaliação oftalmológica (22).

A azatioprina se transforma rapidamente, depois de ingerida, em 6-mercaptopurina que por sua vez é metabolizada por três vias, duas catabólicas e uma anabólica. A via catabólica de metilação se efetua pela ação da enzima TPMT (tiopurina metil-transferase) e a outra de oxidação pela xantina oxidase (XO). A via anabólica se inicia pela ação da enzima HGPRT (hipoxantina-fosfo-ribosil-transferase) sobre a 6-mercaptopurina e leva a formação dos metabólitos ativos 6-TGN (6-tioguanínicos) que são os responsáveis pela ação imunossupressora e mielotóxica da azatioprina. Pacientes que geneticamente não apresentam atividade da enzima TPMT, ou a tem em nível muito baixo, são intolerantes à azatioprina em razão da maior oferta de 6-mercaptopurina para se formar 6TGN. Esses pacientes são extremamente sensíveis ao uso da azatioprina, mesmo com doses baixas, e a mielotoxicidade nessas situações se manifesta precocemente, após poucos dias de uso (23,24). Desta forma deve-se realizar hemograma completo semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no segundo e no terceiro meses e, após, mensalmente (25). A redução de dose ou suspensão da azatioprina devem ser feitas a critério médico. A determinação de 6-TGN poderá vir a ser útil para monitorizar a dose a ser ministrada e propiciar aumento de sua eficácia, sobretudo para os doentes com alta atividade da TPMT. Isso tem ainda fundamento limitado, mas algumas evidências demonstram que cerca de 30% dos pacientes sob uso prolongado de azatioprina não formam, em nível detectável pela metodologia atual (HPLC), os metabólitos ativos desse imunossupressor.

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

## 10 Regulação/Controle/Avaliação Pelo Gestor

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso do medicamento.

## 11 Termo de Esclarecimento e Responsabilidade – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou ao seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

## 12 Referências Bibliográficas

1. McFarlane IG. Definition and classification of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002;22(4):317-24.
2. Sociedade Brasileira de Hepatologia. Inquérito Nacional sobre Hepatite Autoimune (HAI) - 1997-1999. Disponível em: <http://www.sbhepatologia.org.br/nacional/inquer.htm>. Acessado em: 30/07/2003.

3. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354(1):54-66.
4. Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: clinical challenges. *Gastroenterology*. 2001;120(6):1502-17.
5. Geall MG, Schoenfield LJ, Summerskill WH. Classification and treatment of chronic active liver disease. *Gastroenterology*. 1968;55(6):724-9.
6. Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH, Geall MG, Gitnick GL, Elveback LR, et al. Clinical, Biochemical, and Histological Remission of Severe Chronic Active Liver Disease: A Controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology*. 1972;63(5):820-33.
7. Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 1996;110(3):848-57.
8. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology*. 1993;18(4):998-1005.
9. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;31(5):929-38.
10. Czaja AJ, Souto EO, Bittencourt PL, Cancado EL, Porta G, Goldberg AC, et al. Clinical distinctions and pathogenic implications of type 1 autoimmune hepatitis in Brazil and the United States. *J Hepatol*. 2002;37(3):302-8.
11. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2002;36(2):479-97.
12. Schalm SW, Korman MG, Summerskill WH, Czaja AJ, Baggenstoss AH. Severe chronic active liver disease. Prognostic significance of initial morphologic patterns. *Am J Dig Dis*. 1977;22(11):973-80.
13. Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled Trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet*. 1973;1(7806):735-7.
14. Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M, Drenth JP. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol*. 2010 Jul;53(1):191-8.
15. Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med*. 1971;40:159-85.
16. Schalm SW, Summerskill WH, Go VL. Prednisone for chronic active liver disease: pharmacokinetics, including conversion to prednisolone. *Gastroenterology*. 1977;72(5 Pt 1):910-13.
17. Summerskill WH, Korman MG, Ammon HV, Baggenstoss AH. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. *Gut*. 1975;16(11):876-83.
18. Stellon AJ, Keating JJ, Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Maintenance of remission in autoimmune chronic active hepatitis with azathioprine after corticosteroid withdrawal. *Hepatology*. 1988;8(4):781-4.
19. Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med*. 1995;333(15):958-63.
20. Zachou K, Gatselis N, Papadamou G, Rigopoulou EI, Dalekos GN. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naïve patients. *J Hepatol*. 2011 Sep;55(3):636-46.
21. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, Bahr MJ, Günther R, Hultcrantz RW, Spengler U, Lohse AW, Szalay F, Färkkilä M, Pröls M, Strassburg CP; European AIH-BUC-Study Group. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 2010 Oct;139(4):1198-206.
22. USP DI(R) Drug Information for the Health Care Professional. Tauton: Micromedex Thomson Healthcare; 2007.
23. Chocair, PR; Duley, JA; Simmonds HA, et.al. The importance of thiopurine methyltransferase activity for the use of azathioprine in transplants recipients. *Transplantation* 1992;53:1051
24. Elion G. The purine path to chemotherapy. *Bioscience Reports* 1988;(5):509.
25. Physicians' Desk Reference. 63th ed. Montvale: Medical Economics Thomson Healthcare; 2009.

#### TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE AZATIOPRINA

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de azatioprina, indicada para o tratamento da hepatite autoimune.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico

\_\_\_\_\_  
(nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- aumento da expectativa de vida;
- melhora da qualidade de vida;
- melhora dos sintomas clínicos;
- diminuição da atividade inflamatória à biópsia hepática;
- normalização dos níveis das aminotransferases;
- prevenção de recaídas.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

- na gravidez, há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos. Caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;

- o medicamento é distribuído pelo leite materno e, por esta razão, as mães não devem amamentar devido ao potencial risco de efeitos adversos no bebê;

- principais efeitos adversos hematológicos: anemia, diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue; gastrointestinais: náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, toxicidade para o fígado;

- efeitos adversos comuns: febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, queda de cabelo, aftas, dores articulares, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar, pressão baixa e reações de hipersensibilidade;

- contraindicado em caso de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao medicamento ou componentes da fórmula.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei ser assistido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. ( ) SIM ( ) NÃO

Local: Data:

Nome do paciente:

Cartão Nacional de Saúde:

Nome do responsável legal:

Documento de identificação do responsável legal:

Assinatura do paciente ou do responsável legal

Médico responsável: CRM: UF:

Assinatura e carimbo do médico

Data: \_\_\_\_\_

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou ao seu responsável legal.